



IGNORANTIA NOCET

Polivy[®] (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 24.05.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 24 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 16 grudnia 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowanie wyników i wniosków.
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Opracowanie podsumowania; • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena stosunku korzyści do ryzyka; • Opracowanie podsumowania. • Kontrola obliczeń.
	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę 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	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	26
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne	31
3.6.3. Dodatkowe publikacje	45
3.7. Ocena homogeniczności.....	45
3.8. Ekstrakcja danych.....	45
3.9. Ocena jakości informacji	48
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	49
3.10.1. Analiza statystyczna w badaniach włączonych.....	50
4. Ocena skuteczności POL-R-CHP względem R-CHOP.....	55

4.1. PFS wg IA.....	57
4.1.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA.....	57
4.1.2. Szacowany wskaźnik PFS wg IA.....	59
4.2. EFS wg IA.....	60
4.2.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS wg IA.....	61
4.2.2. Szacowany wskaźnik EFS wg IA.....	64
4.3. Odpowiedź na leczenie wg BICR lub IA	65
4.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	65
4.4. OS.....	68
4.4.1. Czas przeżycia całkowitego	68
4.4.1. Szacowany wskaźnik OS	69
4.5. DFS wg IA.....	70
4.5.1. Czas przeżycia wolnego od choroby wg IA	70
4.5.2. Szacowany wskaźnik DFS wg IA	72
4.6. DOR wg IA.....	73
4.6.1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA	73
4.6.2. Szacowany wskaźnik DOR wg IA.....	74
4.7. Nowe leczenie przeciwcłoniakowe	75
4.7.1. Częstość stosowania NALT.....	75
4.8. Ocena PRO.....	79
4.8.1. Częstość zmiany PRO	79

4.8.2. Czas do pogorszenia PRO.....	83
4.8.3. Zmiana wyniku FACT-GOG/NTX.....	84
5. Ocena skuteczności POL-R-CHP względem R-CHOP 	
	85
5.1. PFS wg IA.....	86
5.1.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA.....	86
5.1.2. Szacowany wskaźnik PFS wg IA.....	87
5.2. EFS wg IA.....	88
5.2.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS wg IA.....	88
5.2.2. Szacowany wskaźnik EFS wg IA.....	90
5.3. Odpowiedź na leczenie	91
5.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg BICR lub IA.....	91
5.4. OS.....	91
5.4.1. Czas przeżycia całkowitego	91
5.4.2. Szacowany wskaźnik OS	92
5.5. DFS wg IA.....	93
5.5.1. Czas przeżycia wolnego od choroby wg IA	93
5.5.2. Szacowany wskaźnik DFS wg IA	94
5.6. DOR wg IA.....	95
5.6.1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA.....	95
5.6.2. Szacowany wskaźnik DOR wg IA.....	96
6. Ocena bezpieczeństwa POL-R-CHP względem R-CHOP	97

11.1.2. ██████████	146
11.2. Ocena bezpieczeństwa POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP	148
11.2.1. Populacja całkowita	148
11.2.2. ██████████	149
11.2.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	150
11.3. Wnioski	151
12. Dyskusja	153
13. Załączniki	159
13.1. PFS w podgrupach wg oceny badacza na podstawie badania <i>POLARIX</i>	159
13.2. Ocena POL-R-CHP na podstawie badania <i>GO29044</i>	163
13.2.1. Ocena skuteczności POL-R-CHP na podstawie badania <i>GO29044</i>	163
13.2.1. Ocena bezpieczeństwa POL-R-CHP na podstawie badania <i>GO29044</i>	165
13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	167
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	168
13.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	169
13.5.1. <i>POLARIX</i>	169
13.5.2. <i>GO29044</i>	177
13.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	182
13.7. Skale oceny jakości badań	187
13.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	192
13.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	193

14. Spis tabel	195
15. Spis rysunków	199
16. Bibliografia.....	201

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ab. konf.	abstrakt konferencyjny
ABC	ang. <i>activated B-cell-like</i> – grupa molekularna z profilem ekspresji genów charakterystycznym dla aktywowanych komórek B
ADR	ang. <i>adverse drug reaction</i> – niepożądane działanie leku
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> - aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute Neutrophil Count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
Anty-CD79b	ang. <i>cluster of Differentiation 79B antibodies</i> – przeciwciało klastrera różnicowania 79B
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
aPTT	ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
B/R	ang. <i>the benefit-risk balance</i> – stosunek korzyści do ryzyka
BICR	ang. <i>blinded independent central review</i> – zaślepiena, niezależna, centralna ocena
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHOP	schemat cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMH	ang. <i>Cochran-Mantel-Haenszel test</i> – test Cochрана-Mantela-Haenszela
COO	ang. <i>cell-of-origin</i> – pochodzenie komórkowe
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DEL	ang. <i>double-expressor lymphoma</i> – chłoniak o podwójnej ekspresji
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – przeżycie bez objawów choroby
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi 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

Skrót	Rozwinięcie
EFS	ang. <i>event free survival</i> – przeżycie wolne od zdarzeń
EFS _{all}	ang. <i>event-free survival all causes</i> – przeżycie wolne od zdarzenia analizowane na podstawie wszystkich zdarzeń
EFS _{eff}	ang. <i>event-free survival efficacy</i> – przeżycie wolne od zdarzenia analizowane na podstawie wyników skuteczności
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EOT	ang. <i>end of treatment</i> – zakończenie badania
EORTC QLQ-C30	ang. <i>The EORTC Core Quality of Life questionnaire designed to measure cancer patients' physical, psychological and social functions</i> – kwestionariusz oceny funkcjonowania fizycznego i zmęczenia
FACT-GOG/NTX	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Neurotoxicity</i> – kwestionariusz do oceny neurotoksyczności
FACT-Lym LymS	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i> - kwestionariusz do oceny objawów chłoniaka
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
G-CHP	obinutuzumab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	górną granicą normy
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus upośledzenia odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTLV-1	ang. <i>human T-lymphotrophic 1 Virus</i> – ludzki wirus T-limfotropowy
IA	ang. <i>Investigator Assessment</i> – ocena wg badacza
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IRR	ang. <i>infusion related reactions</i> – reakcje związane z wlewem
IS	istotność statystyczna
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 ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MALT	ang. <i>mucosa associated lymphoid tissue lymphoma</i> – tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMAE	ang. <i>monomethyl auristatin E</i> – monometyloaurystatyna E
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NALT	nowe leczenie przeciw chłoniakowi
n/d	nie dotyczy
NHL	ang. <i>non-Hodkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
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>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań nierandomizowanych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport o bezpieczeństwie
PD	ang. <i>disease progression</i> – progresja choroby
PET-CT	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
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
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalitis</i> – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PN	ang. <i>peripheral neuropathy</i> – neuropatia obwodowa
POL	polatuzumab wedotyny
POL-G-CHP	polatuzumab wedotny w skojarzeniu z obinutuzumabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem
POL-R-CHP	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź

Skrót	Rozwinięcie
PRO	punkty końcowe zgłaszane przez chorych
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
R-CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon oraz rytuksymab
R-CHP	schemat chemioterapii obejmujący rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicynę i prednizon
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RNA HCV	ang. <i>test used to determine whether the hepatitis C virus (HCV) exists in your bloodstream</i> - HCV jest hepatotropowym wirusem RNA należącym do rodziny flawiwirusów (Flaviviridae), czynnikiem etiologicznym wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C)
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tj.	to jest
TLS	ang. <i>tumour lysis syndrome</i> – zespół rozpadu guza
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
tt.	ang. <i>original non-English title</i> – tytuł oryginalny nie-angielski
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 Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Populację docelową dla polatuzumabu wedotyny (POL) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Polivy®*, stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), z wynikiem IPI równym 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) są jednymi z najczęstszych (30-35%) i najbardziej agresywnych chłoniaków niehodgkinowskich. DLBCL występują w każdej grupie wiekowej, ale częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem. Należą one do chłoniaków, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości chorych zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia.

Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla polatuzumabu wedotyny.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

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

INTERWENCJA

Schemat POL-R-CHP

Przedmiotem analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Częsteczką POL składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1 za pomocą rozszczepialnego łącznika. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.

Zgodnie z *ChPL Polivy®*, zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy®, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7. i 8. polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne leku.

KOMPARATOR

Schemat R-CHOP

Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem).

Zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.

Standardowa chemioterapia wg schematu CHOP: cyklofosfamid 750 mg/m² pc., doksorubicyna 50 mg/m² pc., winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizolon 40 mg/m² pc./dobę w dniach 1.-5. cyklu) co 3 tygodnie.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie wolne od choroby (DFS);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- nowe leczenie przeciw chłoniakowi (NALT);
- ocena PRO (punkty końcowe zgłaszane przez chorych);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- 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).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania POL-R-CHP względem R-CHOP, jak również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji oraz danych służących dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu opublikowanego w pełnym tekście spełniającego kryteria systematyczności.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. analiza została uzupełniona o dane przedstawione w przeglądzie systematycznym *Sheng 2023*, opublikowanym po dacie złożenia wniosku.

W wyniku przeglądu do analizy klinicznej zakwalifikowano następujące badania pierwotne:

- **POLARIX** – badanie eksperymentalne z grupą kontrolną (RCT) fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo POL-R-CHP względem R-CHOP.
- **GO29044** – badanie eksperymentalne, otwarte, bez randomizacji, fazy Ib/II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo POL w skojarzeniu z R-CHP/G-CHP.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Porównanie skuteczności POL-R-CHP vs R-CHOP – populacja całkowita (IPI 2-5)

Do badania *POLARIX* włączano chorych z wynikiem w skali IPI wynoszącym 2-5 punktów. Populacja wnioskowana została zawężona do populacji z IPI równym 3-5 punktów – w badaniu *POLARIX* stanowili oni niemal dwie trzecie chorych (62% w populacji całkowitej).

W badaniu *POLARIX* testowanie statystyczne zostało przeprowadzone w populacji całkowitej dla:

- pierwszorzędnego punktu końcowego – PFS wg oceny badacza (IA);
- kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, które były testowane hierarchicznie (kolejność punktów ułożone według kolejności testowania):
 - EFS_{eff} wg IA;
 - CR wg zaślepionej, niezależnej, centralnej oceny (BICR) po zakończeniu terapii;
 - OS.

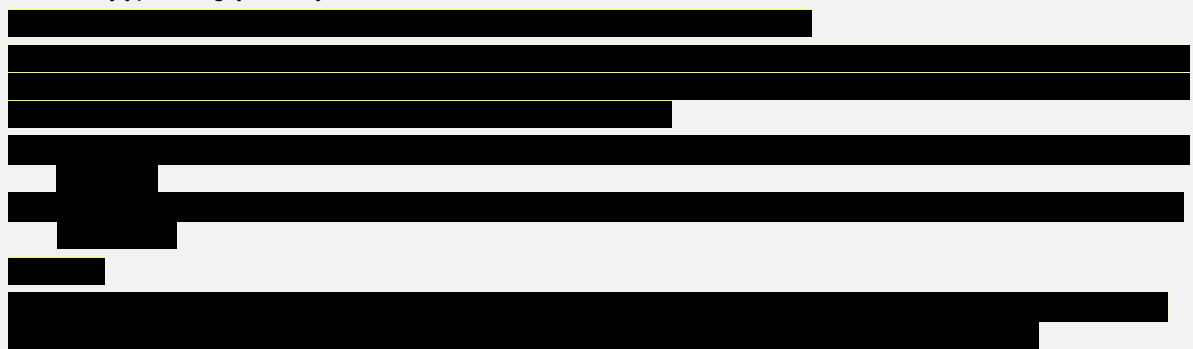
W badaniu *POLARIX* stwierdzono istotną statystycznie, wyższą skuteczność POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP dla pierwszorzędnego punktu końcowego PFS wg IA oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego EFS_{eff} wg IA (data odcięcia danych 28 czerwca 2021 r.):

- w grupie POL-R-CHP ryzyko wystąpienia zdarzenia **PFS wg oceny badacza (IA)** było niższe o 27% w porównaniu z grupą R-CHOP, różnica między grupami była istotna statystycznie;
- w grupie POL-R-CHP ryzyko wystąpienia zdarzenia **EFS_{eff} wg IA** było niższe o 25% w porównaniu z R-CHOP, różnica między grupami była istotna statystycznie;
- częstość występowania **CR wg BICR** była liczbowo wyższa w grupie POL-R-CHP vs R-CHOP (78,0% vs 74,0%) jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie;
- leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko **zgonu** o 6% w porównaniu z leczeniem R-CHOP, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ze względu na niewielką liczbę zgonów w obu grupach wyniki OS były niedojrzałe i nie osiągnęły wstępnie określonego progu istotności statystycznej.

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 39,7 miesiąca (data odcięcia: 5 czerwca 2022 r.) są zbieżne z wynikami analizy śródkresowej. Istotna statystycznie przewaga POL-R-CHP nad komparatorem dla PFS wg IA [REDACTED] utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji. Mimo, że dla dłuższego okresu obserwacji dane dla OS były bardziej dojrzałe to wyniki końcowej analizy OS były zgodne z wynikami analizy śródkresowej (różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

U chorych leczonych POL-R-CHP stwierdzono, że ryzyko konieczności zastosowania 2. linii terapii było mniejsze o 34% w porównaniu z R-CHOP.

Wyniki metaanalizy opublikowane w przeglądzie systematycznym *Sheng 2023* wskazują, że zastosowanie schematu POL-R-CHP wiąże się z istotnie statystycznie wyższą poprawą w zakresie PFS w porównaniu ze schematem R-CHOP: HR: 0,73, p=0,02. Spośród 10 ocenianych schematów leczenia pierwszego rzutu, prawdopodobieństwo, że POL-R-CHP zajmuje 1. miejsce pod względem wydłużenia PFS było największe i wynosiło 45,6%. POL-R-CHP wg rankingu SUCRA ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją pod względem wydłużenia PFS.



Wyniki metaanalizy opublikowane w przeglądzie systematycznym *Sheng 2023* dla podgrupy chorych z IPI 3-5 wskazują na **istotną statystycznie, większą korzyść ze stosowania POL-R-CHP w porównaniu z grupą R-CHOP dla przeżycia wolnego od progresji choroby.**

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpieczeństwa POL-R-CHP vs R-CHOP – populacja całkowita (IPI 2-5)

W badaniu *POLARIX* wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu schematów w zakresie częstości występowania następujących kategorii raportowanych zdarzeń (data odcięcia danych 28

odpowiedzi w obu grupach terapeutycznych był wysoki i porównywalny, to jednak utrzymywanie się remisji było trwalsze w ramieniu POL-R-CHP.

Wpływ POL-R-CHP na poprawę w zakresie PFS i EFS przełożył się na zmniejszenie zapotrzebowania na terapię 2. linii. Wyniki analizy *ad hoc* potwierdziły, że u chorych leczonych POL-R-CHP ryzyko konieczności zastosowania 2. linii terapii zmniejszyło się o 34% w porównaniu z R-CHOP. Co więcej, wyniki te wskazują, że zastąpienie R-CHOP przez POL-R-CHP w 1. linii u chorych z IPI 2-5 mogłoby zredukować konieczność zastosowania 2. linii terapii w 10-letnim okresie o 27%. Na uwagę zasługuje fakt, że immunochemioterapia R-CHP podawana z polatuzumabem wedotyny zastosowana w leczeniu 1. linii jest pierwszą, która wykazała lepszą skuteczność, porównywalne bezpieczeństwo oraz istotną statystycznie i klinicznie korzyść w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu ze standardowym leczeniem R-CHOP. Jest to o tyle istotne, że od momentu wprowadzenia R-CHOP, przez ponad 20 lat nie nastąpił żaden postęp w zakresie nowych opcji terapeutycznych w leczeniu 1. linii DLBCL. Potwierdzają to wyniki 11 badań III fazy, w których nie wykazano korzyści ze stosowania terapii innych niż R-CHOP w zakresie skuteczności.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie POL-R-CHP w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań), celem analizy klinicznej dla leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa polatuzumabu vedotyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 13.7 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (polatuzumab vedotyny). 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 umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, tt – tytuł oryginalny nie-angielski, 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 it – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All Fields* oraz *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla polatuzumabu vedotyny stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Ze względu na specyfikę populacji docelowej zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.4.

3.5. 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 włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Komentarz: w przypadku braku badań dla populacji wnioskowanej, do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji, tj. dorosłych chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, bez względu na wynik IPI.	Niezgodna z kryteriami włączenia (np. chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, dzieci)
Interwencja	<u>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP).</u> 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 rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy®, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne leku.	
Komparatory ²	Immunochemioterapia: rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP). Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego Polivy®</i> .	Nie zgodny 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; • przeżycie wolne od zdarzeń; • odpowiedź na leczenie; • przeżycie wolne od choroby; • czas trwania odpowiedzi; • nowe leczenie przeciw chłoniakowi; • ocena PRO³; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i 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 ⁴).	
	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.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

³ wyniki zgłaszane przez chorych (PRO) dotyczące oceny jakości życia (QoL) na podstawie kwestionariuszy

⁴ 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 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
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.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 633 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

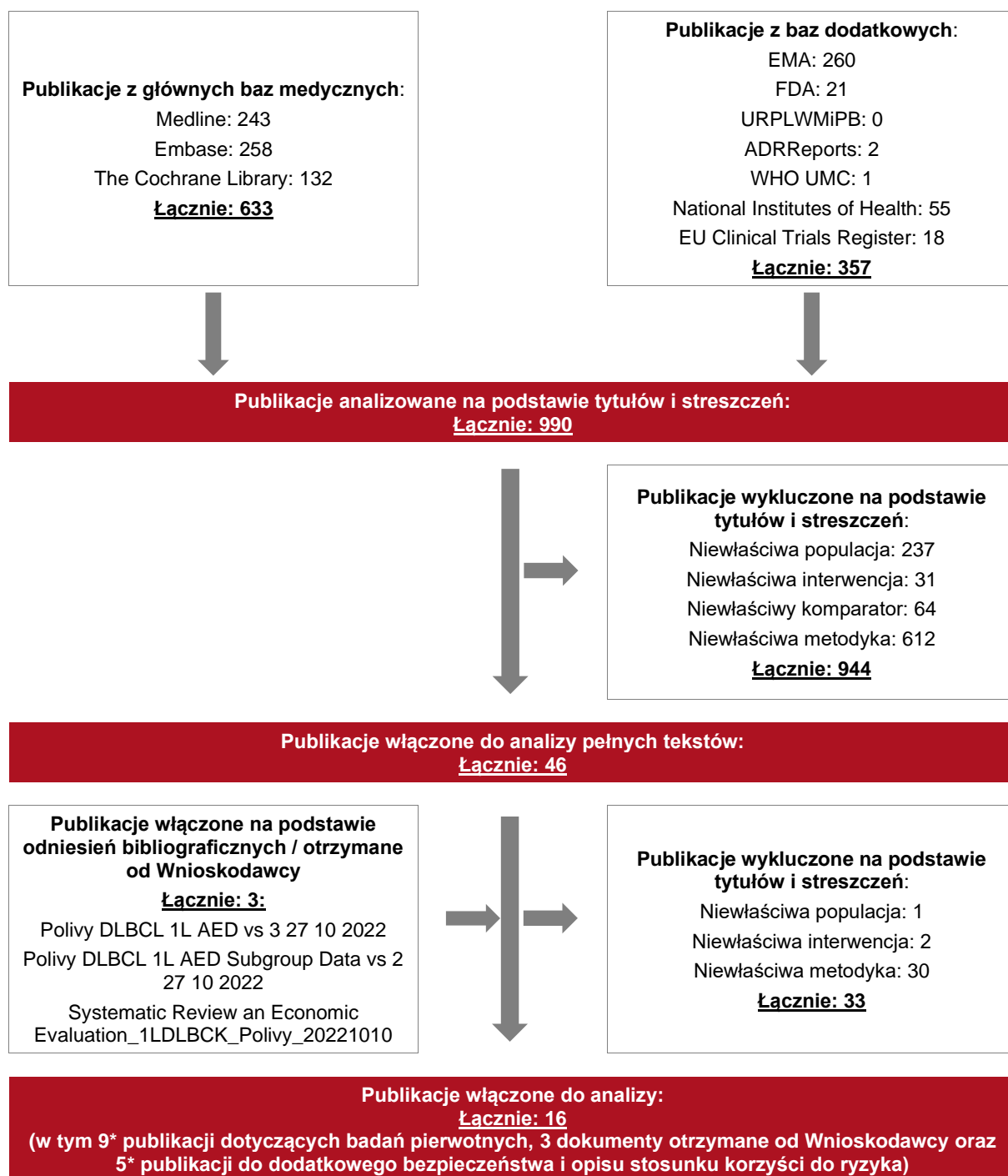
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 21 rekordów;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 260 publikacje;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji. Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁵ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

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 13.6.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



*publikacja EMA EPAR 2022 posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

Analiza kliniczna została zaktualizowana 24 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 16 grudnia 2022 r.

W związku z prośbą zawartą w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. dotyczącą aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*, dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego, który pierwotnie zakończono 14.11.2022 r.

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu spełniającego kryteria systematyczności według Cook dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji obejmującej uprzednio nieleczonych chorych na DLBCL.

Analiza została uzupełniona o dane przedstawione w przeglądzie systematycznym *Sheng 2023*, opublikowanym po dacie złożenia wniosku, w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r.

Przegląd *Sheng 2023* oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook i zakwalifikowano do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Jakość przeglądu systematycznego oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 i stwierdzono, że jest to przegląd o bardzo niskiej jakości. Celem metaanalizy było dostarczenia dowodów mogących pomóc w wyborze leczenia u chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Wyniki metaanalizy dla podgrupy chorych z IPI 3-5 wskazują na istotną statystycznie, większą korzyść ze stosowania POL-R-CHP w porównaniu z grupą R-CHOP dla przeżycia wolnego od progresji choroby. W rankingu POL-R-CHP zajął pierwsze miejsce w rankingu, POL-R-CHP miał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną pierwszej linii u chorych z uprzednio nieleczonym DLBCL pod względem poprawy PFS.

Wnioski z ww. przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w tabelach poniżej.

3.6.1.1. Charakterystyka przeglądu systematycznego

Tabela 2.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Sheng 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza The Cochrane Controlled Trial Register; Baza The Science Citation Index; Baza Medline; Baza Embase; Data przeszukania baz: b/d	Analizę zbiorczą (ang. <i>pooled analysis</i>) z metaanalizą przeprowadzono w celu dostarczenia dowodów mogących pomóc w wyborze leczenia u chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii	<p>Do metaanalizy włączono 12 badań RCT, w tym 1 badanie dla POL-R-CHP (POLARIX).</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują, że zastosowanie schematu POL-R-CHP wiąże się z istotnie statystycznie wyższą poprawą w zakresie PFS w porównaniu ze schematem R-CHOP: HR: 0,73, 95% CI: 0,57; 0,94 (p=0,02).</p> <p>W publikacji przedstawiono również prawdopodobieństwo bycia w rankingu skuteczności na jednej z 10 pozycji. Spośród 10 ocenianych schematów leczenia pierwszego rzutu, prawdopodobieństwo, że POL-R-CHP zajmuje 1. miejsce pod względem wydłużenia PFS było największe i wynosiło 45,6%. POL-R-CHP wg rankingu SUCRA ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją pod względem wydłużenia PFS.</p> <p>W przypadku analizy podgrup korzyść w zakresie PFS ze stosowania POL-R-CHP w porównaniu z innymi schematami stwierdzono u chorych z typem ABC. U chorych z DLBCL typu ABC, korzyść PFS ze stosowania POL-R-CHP była istotnie statystycznie większa w porównaniu z R-CHOP (HR: 0,40, p<0,001). Również w przypadku podgrupy chorych z DLBCL typu ABC prawdopodobieństwo, że POL-R-CHP zajmuje 1. miejsce (na 7 możliwych) pod względem wydłużenia PFS było największe i wynosiło 90,8%.</p> <p>W przypadku chorych z DLBCL typu GCB nie stwierdzono istotnej statystycznie przewagi POL-R-CHP w zakresie PFS w porównaniu do R-CHOP (HR: 1,00, p=1). Z kolei w podgrupie chorych bez obecności dużej masy guza wykazano istotną statystycznie przewagę POL-R-CHP w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z R-CHOP (HR: 0,60, 95% CI: 0,42; 0,85).</p> <p>NMA dla podgrupy IPI 3-5 wykazała, że POL-R-CHP jest istotnie statystycznie lepszy w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu z R-CHOP (HR: 0,70, 95% CI: 0,52; 0,94).</p>

3.6.1.2. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 3.
Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Sheng 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE
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
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

3.6.2. Badania pierwotne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych dla populacji wnioskowanej, obejmującej uprzednio nieleczonych chorych na DLBCL z wynikiem IPI w zakresie 3-5.

W związku z powyższym do analizy włączono 2 badania pierwotne obejmujące nieznacznie szerszą niż wnioskowana populację chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii:

- badanie **POLARIX** (publikacja pełnotekstowa *Tilly 2022*, dokument *EMA EPAR 2022*, *ab. konf. Trneny 2022*, *ab. konf. Boissard 2022*, *ab. konf. Herrera 2022* oraz [REDACTED]

[REDACTED] porównujące skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL-R-CHP) oraz rytuksymabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP).

W analizie uwzględniono dodatkowo dane przedstawione w *ab. konf. Friedberg 2022*, opublikowanym po zamknięciu przeglądu systematycznego oraz dokument [REDACTED]

[REDACTED] w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r.

- badanie **GO29044** (publikacja pełnotekstowa *Tilly 2019*, dokument *EMA EPAR 2022*, *ab. konf. Tilly 2017*) – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem oraz rytuksymabem lub obinutuzumabem (R-CHOP lub G-CHOP).

POLARIX

Badanie **POLARIX** to randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne fazy III, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Do badania włączono 879 chorych, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy stosującej polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL-R-CHP) lub do grupy stosującej rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP). Chorzy

przydzieleni do grupy POL-R-CHP otrzymywali placebo odpowiadające winkrystynie, natomiast chorzy w grupie R-CHOP stosowali placebo odpowiadające POL.

W badaniu przydzielenie chorych do grup odbywało się z uwzględnieniem czynników stratyfikujących, tj. wyniku IPI (2 vs 3-5), statusu choroby z dużą masą guza (obecna jedna lub więcej zmian o wielkości $\geq 7,5$ cm vs. brak obecności zmian) oraz regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone, Kanada i Australia vs Azja vs reszta świata).

Obie grupy chorych były odpowiednio zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 65 lat (zakres: 19; 80 lat) w grupie leczonej POL-R-CHP i 66 lat (zakres: 19; 80 lat) w grupie leczonej R-CHOP. U chorych na DLBCL podkreśla się także znaczenie podgrup molekularnych (GCB vs. ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych białek BCL2, BCL6 i MYC. Podtypy GCB i ABC stwierdzono u odpowiednio ok. 56% i ok. 31% chorych w grupie POL-R-CHP oraz u odpowiednio ok. 50% i ok. 35% chorych w grupie R-CHOP. Z kolei współwystępowanie rearanżacji MYC z BCL2 lub rzadziej BCL6 – typu *double hit lymphoma* lub *triple hit lymphoma* – u ok. 8% chorych w grupie POL-R-CHP oraz u ok. 6% chorych w grupie R-CHOP.

Chorzy z wynikiem IPI 3-5 stanowili 62% populacji ogółem zarówno w grupie POL-R-CHP, jak i R-CHOP. U pozostałych chorych (po 38% w obu grupach) stwierdzono wynik IPI 2. Należy podkreślić, że w badaniu chorych stratyfikowano ze względu na wynik IPI tym samym randomizacja do grup terapeutycznych nie została zaburzona. Obie podgrupy chorych z IPI 3-5 były odpowiednio zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej. Mediana wieku w momencie randomizacji w obu grupach wynosiła 67 lat. W podgrupie z IPI 3-5 znaczną część populacji stanowili chorzy w wieku >60 r.ż. (74,4% w grupie POL-R-CHP i 78,3% w grupie R-CHOP), natomiast ze względu na płeć odnotowano niewielką przewagę mężczyzn (53,5% w grupie POL-R-CHP i 57,4% w grupie R-CHOP). Dużą masę guza ($\geq 7,5$ cm) stwierdzono u połowy chorych z IPI 3-5 (50,9% w grupie POL-R-CHP i 50,7% w grupie R-CHOP).

GO29044

Badanie GO29044 to eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej, wielośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne fazy Ib (eskalacja dawki) oraz fazy II (rozszerzona faza badania), prowadzone z udziałem dorosłych chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Do badania włączono 85 chorych, z czego 25 wzięło udział w fazie Ib, z podziałem na 5 grup leczenia, a 66 chorych włączono do fazy II badania

z podziałem na 2 grupy leczenia POL w skojarzeniu z R-CHP lub obinutuzumabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (G-CHP)⁶.

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie chorych otrzymujących schemat POL-R-CHP w dawkach zgodnych z ChPL. Nie uwzględniono ramion, w których dawkowanie POL było niezgodne z ChPL (dawka inna niż 1,8 mg/kg m.c.) i/lub POL podawano w schemacie innym niż opisany w ChPL (inny niż POL-R-CHP). W analizowanej grupie obejmującej łącznie 45 chorych mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 69 lat (zakres: 66,0; 75,0 lat). Podtypy GCB i ABC stwierdzono u odpowiednio 50% i 33,3% chorych. Wynik IPI 3-5 odnotowano u 76,6% chorych.

Mając na uwadze ograniczenia w metodyce badania GO29044 zdecydowano się przedstawić wyniki w załączniku. Stanowią one dodatkowe informacje i uzupełniającą analizę do badania POLARIX.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.5.

⁶ W dokumencie EMA EPAR 2022 wskazano, że w czasie trwania badania GO29044 zrezygnowano z włączania chorych do ramienia POL-G-CHP. Decyzję tę podjęto w oparciu o wyniki badania GOYA, w którym nie wykazano żadnej dodatkowej korzyści w zakresie skuteczności schematu G-CHOP względem R-CHOP, co określono na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego badania, jakim był PFS oceniony przez badacza.

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (POL-R-CHP)	Komparator (R-CHOP)
POLARIX	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	Mediana okresu obserwacji wynosiła 28,2 miesiąca (zakres 0,1; 43,4) dla daty odcięcia danych: 28 czerwca 2021 roku. Mediana dla dłuższego okresu obserwacji wynosiła 39,7 miesiąca dla daty odcięcia danych: 15 czerwca 2022 roku.	Dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z obecnością antygenu CD20 (DLCL CD20+), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Chorzy z wynikiem IPI 3-5 stanowili 62% populacji ogólnej.	Grupa badana: N= 440 Grupa kontrolna: N=439	Schemat POL-R-CHP POL w dawce 1,8 mg/kg m.c. + rytuksymab 375 mg/m ² + cyklofosfamid 750 mg/m ² + doksorubicyna 50 mg/m ² + prednizon 100 mg	Schemat R-CHOP Winkrystyna 1,4 mg/m ² (max 2 mg) + rytuksymab 375 mg/m ² + cyklofosfamid 750 mg/m ² + doksorubicyna 50 mg/m ² + prednizon 100 mg
						Uwagi: Chorzy przydzieleni do grupy POL-R-CHP otrzymywali placebo odpowiadające winkrystynie, natomiast chorzy w grupie R-CHOP stosowali placebo odpowiadające POL. Podczas 7. i 8. cyklu chorzy w obu grupach otrzymywali rytuksymab w monoterapii w dawce 375 mg/m ² . Zarówno interwencja, jak i komparator były podawane drogą iniekcji dożylnych, z wyjątkiem prednizonu, który podawany był drogą doustną.	
GO29044	Eksperymentane, nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy Ib (eskalacja dawki) oraz fazy II		Mediana okresu obserwacji dla chorych włączonych do fazy II badania, wynosiła 21,5 miesiąca (IQR 16,7; 24,3) dla daty odcięcia	Dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani	Grupa badana: 1,8 mg/kg m.c. POL-R-CHP Faza Ib: N=7 Faza II: N=45	Schemat POL-R-CHP POL w dawce 1,8 mg/kg m.c. + rytuksymab 375 mg/m ² + cyklofosfamid 750 mg/m ² + doksorubicyna 50	Nie dotyczy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (POL-R-CHP)	Komparator (R-CHOP)
	(faza rozszerzona) ; Klasyfikacja AOTMIT: n/o; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Jadad ⁷ : 1/5 (badanie otwarte, nierandomizowane)	danych: 29 grudnia 2017 roku ⁸	wcześniejszej terapii. Chorzy z wynikiem IPI 3-5 stanowili niemal 77% populacji ogólnej.	Pozostałe interwencje nieuwzględnione w analizie: Faza Ib: 1,0 mg/kg m.c. POL-R-CHP: N=3 1,4 mg/kg m.c. POL-R-CHP: N=3 1,4 mg/kg m.c. POL-G-CHP: N=6 1,8 mg/kg m.c. POL-G-CHP: N=6; Faza II: 1,8 mg/kg m.c. POL-G-CHP: N=21	mg/m ² + prednizon 100 mg	
<p style="text-align: center;">Uwagi:</p> <p>W analizie nie uwzględniono 4 interwencji, w tym: POL (w dawce 1,0 mg/kg m.c. lub 1,4 mg/kg m.c.) + R-CHP, z powodu dawkowania niezgodnego z ChPL oraz POL (w dawce 1,4 mg/kg m.c. lub 1,8 mg/kg m.c.) + G-CHP, ze względu na dawkowanie i/lub schemat niezgodne z ChPL,</p> <p>Badane interwencje były podawane drogą iniekcji dożylnych, z wyjątkiem prednizonu, który podawany był drogą doustną.</p>							

⁷ zdecydowano o ocenie badania GO29044 według skali Jadad, mimo ograniczenia jakim jest brak randomizacji. Należy podkreślić, że faza 1 badania była fazą eskalacji dawki, więc przeprowadzenie randomizacji nie było możliwe, GO29044 jest równocześnie badaniem eksperymentalnym z równoległym przydziałem do grup badanych

⁸ oceny kliniczne przeprowadzano co 3 miesiące, a tomografię komputerową co 6 miesięcy przez 2 lata po zakończeniu badanego leczenia

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.5. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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.

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

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	POLARIX	<p>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>) wg oceny badacza (IA) stanowiło w badaniu <i>POLARIX</i> <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia, tj. progresji choroby lub nawrotu choroby w ocenie badacza przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p>	Im niższa częstość występowania progresji choroby oraz im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018].</p> <p>PFS, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
	GO29044	<p>W badaniu <i>GO29044</i> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowiło <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>PFS zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia badania do czasu progresji, nawrotu choroby lub nastąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie badacza.</p>		
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)	POLARIX	<p>Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, ang. <i>event-free survival</i>) stanowiło w badaniu <i>POLARIX</i> <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u> uwzględniony w ramach testowania hierarchicznego.</p> <p>W badaniu analizowano EFS na podstawie wyników skuteczności (EFS_{eff}, ang. <i>EFS efficacy</i>) lub na podstawie wszystkich zdarzeń (EFS_{all}, ang. <i>EFS all causes</i>).</p> <p>EFS_{eff} wg IA zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji/nawrotu choroby; • zgonu; 	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	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia przeciwcłoniakowego nieokreślonego w protokole (NALT) z powodu pierwotnej przyczyny skuteczności określonej przez badacza, innej niż progresja choroby/nawrót choroby; choroby resztkowej niezależnie od zastosowania NALT, którą stwierdzono na podstawie biopsji pobranej po zakończeniu leczenia. <p>EFS_{all} wg IA zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia najwcześniej zgłoszonego zdarzenia tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresji choroby lub nawrotu choroby; zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; rozpoczęcia jakiegokolwiek nowej terapii przeciw chłoniakowi (NALT). <p>Jeśli określone zdarzenie (progresja lub nawrót choroby, zgon, rozpoczęcie jakiegokolwiek nowej terapii przeciw chłoniakowi) nie wystąpiło, EFS oceniano w ostatnim dniu, w którym przeprowadzono ocenę guza. W przypadku chorych, u których nie stwierdzono jednego z ww. zdarzeń i u których nie przeprowadzono oceny guza po badaniu wstępnym, EFS_{all} oceniano w dniu randomizacji.</p>		
	GO29044	<p>W badaniu GO29044 przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) stanowiło <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>. EFS zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia badania do:</p> <ul style="list-style-type: none"> czasu progresji; nawrotu choroby; nastąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; rozpoczęcia jakiegokolwiek nowej terapii przeciwcłoniakowej. 		
	POLARIX	<p>Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) stanowiło w badaniu POLARIX <u>kluczowy</u></p>	Im niższa częstość występowania zgonów	Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności,

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Przeżycie całkowite (OS)		<p><u>drugorzędowy punkt końcowy</u> uwzględniony w ramach testowania hierarchicznego.</p> <p>OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Dane dla chorych, u których nie odnotowano zgonu zostały ocenzone dla daty odpowiadającej dnu, w którym chory jeszcze żył, co zostało udokumentowane przez badacza. Dane dla chorych, dla których nie były dostępne informacje po rozpoczęciu badania zostały ocenzone w dniu randomizacji.</p>	oraz im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiuk 2014].
	GO29044	<p>W badaniu GO29044 przeżycie całkowite (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>OS zdefiniowano jako czas do pierwszego dnia badania do dnia wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>		<p>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].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
Odpowiedź na leczenie	POLARIX	<p>Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>) na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej oraz tomografii komputerowej (PET-CT) była oceniana pod koniec leczenia. CR oceniona przez zaślepioną, niezależną, centralną komisję (BICR) stanowiła w badaniu POLARIX <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u> uwzględniony w ramach testowania hierarchicznego.</p> <p>W ramach badania POLARIX odpowiedź na leczenie wg badacza (IA) jak i wg niezależnej centralnej komisji oceniającej (BICR) została określona na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano.</p> <p>W ramach odpowiedzi na leczenie analizowano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowitej odpowiedzi (CR); • częściowej odpowiedzi (PR); • braku odpowiedzi lub stabilnej choroby (SD); • progresji choroby (PD). 	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, <i>Analiza problemu decyzyjnego Polivy®</i>]. Ponadto, w porównaniu z OS, ocena odpowiedzi na leczenie nie wymaga dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu [FDA 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Szczegółowy opis kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego Polivy®</i> .		Według danych przedstawionych w <i>Wytycznych dotyczących prowadzenia 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]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
	GO29044	W badaniu GO29044 odpowiedź całkowita (CR) oceniana na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej oraz tomografii komputerowej (PET-CT) w fazie rozszerzonej badania stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> . Odpowiedź na leczenie oceniana była zgodnie z klasyfikacją <i>Workshop to Standardize Response Criteria for Non Hodgkin's Lymphomas 2007</i> .		
Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS)	POLARIX	Przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. <i>disease-free survival</i>) stanowiło w badaniu POLARIX <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> . DFS zdefiniowano jako czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej CR do dnia nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u chorych z CR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie. W przypadku chorych, którzy osiągnęli CR i nie mieli nawrotu choroby lub nie stwierdzono zgonu w momencie analizy, DFS oceniano w ostatnim dniu, w którym przeprowadzono ocenę guza, gdy było wiadome, że chory jest wolny od choroby. Jeśli nie przeprowadzono oceny guza po dacie pierwszego wystąpienia udokumentowanej CR, DFS oceniano w dniu pierwszego wystąpienia udokumentowanej CR. Ponieważ określenie DFS opierało się na nierandomizowanej podgrupie chorych, formalne testowanie hipotezy nie zostało przeprowadzone.	Im dłuższy czas przeżycia bez objawów choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	POLARIX	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>) stanowił w badaniu POLARIX <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> .	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie,	Czas trwania odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. FDA

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>DOR zdefiniowano jako czas od daty pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi klinicznej (CR lub PR) do daty progresji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w podgrupie chorych z CR lub PR jako najlepszą odpowiedzią na leczenie.</p> <p>W przypadku chorych, którzy osiągnęli CR lub PR i u których nie doszło do progresji, nawrotu lub zgonu w momencie analizy, DOR oceniano w ostatnim dniu, w którym przeprowadzono ocenę guza, gdy było wiadome, że u chorego nie wystąpiła progresja choroby. Jeśli nie przeprowadzono oceny guza po dacie pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi klinicznej (CR lub PR), DOR oceniano w dniu pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi klinicznej.</p>	tym skuteczniejsze leczenie.	<p>wskazuje na znaczenie tego punktu końcowego w kontekście oceny korzyści klinicznych w terapiach onkologicznych, szczególnie gdy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne [FDA 2018, Pazdur 2007].</p> <p>Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.</p>
	GO29044	<p>W badaniu GO29044 czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>DOR zdefiniowano w grupie chorych, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, jako czas od udokumentowania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do czasu progresji, nawrotu choroby lub wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>		
Nowe leczenie przeciwcłoniakowe	POLARIX	<p>Nowe leczenie chłoniaka zdefiniowano jako nowe leczenie przeciwcłoniakowe (NALT), które można było zastosować po zakończeniu przez chorego leczenia w ramach badania POLARIX. Obejmowało ono zarówno radioterapię, jak i terapie podawane systemowo. NALT mógł być podawany z lub bez udokumentowanej progresji choroby.</p>	Im niższa częstość stosowania NALT tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku dla analizowanej populacji chorych.
Punkty końcowe zgłaszane przez chorych oceniane na podstawie	POLARIX; ab.konf. Tmeny 2022	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 – ocena funkcjonowania fizycznego i zmęczenia.</p> <p>Klinicznie znaczącą poprawę <u>funkcjonowania fizycznego</u> zdefiniowano jako wzrost wyniku o ≥ 7 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie jako</p>	EORTC QLQ-C30 <u>Ocena funkcjonowania fizycznego</u> ; im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.	EORTC QLQ-C30 <u>Ocena funkcjonowania fizycznego</u> : poprawa – wzrost wyniku o ≥ 7 punktów, pogorszenie – zmniejszenie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
kwestionariuszy (PRO)		<p>zmniejszenie o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p> <p>Klinicznie znaczącą poprawę <u>zmęczenia</u> zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku o ≥ 9 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zwiększenie o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p> <p>Kwestionariusz FACT-Lym LymS – ocena objawów chłoniaka.</p> <p>Klinicznie znaczącą poprawę <u>objawów chłoniaka</u> zdefiniowana jako wzrost o ≥ 3 punkty, a klinicznie znaczące pogorszenie jako zmniejszenie o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej.</p> <p>Kwestionariusz FACT-GOG/NTX – ocena neurotoksyczności.</p> <p>Wyniki kwestionariusza zawierają się w zakresie od 0 do 44, przy czym wyższe wyniki oznaczają niższy stopień nasilenia <u>neuropatii obwodowej</u> – minimalna klinicznie istotna różnica to obniżenie wyniku o 1,38 do 3,68 punkty.</p>	<p><u>Ocena zmęczenia</u>: im mniejszy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>FACT-Lym LymS</p> <p><u>Ocena objawów chłoniaka</u>: im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>FACT-GOG/NTX</p> <p><u>Ocena neurotoksyczności</u>: im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p> <p><u>Ocena zmęczenia</u>: poprawa – zmniejszenie wyniku o ≥ 9 punktów, pogorszenie – zwiększenie o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.</p> <p>FACT-Lym LymS</p> <p><u>Ocena objawów chłoniaka</u>: poprawa – wzrost o ≥ 3 punkty, pogorszenie – zmniejszenie o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej.</p> <p>FACT-GOG/NTX</p> <p><u>Ocena neurotoksyczności</u>: minimalna klinicznie istotna różnica – obniżenie wyniku o 1,38 do 3,68 punkty.</p>
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	POLARIX GO29044	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); <ul style="list-style-type: none"> • 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. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub 	<p>płytek krwi/ANC⁹, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

⁹ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 		
	POLARIX	Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) raportowano zgodnie z kryteriami klasyfikacji układów i narządów MedDRA w wersji 24.0.		
	GO29044	Profil bezpieczeństwa i tolerancji leczenia skojarzonego POL-R-CHP/POL-G-CHP stanowił w badaniu GO29044 pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdarzenia niepożądane oceniano według <i>US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> w wersji 4.0.		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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



- 2 publikacje EMA [EMA EPAR 2022, ChPL Polivy®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2022];
- 1 publikację FDA [FDA 2019];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano żadnego badania zakończonego i nieopublikowanego.

3.7. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano metaanaliz oraz porównań pośrednich, a ze względu na odmienną metodykę oraz okresy obserwacji w badaniach, uznano, iż ocena homogeniczności nie jest wymagana.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 ze wskazanych analityków   według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.8);
- ekstrahowano wyniki dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, przy czym w raporcie uwzględniono również dane dla zaplanowanej analizy śródkresowej (pierwotnej);
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych w badaniach wskazano jedynie odsetek chorych. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń;

- nadrzędne źródło danych do badania *POLARIX* stanowiła publikacja *Tilly 2022*. W przypadku punktów końcowych dotyczących skuteczności, w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji *Tilly 2022*, a dodatkowe informacje uzupełniono natomiast w oparciu o dokument *EMA EPAR 2022* oraz *ab. konf. Trneny 2022*, *ab. konf. Boissard 2022*, *ab. konf. Herrera 2022*. W ramach uzupełnienia analizy skuteczności zaprezentowano również dane z materiałów otrzymanych od Wnioskodawcy [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (data odcięcia: 15.06.2022 r.);
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- w przypadku badania *POLARIX* ekstrahowano wyłącznie wyniki uzyskane z analizy ze stratyfikacją wg czynników wybranych podczas randomizacji;
- nie ekstrahowano danych dotyczących bezpieczeństwa opublikowanych w dokumencie *EMA EPAR 2022*, ponieważ w publikacji nie przedstawiono danych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji *Tilly 2022*, która była źródłem nadrzędnym. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- w przypadku badania *GO29044* ekstrahowano wyłącznie dane dla podgrupy dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii i którzy otrzymali terapię POL-R-CHP (N=45, w tym 5 chorych z fazy Ib i 40 chorych z fazy II) z dawkowaniem zgodnym z zapisami *ChPL Polivy*®. Nie uwzględniono danych dla populacji mieszanej (m.in. chorzy z DLBCL uprzednio nieleczeni lub z opornym nawrotowym DLBCL lub chorzy leczeni POL w skojarzeniu z R-CHP/G-CHP), ani dla populacji stosującej dawkę niezgodną z zapisami *ChPL Polivy*®;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych łącznie dla badań *POLARIX* i *GO29044* (analiza *pooled*). Dane te nie mają wartości dodanej, gdyż obejmują 435 chorych leczonych POL-R-CHP z badania *POLARIX* oraz dodatkowych 66 chorych leczonych POL-R-CHP lub POL-G-CHP z badania *GO29044* – należy podkreślić, że z tej grupy jedynie 45 chorych z DLBCL otrzymało interwencję zgodną z ChPL;

-
- w przypadku punktów końcowych wyrażonych jako *event-free* rozważano analizę parametrów HR oraz mediany czasu wolnego od zdarzenia. Odstąpiono od oceny zmiennych dychotomicznych, tj. częstości występowania zdarzeń. W badaniach onkologicznych współczynnik ryzyka (HR) jest uważany za najważniejszy parametr służący do interpretacji skuteczności leczenia;
 - w przypadku gdy parametr dotyczący czasu do zdarzenia przedstawiono jako medianę i średnią, ekstrahowano wyłącznie medianę.
-

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 13.7.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *POLARIX* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych również oceniono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *POLARIX* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie <i>POLARIX</i>
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Randomizacja w stosunku 1:1 z zastosowaniem permutowanych bloków. Chorych stratyfikowano względem wyniku IPI (2 vs 3-5), statusu choroby z dużą masą guza (obecna (jedna lub więcej zmian o wielkości $\geq 7,5$ cm) vs nieobecna) oraz regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone, Kanada i Australia vs Azja vs reszta świata z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/systemu internetowego.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
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)	<p>W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Personel ośrodka badawczego, chorzy, sponsor i jego przedstawiciele byli zaślepieni na przydział leczenia.</p> <p>Leki i odpowiadające im placebo zostały przygotowane i dostarczone przez niez zaślepionego farmaceutę. Każdy chory w grupie POL-R-CHP otrzymał POL i odpowiadające winkrystynie placebo, a w grupie R-CHOP winkrystynę i odpowiadające POL placebo.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>
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)	<p>Zarówno badacz jak i centralna komisja oceniająca byli zaślepieni na przydział leczenia.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu</p>

Domena	Badanie POLARIX
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 oceny bezpieczeństwa – dla populacji obejmującej chorych, którym podano co najmniej 1 dawkę leku. Utrata chorych z badania oraz przyczyny ich utraty zostały przedstawione. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)	
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)	
Inne źródła błędów	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu

3.10. 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). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) w analizie przedstawiono wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁰ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji

¹⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

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

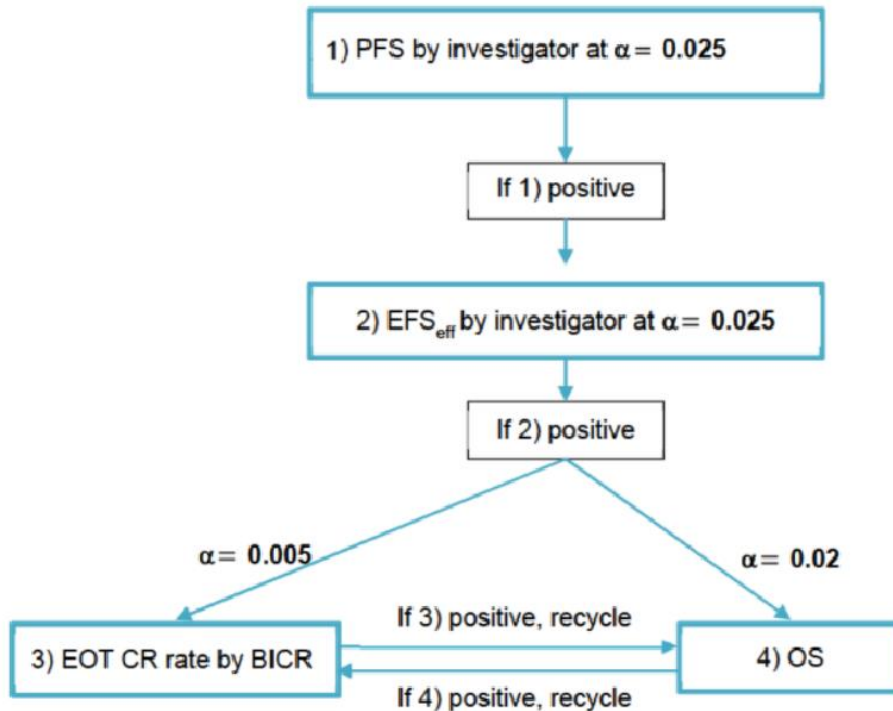
3.10.1. Analiza statystyczna w badaniach włączonych

W głównym badaniu *POLARIX* populacja uwzględniona w analizach dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, zgodnie z przydzielonym leczeniem (populacja ITT). Aby kontrolować ogólny poziom błędów typu I na jednostronnym poziomie istotności wynoszącym 0,025, zastosowano hierarchiczną

procedurę testowania, w celu dostosowania do wielu testów statystycznych pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

Na rysunku poniżej przedstawiono plan analizy statystycznej w badaniu *POLARIX*.

Rysunek 2.
Plan analizy statystycznej w badaniu *POLARIX*



Źródło: *NICE 2022b*; α – poziom istotności, przyjęte *a priori* dopuszczalne ryzyko popełnienia błędu I rodzaju

Testowanie hierarchiczne zakładało następujące etapy:

- jako pierwszy oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności – PFS według oceny badacza w populacji ITT, przy jednostronnym poziomie istotności $\alpha=0,025$;
- jeśli wynik dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) wskazywał na korzyść interwencji badanej i był istotny statystycznie, badacz przeprowadzał formalny test statystyczny dla głównego drugorzędowego punktu końcowego EFS_{eff} w populacji ITT w celu porównania 2 ramion przy jednostronnym poziomie istotności $\alpha=0,025$, stosując stratyfikowany test log-rank;
- jeśli wynik dla drugorzędowego punktu końcowego (EFS_{eff}) wskazywał na korzyść interwencji badanej i był istotny statystycznie, stosunek częstości występowania CR

w grupie badanej i kontrolnej pod koniec leczenia (EOT) według oceny BICR w populacji ITT badano stosując test Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) ze stratyfikacją, przy jednostronnym poziomie istotności $\alpha=0,005$;

- jeżeli stosunek częstości występowania CR według oceny BICR był statystycznie istotny, końcowa analiza OS była testowana przy jednostronnym poziomie istotności $\alpha=0,025$. W przeciwnym razie końcowy OS testowano przy jednostronnym poziomie istotności $\alpha=0,02$.

Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe, które nie zostały dostosowane do wielokrotnego testowania to przeżycie wolne od choroby (DFS), częstość występowania najlepszej ogólnej odpowiedzi (BOR) według oceny badacza oraz czas trwania odpowiedzi (DOR). Eksploracyjne punkty końcowe (nie uwzględnione w testowaniu hierarchicznym) obejmowały natomiast analizę podgrup i punkty końcowe związane z oceną jakości życia, zgłaszane przez chorych (PRO), tj. kwestionariusze EORTC QLQ-C30, FACT-Lym LymS i FACT/GOG-NTX.

W badaniu GO29044 wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych zostały przedstawione za pomocą statystyk opisowych. W badaniu nie przeprowadzono testowania statystycznego.

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

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

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe

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 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% 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; 25), 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 90 dni.

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

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować

o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

4. Ocena skuteczności POL-R-CHP względem R-CHOP

Analizę skuteczności polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (**POL-R-CHP**) w porównaniu z rytuksymabem stosowanym w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (**R-CHOP**) w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *POLARIX*.

Analiza skuteczności obejmowała dane z datą odcięcia 28 czerwca 2021 r., dla której mediana okresu obserwacji wyniosła 28,2 miesiąca (zakres od 0,1 do 43,4).

Dodatkowo, [REDAKTOWANE] przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 15 czerwca 2022 r.), dla którego mediana okresu obserwacji wynosiła 39,7 mies.

Ocenę skuteczności oparto o następujących punktach końcowych:

- **pierwszorzędowym:**
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS wg IA);
- **kluczowych drugorzędowych**, testowanych hierarchicznie (kolejność punktów ułożone według kolejności testowania):
 - przeżycie wolne od zdarzenia (EFS_{eff} wg IA);
 - całkowita odpowiedź na leczenie (CR wg BICR) po zakończeniu terapii;
 - przeżycie całkowite (OS);
- pozostałych drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych:
 - odpowiedź na leczenie (m.in. CR wg IA, ORR wg IA/BICR, BOR wg IA);
 - przeżycie wolne od progresji choroby (m.in. estymowany PFS w 24. Mies.);
 - przeżycie bez objawów choroby (DFS);
 - czas trwania odpowiedzi (DOR);
 - przeżycie wolne od zdarzenia (EFS_{all});
 - zastosowanie nowej terapii przeciw chłoniakowi (NALT);

- ocena PRO.

W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne. Jako pierwszy testowano pierwszorzędowy punkt końcowy PFS, a gdy wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami testowano następnie kluczowy drugorzędowy punkt końcowy – EFS_{eff}. W przypadku wykazania istotności statystycznej EFS_{eff}, testowano następnie CR według BICR, po której, w przypadku wystąpienia istotności statystycznej, następowała analiza OS. Szczegóły dotyczące testowania opisano w rozdziale 3.10.1.

Autorzy badania wskazali, że formalne testowanie zostało przeprowadzone wyłącznie dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS wg IA) oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (EFS_{eff} wg IA, CR wg BICR po zakończeniu terapii oraz OS), tj. punktów końcowych testowanych hierarchicznie. W raporcie uwzględniono wyniki analizy stratyfikowanej ze względu na wynik IPI (2 vs 3-5), dużą masę guza o wielkości $\geq 7,5$ cm (obecna vs nieobecna) oraz region geograficzny (Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone, Kanada i Australia vs Azja vs reszta świata).

W przypadku pozostałych drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (innych niż wymienione powyżej) autorzy nie przeprowadzili formalnego testowania statystycznego, w związku z tym nie interpretowano istotności statystycznej. W przypadku dychotomicznych punktów końcowych (m.in. odpowiedź na leczenie) wyniki uzupełniono o obliczone samodzielnie parametry OR i RD, jednak ze względu na fakt, że punkty te nie zostały dostosowane do wielokrotnego testowania, odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej uzyskanych wyników.

W niniejszym raporcie przedstawiono również wyniki badania *Tilly 2019*. Ze względu na ograniczenia związane z metodyką, badanie to stawi jedynie uzupełnienie niniejszej analizy. Wszystkie raportowane punkty końcowe skuteczności stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. W dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano natomiast, że mediana okresu obserwacji wyniosła 35,12 miesiąca (zakres od 1,28 do 59,40 miesiąca). Natomiast w *ab. konf. Tilly 2017* data odcięcia danych to 4 listopada 2016 r., mediana okresu obserwacji 9,5 miesiąca (zakres: 1,3 mies.; 28 mies.). Szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku 13.2.1.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. PFS wg IA

W badaniu *POLARIX* pierwszym punktem końcowym skuteczności było przeżycie wolne od progresji wg oceny badacza (PFS wg IA). PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub nawrotu choroby w ocenie badacza przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

4.1.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA

W badaniu *POLARIX* dla mediany okresu obserwacji 28,2 mies. ryzyko wystąpienia zdarzenia PFS wg IA było istotnie statystycznie niższe w grupie POL-R-CHP niż w grupie R-CHOP. Leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko progresji/nawrotu lub zgonu o 27% w porównaniu z leczeniem R-CHOP.

Dla dłuższego okresu obserwacji wyniki były spójne z analizą pierwotną – ryzyko progresji/nawrotu lub zgonu zostało zmniejszone o 24% po zastosowaniu leczenia POL-R-CHP w porównaniu z leczeniem R-CHOP. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że u chorych z DLBCL większość nawrotów występuje w czasie pierwszych 12-18 miesięcy. W związku z tym, okres obserwacji wynoszący ≥ 2 lat jest uważany za wystarczający do oceny PFS. Uważa się, że u chorych z DLBCL bez nawrotu po 24 mies. ryzyko nawrotu wynosi 8%, a przeżywalność jest podobna do normalnej populacji [Maurer 2014].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA

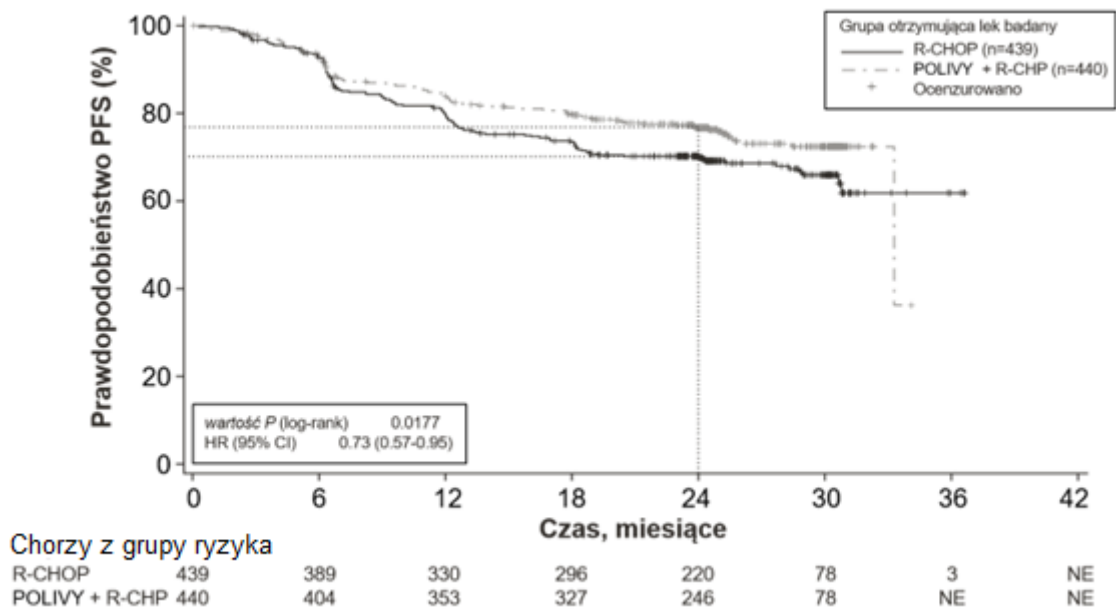
Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA								
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Ogółem	33,3 (33,3; n/o)	440	n/o (no)	439	0,73 (0,57; 0,95)	TAK p=0,02

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>POLARIX (ab. konf Herrera 2022, [redacted])</i>	39,7 mies.*		[redacted]	440	[redacted]	439	0,76 (0,60; 0,97)	TAK

*mediana okresu obserwacji dla oceny PFS wyniosła 30,9 miesiąca (zakres od 0 do 46) w grupie POL-R-CHP oraz 30,8 miesiąca (zakres od 0 do 54) w grupie R-CHOP.

Rysunek 3.

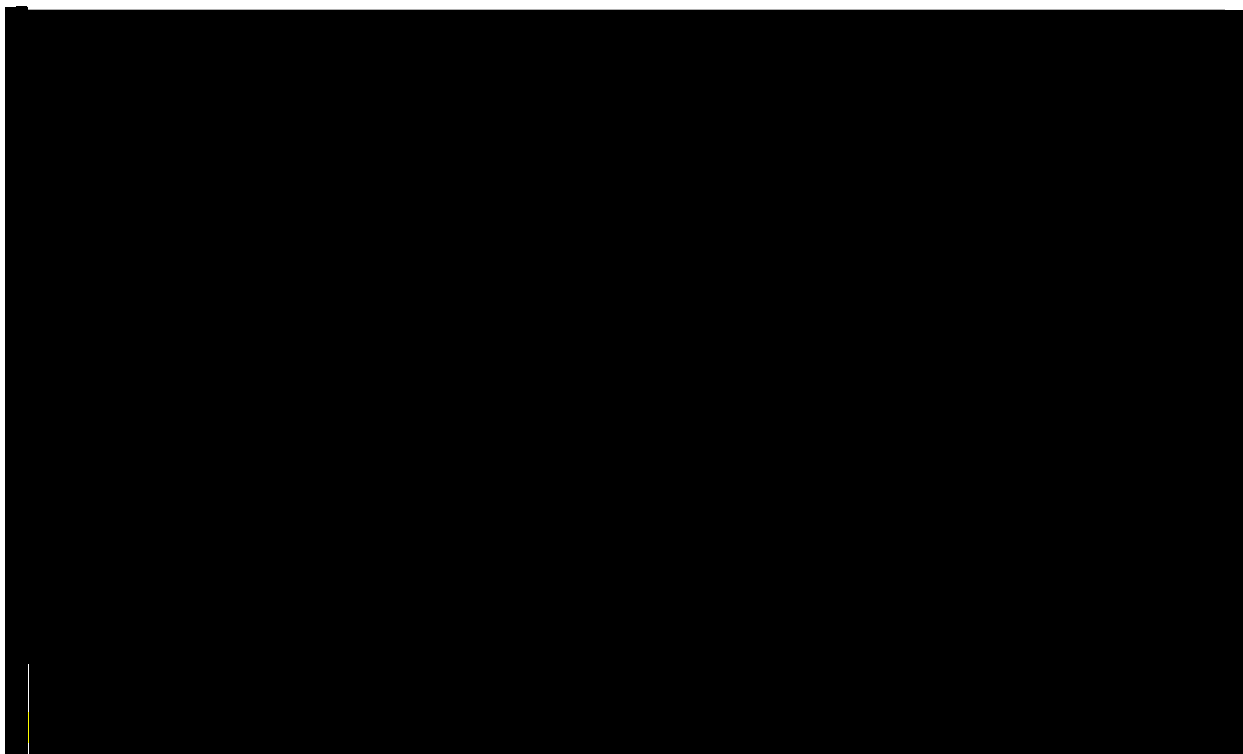
Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg IA w badaniu POLARIX (data odcięcia danych 28.06.2021 r.)



Źródło: ChPL Polivy®

Rysunek 4.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg IA



4.1.2. Szacowany wskaźnik PFS wg IA

Szacowany wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA w 1. roku leczenia był wyższy w grupie POL-R-CHP niż w grupie R-CHOP (83,9% vs 79,8%). W publikacji *Tilly 2022* podkreślono, że prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji, nawrotu lub zgonu w 2. roku leczenia było o 6,5% wyższe w grupie POL-R-CHP niż w grupie R-CHOP (76,7% w porównaniu z 70,2%). Różnica ta utrzymywała się do 30 miesięcy.



Dodatkową analizę 2-letniego wskaźnika PFS w podgrupach w zależności od charakterystyki demograficznej i charakterystyki choroby przedstawiono w załączniku 13.1

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Szacowany wskaźnik PFS wg IA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		Różnica między interwencjami (95% CI)*
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
Szacowany wskaźnik PFS wg IA – data odcięcia danych 28.06.2021 r.							
<i>POLARIX</i> (EMA EPAR 2022)	6 mies.	Ogółem	93,76 (91,49; 96,04)	440	92,73 (90,27; 95,20)	439	1,03 (-2,33; 4,38)
	12 mies.		83,91 (80,4; 87,39)		79,77 (75,92; 83,61)		4,14 (-1,05; 9,32)
	18 mies.		79,84 (76,03; 83,65)		73,45 (69,21; 77,69)		6,39 (0,69; 12,09)
<i>POLARIX</i> (Tilly 2022, EMA EPAR 2022)	24 mies.		76,71 (72,65; 80,76)		70,20 (65,80; 74,61)		6,50 (0,52; 12,49)
<i>POLARIX</i> (EMA EPAR 2022)	30 mies.		72,39 (67,57; 77,22)		65,92 (60,81; 71,02)		6,48 (-0,55; 13,50)
	36 mies.		n/o		61,83 (54,52; 69,13)		n/o

*szacowany wskaźnik PFS wg IA został przedstawiony w ramach dodatkowej analizy wrażliwości i stanowił jedynie parametr opisowy, co więcej autorzy nie przedstawili p-wartości, w związku z tym odstąpiono od analizy istotności statystycznej

4.2. EFS wg IA

W badaniu *POLARIX* drugorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie wolne od zdarzenia, którego wystąpienie odzwierciedla skuteczność leczenia wg IA (**EFS_{eff} wg IA**). EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:

- progresji/nawrotu choroby;
- zgonu;

- rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego nieokreślonego w protokole (NALT) z powodu pierwotnej przyczyny skuteczności określonej przez badacza, innej niż progresja choroby/nawrót choroby;
- choroby resztkowej niezależnie od zastosowania NALT, którą stwierdzono na podstawie biopsji pobranej po zakończeniu leczenia.

Dodatkowo w badaniu oceniano przeżycie wolne od zdarzenia z dowolnej przyczyny (**EFS_{all}**, ang. *Event-Free Survival-All Causes*) według oceny badacza. EFS_{all} zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia:

- progresji/nawrotu choroby;
- zgonu;
- zastosowania NALT.

4.2.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS wg IA

W badaniu *POLARIX* w momencie odcięcia danych (28.06.2021 r.) ryzyko wystąpienia zdarzenia EFS_{eff} wg IA było istotnie statystycznie niższe w grupie POL-R-CHP niż w grupie R-CHOP. Leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia EFS_{eff} wg IA o 25% w porównaniu z R-CHOP.

Wyniki dla EFS_{all} wg IA (data odcięcia danych 28.06.2021 r.) były zgodne z wynikami dla EFS_{eff} wg IA. W momencie odcięcia danych ryzyko wystąpienia zdarzenia EFS_{all} wg IA zostało zmniejszone o 27% po zastosowaniu leczenia POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP (HR=0,73% (95% CI: 0,58; 0,92)). Autorzy odstąpili od formalnego testowania istotności statystycznej dla tego punktu końcowego.



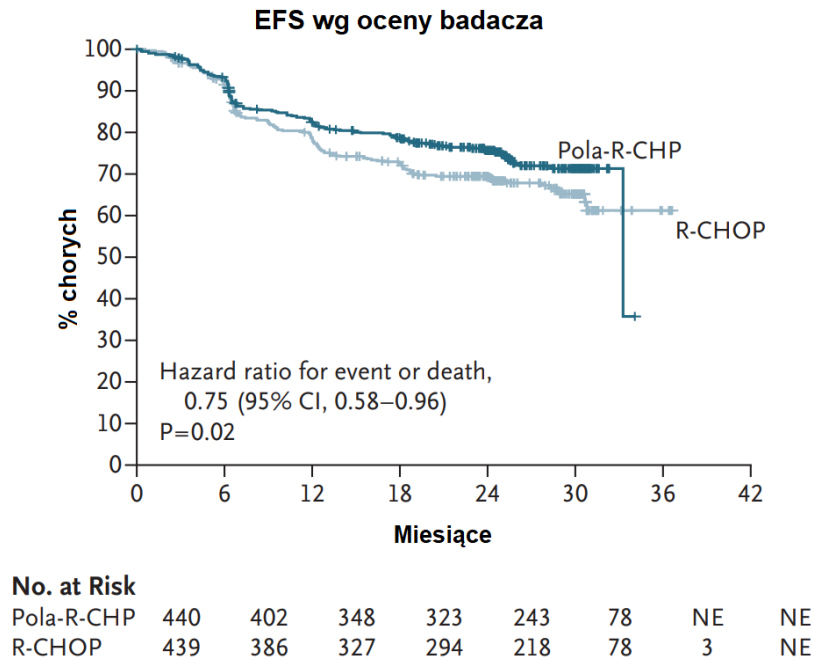
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS_{eff} wg IA oraz EFS_{all} wg IA

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS_{eff} wg IA								
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Ogółem	33,3 (33,3; n/o)	440	n/o (no)	439	0,75 (0,58; 0,96)	TAK p=0,02
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS_{all} wg IA								
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	28,2 mies.	Ogółem	b/d	440	b/d	439	0,73 (0,58; 0,92)	Nie testowano^^

^^Punkt końcowy stanowiący jedynie parametr opisowy. Autorzy odstąpili od formalnego testowania statystycznego dla tego punktu końcowego.

Rysunek 5.
Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od zdarzenia EFS_{eff} wg IA w badaniu POLARIX



Źródło: Tilly 2022

4.2.2. Szacowany wskaźnik EFS wg IA

Szacowany wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzenia EFS_{eff} wg IA (data odcięcia danych 28.06.2021 r.) w 6 mies. był porównywalny pomiędzy grupami. Odsetek chorych z 2-letnim przeżyciem wolnym od zdarzeń EFS_{eff} wg IA wyniósł 75,6% w grupie POL-R-CHP i 69,4% w grupie R-CHOP.

Należy zwrócić uwagę, że od 18. do 30. miesiąca różnica między grupami utrzymywała się na poziomie ponad 6% na korzyść POL-R-CHP.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Szacowany wskaźnik EFS_{eff} wg IA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		Różnica między interwencjami (95% CI)**
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
Szacowany wskaźnik EFS_{eff} wg IA – data odcięcia danych 28.06.2021 r.							
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	6 mies.	Ogółem	93,30 (90,94; 95,66)	440	91,57 (88,94; 94,21)	439	1,73 (-1,81; 5,26)
	12 mies.		82,52 (78,93; 86,12)		78,67 (74,76; 82,58)		3,85 (-1,46; 9,17)
	18 mies.		78,70 (74,81; 82,58)		72,62 (68,35; 76,89)		6,07 (0,30; 11,85)
<i>POLARIX (Tilly 2022, EMA EPAR 2022)</i>	24 mies.		75,57 (71,46; 79,69)		69,39 (64,96; 73,81)		6,19 (0,14; 12,23)
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	30 mies.		71,31 (66,46; 76,16)		65,14 (60,03; 70,24)		6,17 (-0,87; 13,21)
	36 mies.		n/o (n/o)		61,09 (53,84; 68,35)		n/o (n/o)

*różnica obliczona samodzielnie

**punkt końcowy stanowiący jedynie parametr opisowy. Autorzy odstąpili od formalnego testowania statystycznego dla tego punktu końcowego.

4.3. Odpowiedź na leczenie wg BICR lub IA

4.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie została oceniona przez niezależną centralną komisję oceniającą (BICR, ang. *blinded independent central review*) oraz przez badacza (IA, ang. *Investigator assessment*).

W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR), stabilnej choroby (SD) oraz progresji choroby (PD).

Częstość występowania CR wg BICR (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) była liczbowo wyższa w grupie POL-R-CHP vs R-CHOP (78,0% vs 74,0%) jednak różnica między grupami nie była istotnie statystycznie. Z kolei wskaźnik ORR (CR/PR) wyniósł 85,5% w grupie POL-R-CHP oraz 83,8% w grupie R-CHOP. Zgodnie z protokołem badania nie przeprowadzono wnioskowania o istotności statystycznej dla ORR oraz pozostałych składowych oceny odpowiedzi na leczenie.

Zgodność wyników dla oceny odpowiedzi na leczenie wg BICR i IA była wysoka.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg BICR lub IA

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS***
			n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie wg BICR (populacja ITT)									
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.	ORR (CR/PR)	376 (85,5)	440	368 (83,8)	439	1,13 (0,79; 1,64)	0,02 (-0,03; 0,06)	Nie testowano
		CR po zakończeniu terapii – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy	343 (78,0)		325 (74,0)		1,24 (0,91; 1,69)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE p=0,16
		PR	33 (7,5)		43 (9,8)		0,75 (0,46; 1,20)	-0,02 (-0,06; 0,01)	Nie testowano
		SD	8 (1,8)		6 (1,4)		1,34 (0,46; 3,88)	0,0045 (-0,01; 0,02)	Nie testowano
		PD	22 (5,0)		28 (6,4)		0,77 (0,43; 1,37)	-0,01 (-0,04; 0,02)	Nie testowano
		Brak danych*	34 (7,7)		37 (8,4)		0,91 (0,56; 1,48)	-0,01 (-0,04; 0,03)	Nie testowano
Odpowiedź na leczenie wg IA (populacja ITT)									
POLARIX (EMA EPAR 2022)	28,2 mies.	ORR (CR/PR)	372 (84,5)	440	355 (80,9)	439	1,29 (0,91; 1,84)	0,04 (-0,01; 0,09)	Nie testowano
POLARIX (Tilly 2022)		BOR (CR+BR)	422 (95,9)		413 (94,1)		1,48 (0,80; 2,73)	0,02 (-0,01; 0,05)	Nie testowano
		CR**	381 (86,6)		363 (82,7)		1,35 (0,93; 1,96)	0,04 (-0,01; 0,09)	Nie testowano
		PR	41 (9,3)		50 (11,4)		0,80 (0,52; 1,24)	-0,02 (-0,06; 0,02)	Nie testowano

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS***
			n (%)	N	n (%)	N			
		SD	2 (0,5)		3 (0,7)		0,66 (0,11; 3,99)	-0,0023 (-0,01; 0,01)	Nie testowano
		PD	4 (0,9)		12 (2,7)		0,33 (0,10; 1,02)	-0,02 (-0,04; -0,0006)	Nie testowano
		Brak danych*	12 (2,7)		11 (2,5)		1,09 (0,48; 2,50)	0,0022 (-0,02; 0,02)	Nie testowano

*nie oceniono lub dane brakujące

**w publikacji *EMA EPAR 2022* wskazano, że odpowiedź całkowita w grupie POL-R-CHP wynosiła 75,0% (330 z 440 chorych) a w grupie R-CHOP wynosiła 72,2% (317 z 439 chorych). Należy jednak zwrócić uwagę, że wyniki odnoszą się do tabeli, w której przedstawiono wyniki oceniające zgodność (ang. *concordance*) oceny CR wg BICR z oceną CR wg IA, uwzględniającej po 422 chorych w obu grupach. Przyczyna rozbieżności nie jest znana.

***zgodnie z protokołem badania odstąpiono od formalnego testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie (za wyjątkiem kluczowego drugorzędowego PK – odpowiedzi CR wg BICR). Parametry względne zostały obliczone poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

4.4. OS

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło w badaniu *POLARIX* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

4.4.1. Czas przeżycia całkowitego

W badaniu *POLARIX* w momencie odcięcia danych ryzyko wystąpienia zgonu było podobne w obu grupach. Zarówno w grupie POL-R-CHP, jak i R-CHOP określenie mediany OS nie było możliwe. Leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko zgonu o 6% w porównaniu z leczeniem R-CHOP, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że przy niewielkiej licznie zgonów w obu ramionach (12,0% w grupie POL-R-CHP vs. 13,0% w grupie R-CHOP) wyniki OS były wciąż niedojrzałe w czasie analizy śródkresowej i nie osiągnęły wstępnie określonego progu istotności statystycznej. W dłuższym okresie obserwacji zgon zgłoszono u 14,5% chorych w ramieniu POL-R-CHP oraz 15,3% chorych w grupie R-CHOP. Mimo, że dane były bardziej dojrzałe to wyniki końcowej analizy OS były zgodne z wynikami analizy śródkresowej. Nadal korzyść z leczenia POL-R-CHP była większa niż w grupie kontrolnej chociaż różnica między ramionami nie była istotna statystycznie.



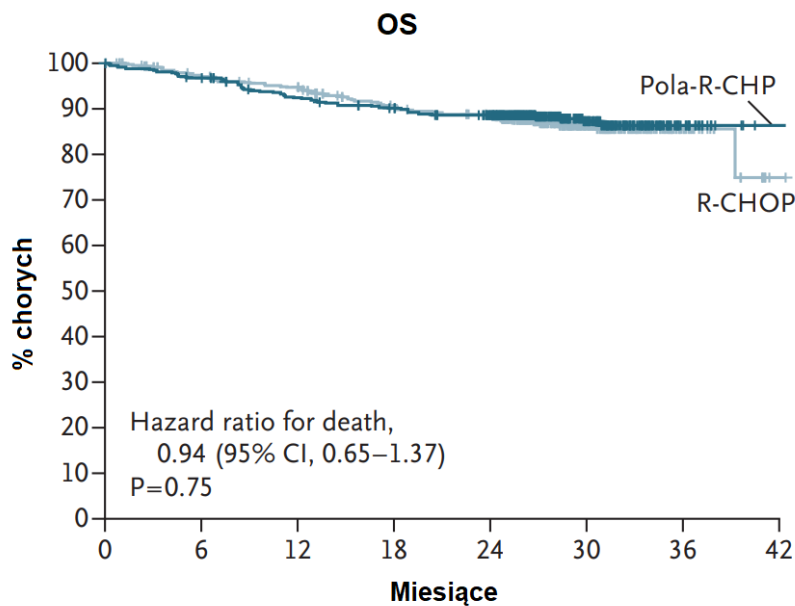
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas przeżycia całkowitego								
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Ogółem	n/o (n/o)	440	n/o (n/o)	439	0,94 (0,65; 1,37)	NIE p=0,75

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
POLARIX (ab. konf. Herrera 2022, [redacted])	39,7 mies.		■	440	■	439	0,94 (0,67; 1,33)	NIE ■

Rysunek 6.
Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia (OS) w badaniu POLARIX



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Pola-R-CHP	440	423	397	384	362	140	15	1
R-CHOP	439	414	401	376	355	132	20	1

Źródło: Tilly 2022

4.4.1. Szacowany wskaźnik OS

Szacowany wskaźnik OS (data odcięcia danych 28.06.2021 r.) był zbliżony w obu grupach. Prawdopodobieństwo przeżycia w 36. miesiącu oszacowano na 86,46% w grupie POL-R-CHP i 85,58% w grupie R-CHOP.



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Szacowany wskaźnik OS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		Różnica między interwencjami (95% CI)**
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
Szacowany wskaźnik OS – data odcięcia danych 28.06.2021 r.							
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	6 mies.	Ogółem	96,80 (95,16; 98,45)	440	96,97 (95,35; 98,59)	439	-0,17 (-2,48; 2,14)
	12 mies.		92,17 (89,64; 94,70)		94,62 (92,48; 96,76)		-2,45 (-5,76; 0,86)
	18 mies.		90,07 (87,25; 92,89)		90,79 (88,03; 93,54)		-0,72 (-4,66; 3,23)
<i>POLARIX (Tilly 2022, EMA EPAR 2022)</i>	24 mies.		88,66 (85,67; 91,65)		88,61 (85,57; 91,64)		0,05 (-4,21; 4,31)
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	30 mies.		87,25 (83,89; 90,61)		86,31 (82,89; 89,73)		0,94 (-3,86; 5,73)
	36 mies.		86,46 (82,79; 90,13)		85,58 (81,90; 89,26)		0,88 (-4,32; 6,07)

**punkt końcowy stanowiący jedynie parametr opisowy. Autorzy odstąpili od formalnego testowania statystycznego dla tego punktu końcowego.

4.5. DFS wg IA

Przeżycie wolne od choroby (DFS) według oceny badacza zdefiniowano jako czas od daty pierwszego wystąpienia udokumentowanej CR do daty nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny dla podgrupy chorych z CR.

4.5.1. Czas przeżycia wolnego od choroby wg IA

Wartość parametru HR dla oceny DFS wg IA świadczy, że czas przeżycia wolnego od choroby u chorych z CR, w grupie POL-R-CHP jest dłuższy niż w grupie vs R-CHOP. U chorych, którzy osiągnęli CR, leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko zdarzenia DFS wg IA (progresji lub zgonu) o 30% w porównaniu z R-CHOP.

Należy zwrócić uwagę, że u chorych z CR, przewaga leczenia POL-R-CHP nad R-CHOP w zakresie DFS wskazuje, że mimo iż odsetek odpowiedzi całkowitych w obu grupach był

wysoki i porównywalny, to jednak remisja była trwalsza w ramieniu POL-R-CHP [EMA EPAR 2022].

Po około 6 miesiącach od randomizacji zaobserwowano uzyskiwanie przez chorych poddanych terapii POL-R-CHP korzystniejszych wyników w porównaniu do grupy kontrolnej a efekt ten utrzymywał się przez cały okres obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

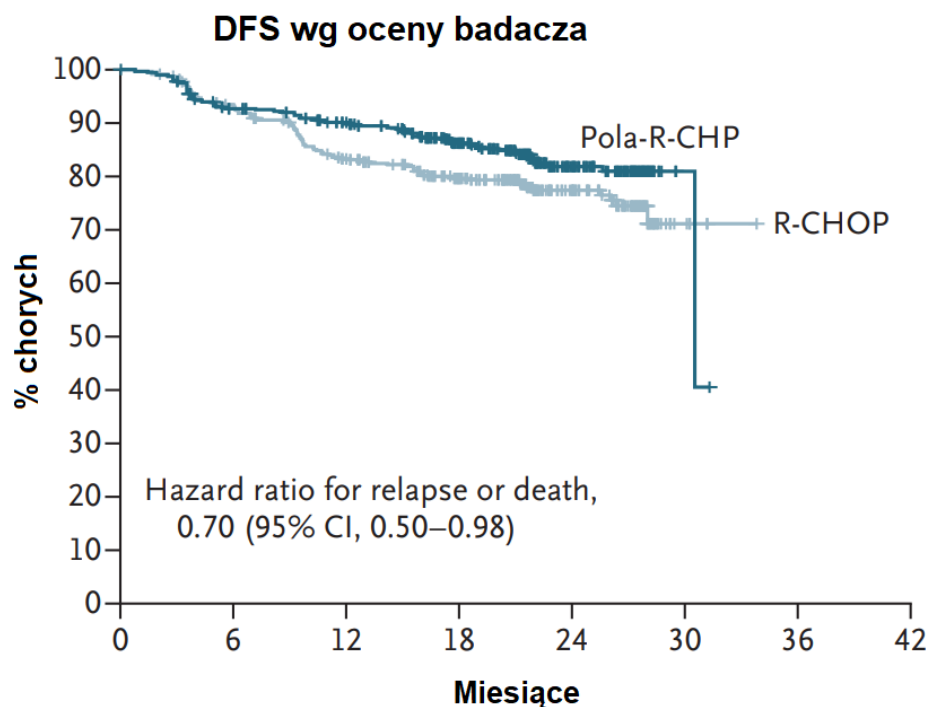
Tabela 15.
Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) wg IA

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI) ^{^^}
			Mediana	N	Mediana	N	
Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) wg IA							
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Ogółem	b/d	381 [^]	b/d	363 [^]	0,70 (0,50; 0,98)

[^]chorzy, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź (CR) w dowolnym momencie podczas badania, mogli być oceniani pod kątem przeżycia bez objawów choroby

^{^^}punkt końcowy stanowiący jedynie parametr opisowy. Autorzy odstąpili od formalnego testowania statystycznego dla tego punktu końcowego.

Rysunek 7.
DFS wg oceny badacza



No. at Risk

Pola-R-CHP	381	342	322	266	106	2	NE	NE
R-CHOP	363	326	282	238	96	5	NE	NE

Źródło: Tilly 2022

4.5.2. Szacowany wskaźnik DFS wg IA

Szacowany wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzenia DFS wg IA w 12. i 24. mies. był wyższy w grupie POL-R-CHP w porównaniu do R-CHOP. Odsetki chorych bez zdarzenia DFS wg IA (nawrotu lub zgonu) w ramieniu POL-R-CHP i R-CHOP wynosiły odpowiednio 90,1% i 83,4% w. 1 roku oraz 81,8% i 77,4% w. 2 roku.

Parametr ten oceniano u chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie (CR).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Szacowany wskaźnik DFS wg IA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		Różnica między interwencjami (95% CI)
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
Szacowany wskaźnik DFS wg IA							
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	12 mies.	Ogółem	90,1 (b/d)	381 [^]	83,4 (b/d)	363 [^]	6,7 ^{^^} (b/d)
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	24 mies.		81,8 (b/d)		77,4 (b/d)		4,4 ^{^^} (b/d)

[^]chorzy, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź (CR) w dowolnym momencie podczas badania, mogli być oceniani pod kątem przeżycia bez objawów choroby

^{^^}różnica obliczona samodzielnie

4.6. DOR wg IA

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) według oceny badacza stanowił drugorzędowy punkt końcowy. DOR zdefiniowano jako czas od daty pierwszego wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi klinicznej (CR lub PR) do daty progresji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Parametr ten oceniano u chorych z BOR (CR lub PR).

4.6.1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA

Wartość parametru HR dla oceny DOR wg IA świadczy, że czas trwania odpowiedzi w grupie POL-R-CHP jest dłuższy niż w grupie vs R-CHOP.

Należy zwrócić uwagę, że u chorych z BOR, przewaga leczenia POL-R-CHP nad R-CHOP w zakresie DOR wskazuje, że mimo, iż odsetek odpowiedzi całkowitych w obu grupach był wysoki i porównywalny, to jednak odpowiedź na leczenie była trwalsza w ramieniu POL-R-CHP [EMA EPAR 2022].

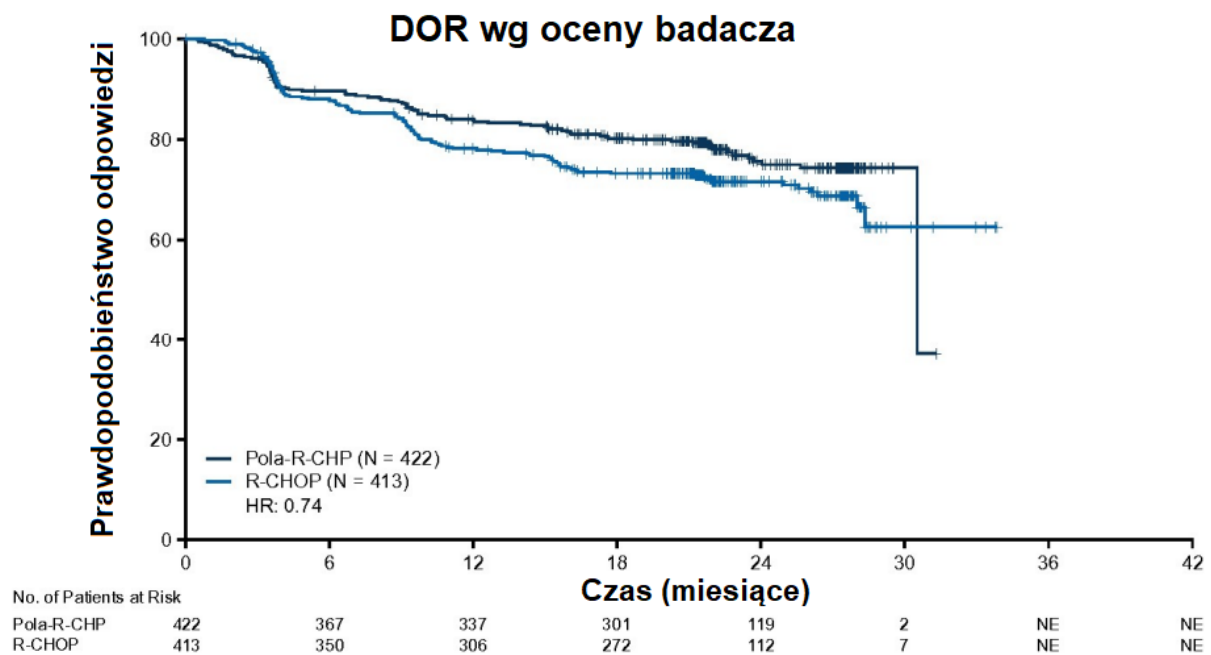
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		HR ^{^^} (95% CI)
			Mediana	N	Mediana	N	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA							
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	28,2 mies.	Ogółem	b/d	422 [^]	b/d	413 [^]	0,74 (0,56; 0,98)

^chorzy, u których wystąpiła BOR (CR lub PR) w dowolnym momencie podczas badania, mogli być oceniani pod kątem przeżycia bez objawów choroby
^^punkt końcowy stanowiący jedynie parametr opisowy. Autorzy odstąpili od formalnego testowania statystycznego dla tego punktu końcowego.

Rysunek 8.
DOR wg oceny badacza



Źródło: Tilly 2022

4.6.2. Szacowany wskaźnik DOR wg IA

Szacowany wskaźnik DOR wg IA był wyższy w grupie POL-R-CHP w porównaniu do R-CHOP. Odsetki chorych bez progresji/nawrotu lub zgonu w ramieniu POL-R-CHP i R-CHOP wynosiły odpowiednio 83,8% i 78,2% w 1. roku oraz odpowiednio 75,7% i 71,7% w 2. roku od pierwszej odpowiedzi (CR lub PR).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Szacowany wskaźnik DOR wg IA

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		Różnica między interwencjami (95% CI)
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
Szacowany wskaźnik DOR wg IA							
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	12 mies.	Ogółem	83,8 (b/d)	422 [^]	78,2 (b/d)	413 [^]	5,6 ^{^^} (b/d)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	POL-R-CHP		R-CHOP		Różnica między interwencjami (95% CI)
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	24 mies.		75,7 (b/d)		71,7 (b/d)		4,0 ^{^^} (b/d)

[^]chorzy, u których wystąpiła BOR (PR lub CR) w dowolnym momencie podczas badania, mogli być oceniani pod kątem przeżycia bez objawów choroby

^{^^}różnica obliczona samodzielnie

4.7. Nowe leczenie przeciwcłoniakowe

Nowe leczenie przeciwcłoniakowe (NALT) można było zastosować po zakończeniu przez chorego leczenia w ramach badania *POLARIX*. Obejmowało ono zarówno radioterapię, jak i terapię podawane systemowo. NALT mógł być podawany z lub bez udokumentowanej progresji choroby w każdej z analizowanych w badaniu grup.

4.7.1. Częstość stosowania NALT

W momencie odcięcia danych 22,5% chorych w grupie POL-R-CHP i 30,3% chorych w grupie R-CHOP otrzymało ≥ 1 kolejny cykl leczenia chłoniaka, który nie został określony w protokole.

Odsetek chorych otrzymujących radioterapię (zaplanowaną lub nieplanowaną) był niższy w grupie POL-R-CHP niż w grupie R-CHOP (9,3% vs 13,0%), podobnie jak odsetek chorych otrzymujących terapię systemową (17,0% vs 23,5%), w tym przeszczepienie komórek macierzystych (3,9% vs 7,1%) i terapię komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR) (2,0% vs. 3,6%).

W dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano ponadto, że w ramach NALT w grupie leczonej R-CHOP 8 chorych otrzymało POL (w monoterapii lub w skojarzeniu), natomiast w grupie POL-R-CHP żaden chory nie otrzymał POL w ramach terapii NALT.

Dodatkowo, w badaniu *POLARIX* przeprowadzono analizę *ad hoc* w celu oceny potencjalnego wpływu POL-R-CHP na leczenie 2. linii. Rodzaj terapii zastosowanej w ramach 2. linii (w przypadku gdy było to konieczne) był podobny w obu ramionach. [REDACTED]

[REDACTED]

Wśród chorych, którzy otrzymali terapię 2. linii, najczęstszym powodem rozpoczęcia leczenia w badaniu *POLARIX* była progresja choroby (84,4% chorych w grupie POL-R-CHP i 84,3% chorych w grupie R-CHOP).

Należy podkreślić, że w badaniu *POLARIX* u chorych leczonych POL-R-CHP stwierdzono, że ryzyko konieczności zastosowania 2. linii terapii było mniejsze o 34% w porównaniu z R-CHOP.

W oparciu o prognozowanie dane wynik ten wskazuje, że zastąpienie R-CHOP przez POL-R-CHP w terapii 1. linii u chorych na DLBCL z wynikiem IPI 2-5 wpłynie na zmniejszenie zapotrzebowania na terapię 2. linii o 27% w okresie 10 lat. Jak wskazali autorzy, wynik ten można odnieść do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Częstość stosowania NALT

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS ¹¹
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość stosowania NALT									
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	28,2 mies.	≥1 NALT ogółem	99 (22,5)	440	133 (30,3)	439	0,67 (0,49; 0,90)	-0,08 (-0,14; -0,02)	Nie testowano
		≥1 NALT przed zdarzeniem PFS	7 (1,6)		16 (3,6)		0,43 (0,17; 1,05)	-0,02 (-0,04; 0,0005)	Nie testowano
		≥1 NALT po zdarzeniu PFS	64 (14,5)		93 (21,2)		0,63 (0,45; 0,90)	-0,07 (-0,12; -0,02)	Nie testowano
		≥1 NALT bez zdarzenia PFS	29 (6,6)		31 (7,1)		0,93 (0,55; 1,57)	-0,0047 (-0,04; 0,03)	Nie testowano
		RT ogółem	41 (9,3)		57 (13,0)		0,69 (0,45; 1,05)	-0,04 (-0,08; 0,0049)	Nie testowano
		RT planowana	11 (2,5)		18 (4,1)		0,60 (0,28; 1,28)	-0,02 (-0,04; 0,01)	Nie testowano
		RT nieplanowana	30 (6,8)		39 (8,9)		0,75 (0,46; 1,23)	-0,02 (-0,06; 0,01)	Nie testowano
		≥1 terapia systemowa ogółem	75 (17,0)		103 (23,5)		0,67 (0,48; 0,93)	-0,06 (-0,12; -0,01)	Nie testowano
		Terapia komórkami macierzystymi ogółem	17 (3,9)		31 (7,1)		0,53 (0,29; 0,97)	-0,03 (-0,06; -0,0020)	Nie testowano

¹¹ Zgodnie z protokołem badania odstąpiono od formalnego testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących stosowania NALT. Parametry względne zostały obliczone pogłędowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS ¹¹
			n (%)	N	n (%)	N			
		Terapia komórkami macierzystymi autologicznymi	17 (3,9)		30 (6,8)		0,55 (0,30; 1,01)	-0,03 (-0,06; -0,0000)	Nie testowano
		Terapia komórkami macierzystymi allogenicznymi	0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,80)	-0,00 (-0,01; 0,0040)	Nie testowano
		CAR-T	9 (2,0)		16 (3,6)		0,55 (0,24; 1,26)	-0,02 (-0,04; 0,01)	Nie testowano

4.8. Ocena PRO

W badaniu *POLARIX* dodatkowo analizowano wyniki zgłaszane przez chorych (PRO). Wskaźniki wypełnienia wszystkich kwestionariuszy były wysokie ($\geq 95\%$) na początku badania w obu grupach i utrzymywały się na poziomie $\geq 80\%$ w każdym kolejnym punkcie czasowym. W ramach PRO oceniano funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie na podstawie wyników wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30, objawy chłoniaka na podstawie wyników wg kwestionariusza FACT-Lym LymS oraz neurotoksyczność za pomocą kwestionariusza FACT-GOG/NTX.

4.8.1. Częstość zmiany PRO

Klinicznie znaczącą poprawę funkcjonowania fizycznego wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zdefiniowano jako wzrost wyniku o ≥ 7 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.

Chorzy w obu ramionach wykazywali wysoki poziom sprawności fizycznej na początku badania a wyniki poprawiały się w miarę upływu czasu. Ogółem, w momencie odcięcia danych, większy odsetek chorych w grupie POL-R-CHP (42,4% chorych) doświadczył znaczącej klinicznie poprawy funkcjonowania fizycznego, w porównaniu z ramieniem R-CHOP (39,6% chorych). Z kolei klinicznie znaczące pogorszenie stwierdzono u 41,6% chorych w grupie POL-R-CHP i u 42,6% chorych w grupie R-CHOP.

Klinicznie znaczącą poprawę zmęczenia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku o ≥ 9 punktów, a klinicznie znaczące pogorszenie zdefiniowano jako zwiększenie wyniku o ≥ 10 punktów względem wartości początkowej.

Chorzy w obu ramionach zgłaszali wyjściowe średnie zmęczenie na poziomie 37,32 pkt w grupie POL-R-CHP w porównaniu do 35,11 pkt w grupie R-CHOP. Odsetek chorych, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa w zakresie zmęczenia względem wartości początkowej był wyższy w grupie POL-R-CHP niż w R-CHOP (74,8% vs. 68,2%). Z kolei klinicznie znaczące pogorszenie stwierdzono u 50,7% chorych w grupie POL-R-CHP i u 52,4% chorych w grupie R-CHOP.

Klinicznie znaczącą poprawę objawów chłoniaka wg kwestionariusza FACT-Lym LymS zdefiniowana jako wzrost o ≥ 3 punkty, a klinicznie znaczące pogorszenie definiowano jako zmniejszenie wyniku o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej.

Odsetek chorych, u których wystąpiła klinicznie istotna poprawa objawów chłoniaka był wysoki i porównywalny między grupami leczenia (82,3% w grupie POL-R-CHP vs 81,3% w grupie R-CHOP). Z kolei klinicznie znaczące pogorszenie stwierdzono u 33,6% chorych w grupie POL-R-CHP i u 31,4% chorych w grupie R-CHOP.

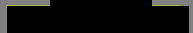
W publikacji *ab. konf. Friedberg 2022* wskazano dodatkowo, że w czasie chemioterapii objawy związane z leczeniem (tj. nudności, wymioty, zaparcia, biegunka) obserwowano u mniejszej liczby chorych. W oparciu o wyniki EORTC QLQ-C30 po zakończeniu leczenia odnotowano powrót wartości do tych odnotowanych na początku leczenia. W okresie między cyklem 2. a wizytą pod koniec leczenia (EOT) objawy biegunki częściej zgłaszano u chorych leczonych POL-R-CHP (zakres: 17-34%) niż R-CHOP (zakres: 18-24%), natomiast objawy zaparcia częściej zgłaszano po R-CHOP (zakres: 21-42%) niż z POL-R-CHP (zakres: 23-35%). Autorzy wskazali, że w okresie po EOT nasilenie objawów biegunki i zaparcia (w oparciu o wynik EORTC QLQ-C30) powróciło do wartości początkowych. Objawy nudności i wymiotów zgłaszano rzadko w obu ramionach leczenia – w POL-R-CHP zakres 12-33% vs w R-CHOP zakres 11-30% w przypadku nudności oraz w POL-R-CHP zakres 3-11% vs w R-CHOP zakres 4-10% w przypadku wymiotów. Również w przypadku nudności i wymiotów w okresie po EOT nasilenie objawów powróciło do wartości początkowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Częstość zmiany wyników względem wartości początkowej wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Domena	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS ¹²
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość klinicznie znaczącej poprawy wyniku wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30									
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022, ab. konf. Friedberg 2022)</i>	28,2 mies.	Sprawność fizyczna	175 (42,4)	413	163 (39,6)	412	1,12 (0,85; 1,48)	0,03 (-0,04; 0,10)	Nie testowano
		Zmęczenie	309 (74,8)		281 (68,2)		1,39 (1,02; 1,88)	0,07 (0,0047; 0,13)	Nie testowano
Częstość klinicznie znaczącego pogorszenia wyniku wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30									
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022, [redacted])</i>	28,2 mies.	Sprawność fizyczna	183 (41,6)	440	187 (42,6)	439	0,96 (0,73; 1,25)	-0,01 (-0,08; 0,06)	Nie testowano
		Zmęczenie	223 (50,7)		230 (52,4)		0,93 (0,72; 1,22)	-0,02 (-0,08; 0,05)	Nie testowano
		Gorączka	74 (16,8)		73 (16,6)		1,01 (0,71; 1,44)	0,0019 (-0,05; 0,05)	Nie testowano
		Utrata masy ciała	161 (36,6)		161 (36,7)		1,00 (0,76; 1,31)	-0,0008 (-0,06; 0,06)	Nie testowano
		Poty nocne	101 (23,0)		119 (27,1)		0,80 (0,59; 1,09)	-0,04 (-0,10; 0,02)	Nie testowano
Częstość klinicznie znaczącej poprawy wyniku wg kwestionariusza FACT-Lym LymS									
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022, ab. konf. Friedberg 2022)</i>	28,2 mies.	Objawy chłoniaka	340 (82,3)	413	335 (81,3)	412	1,07 (0,75; 1,53)	0,01 (-0,04; 0,06)	Nie testowano

¹² Zgodnie z protokołem badania odstąpiono od formalnego testowania statystycznego dla punktów końcowych ocenianych przez chorych. Parametry względne zostały obliczone poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie.

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Domena	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS ¹²
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość klinicznie znaczącego pogorszenia wyniku wg kwestionariusza FACT-Lym LymS									
POLARIX (EMA EPAR 2022, )	28,2 mies.	Objawy chłoniaka	148 (33,6)	440	138 (31,4)	439	1,11 (0,83; 1,47)	0,02 (-0,04; 0,08)	Nie testowano

4.8.2. Czas do pogorszenia PRO

Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia funkcjonowania fizycznego nie została osiągnięta w ramieniu POL-R-CHP, natomiast w ramieniu R-CHOP wyniosła 25,5 miesiąca.

Zastosowanie POL-R-CHP spowodowało wydłużenie mediany czasu do pogorszenia zmęczenia wg EORTC QLQ-C30 w porównaniu z R-CHOP (6,7 mies. vs 3,0 mies).

W przypadku objawów obejmujących gorączkę, utratę masy ciała i nocne poty mediana czasu do pogorszenia wyniku również nie została osiągnięta w żadnej z grup.

Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia objawów chłoniaka nie została osiągnięta w żadnej z grup.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Czas do pogorszenia wyników wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Domena	POL-R-CHP		R-CHOP		HR [^] (95% CI)
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Czas do pogorszenia wyniku wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30							
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	28,2 mies.	Sprawność fizyczna	n/o (18,9; n/o)	440	25,5 (17,6; n/o)	439	0,97 (0,79; 1,19)
		Zmęczenie	6,7 (2,9; 24,3)		3,0 (2,8; 6,8)		0,94 (0,78; 1,13)
		Gorączka	n/o (b/d)		n/o (b/d)		0,94 (0,68; 1,30)
		Zmniejszenie masy ciała	n/o (b/d)		n/o (b/d)		0,97 (0,78; 1,20)
		Nocne poty	n/o (b/d)		n/o (b/d)		0,78 (0,60; 1,02)
Czas do pogorszenia wyniku wg kwestionariusza FACT-Lym LymS							
<i>POLARIX (EMA EPAR 2022)</i>	28,2 mies.	Objawy chłoniaka	n/o (2,8; n/o)	440	n/o (30,9; n/o)	439	1,03 (0,81; 1,30)

[^]punkt końcowy stanowiący jedynie parametr opisowy. Autorzy odstąpili od formalnego testowania statystycznego dla tego punktu końcowego.

4.8.3. Zmiana wyniku FACT-GOG/NTX

Dodatkowo, w publikacji *ab.konf. Trnety 2022* przedstawiono dane PRO, które wygenerowane zostały na podstawie oceny zgłaszanych przez chorych objawów neuropatii obwodowej na początku badania i w 1. dniu każdego cyklu przy użyciu kwestionariusza FACT-GOG/NTX dla domeny oceniającej neurotoksyczność. Wyniki kwestionariusza zawierają się w zakresie od 0 do 44, przy czym wyższe wyniki oznaczają niższy stopień nasilenia neuropatii obwodowej – minimalna klinicznie istotna różnica to obniżenie wyniku o 1,38 do 3,68 punktu [*ab.konf. Trnety 2022*].

Początkowe wyniki w domenie neurotoksyczności wg FACT-GOG/NTX wskazywały na niskie obciążenie neuropatią obwodową. Średni początkowy wynik w grupie POL-R-CHP wynosił 39,81 a w grupie R-CHOP 39,49.

Autorzy zwrócili uwagę, że w okresie obserwacji objawy zgłaszane przez chorych oraz czas trwania neuropatii obwodowej były podobne w obu grupach terapeutycznych.

Autorzy wskazali, że objawy neuropatii obwodowej wystąpiły wcześniej u chorych w grupie R-CHOP niż w POL-R-CHP. Zwrócono uwagę, że w cyklach 3.-6. zgłaszano różnicę między grupami wynoszącą ok. +1 punkt (co oznacza mniej objawów) na korzyść POL-R-CHP. Od cyklu 8. wyniki w obu grupach były podobne.


Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Zmiana wyniku wg kwestionariusza FACT-GOG/NTX względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Numer cyklu (ocena w 1. dzień każdego cyklu)	POL-R-CHP		R-CHOP		MD*
			Średnia	N	Średnia	N	
Zmiana wyniku wg kwestionariusza FACT-GOG/NTX							
<i>POLARIX (ab.konf. Trnety 2022)</i>	28,2 mies.	2	0,22	413	0,01	412	0,21
		3	0,17		-0,76		0,93
		4	-0,48		-1,51		1,03
		5	-0,98		-2,15		1,17
		6	-1,96		-2,89		0,93
		7	-2,71		-3,51		0,80
		8	-2,53		-2,50		-0,03

*różnica obliczona samodzielnie

5. Ocena skuteczności POL-R-CHP względem R-CHOP

Przeprowadzono analizę skuteczności POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii 











Ocenę skuteczności [REDACTED] oparto o następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie wolne od zdarzenia (EFS);
- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie bez objawów choroby (DFS);
- czas trwania odpowiedzi (DOR).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

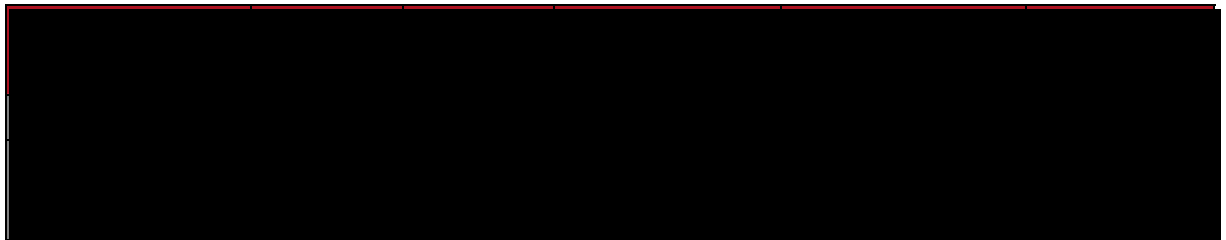
5.1. PFS wg IA

5.1.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA



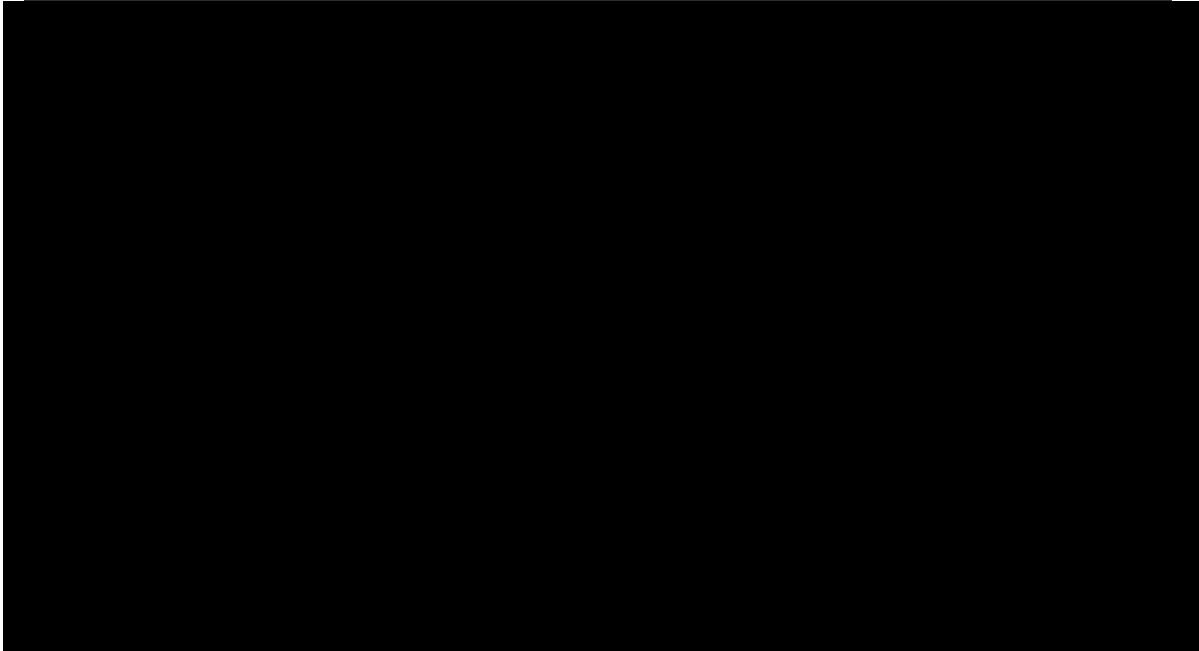
Tabela 23.

Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA [REDACTED]



Rysunek 9.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg IA 

5.1.2. Szacowany wskaźnik PFS wg IA

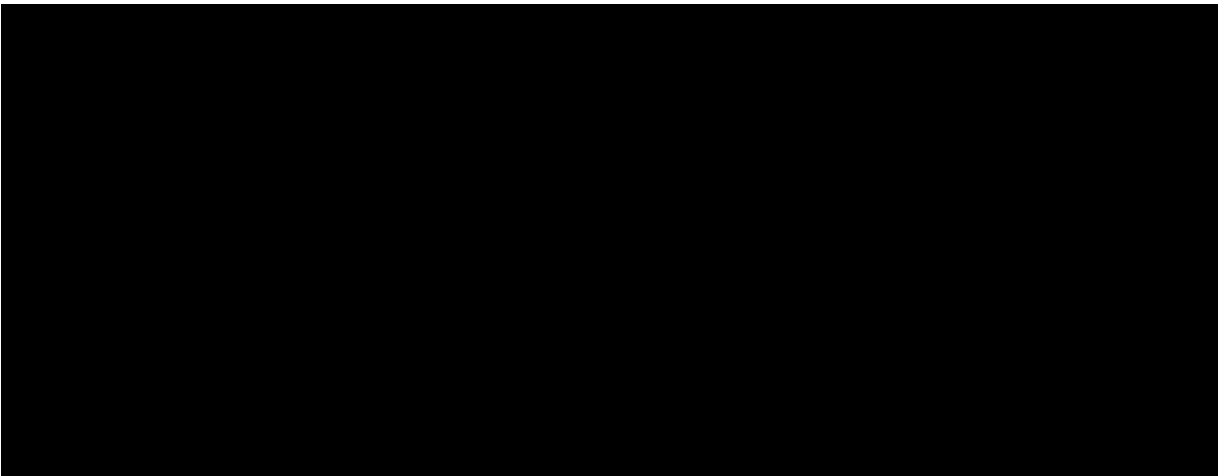






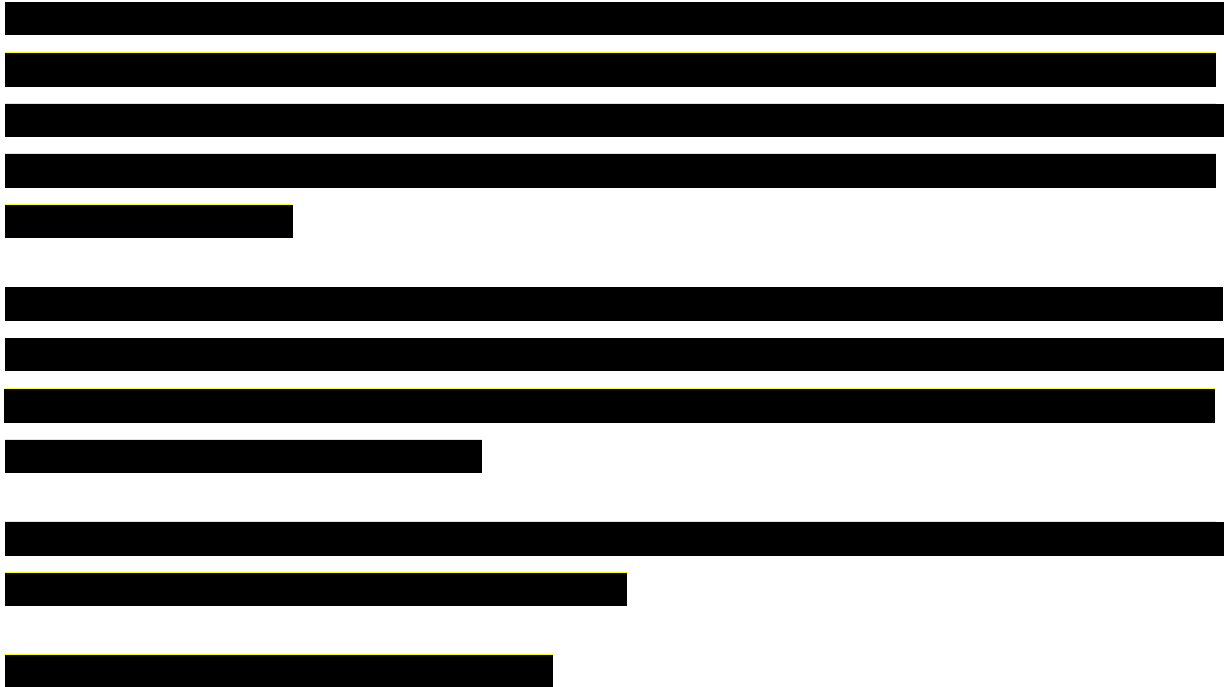
Tabela 24.

Szacowany wskaźnik PFS wg IA 



5.2. EFS wg IA

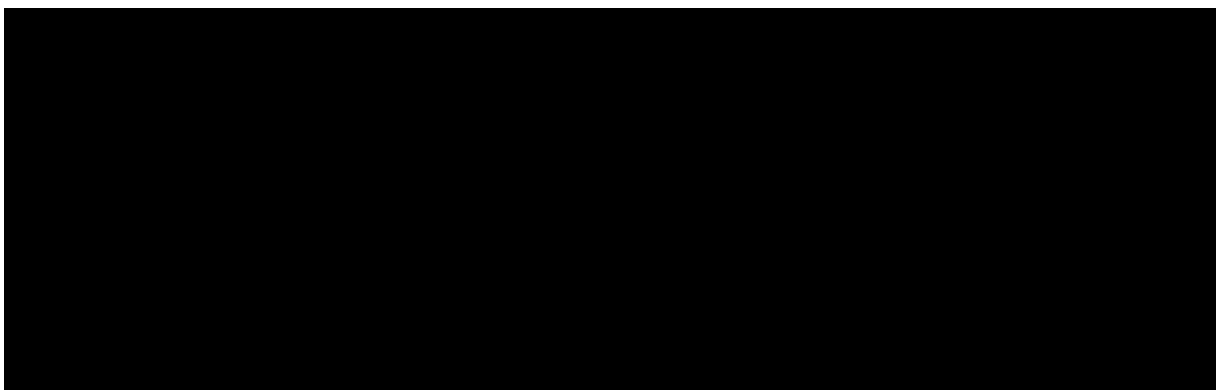
5.2.1. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS wg IA



The table content is completely redacted with black bars.

Tabela 25.

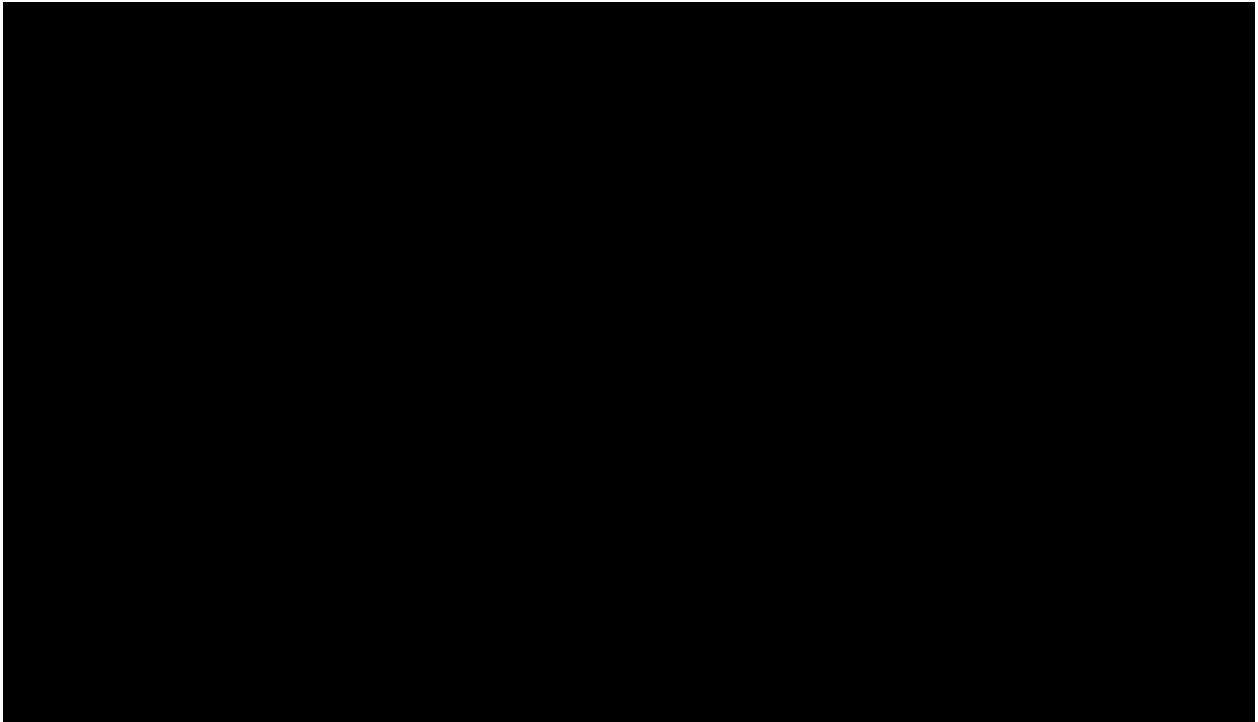
Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS wg IA 



The table content is completely redacted with a large black block.

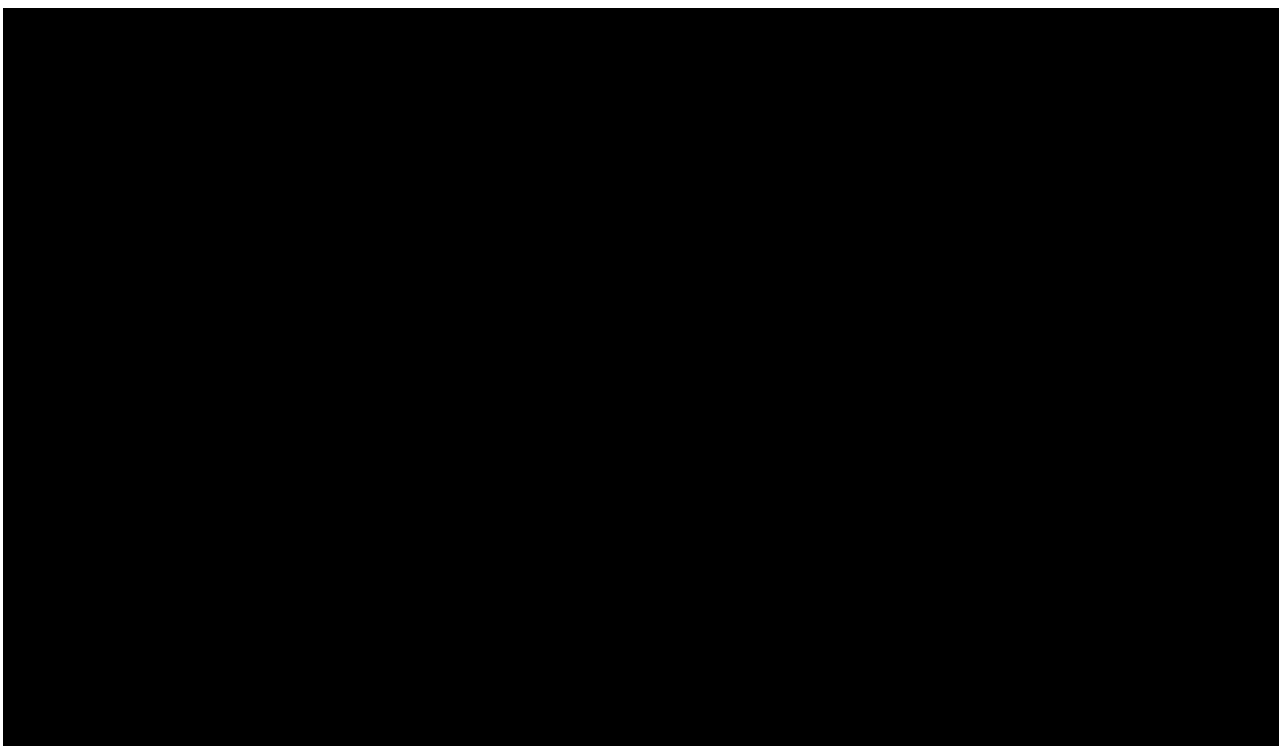
Rysunek 10.

Krzywa Kaplana-Meiera dla EFS_{eff} wg IA 

Rysunek 11.

Krzywa Kaplana-Meiera dla EFS_{all} wg IA 

5.2.2. Szacowany wskaźnik EFS wg IA

[Redacted content]

Tabela 26.

Szacowany wskaźnik EFS_{eff} wg IA i EFS_{all} wg IA [Redacted]

[Redacted table content]

5.3. Odpowiedź na leczenie

5.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg BICR lub IA

[Redacted text block]

Tabela 27.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie [Redacted]

[Redacted table content]

5.4. OS

5.4.1. Czas przeżycia całkowitego

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

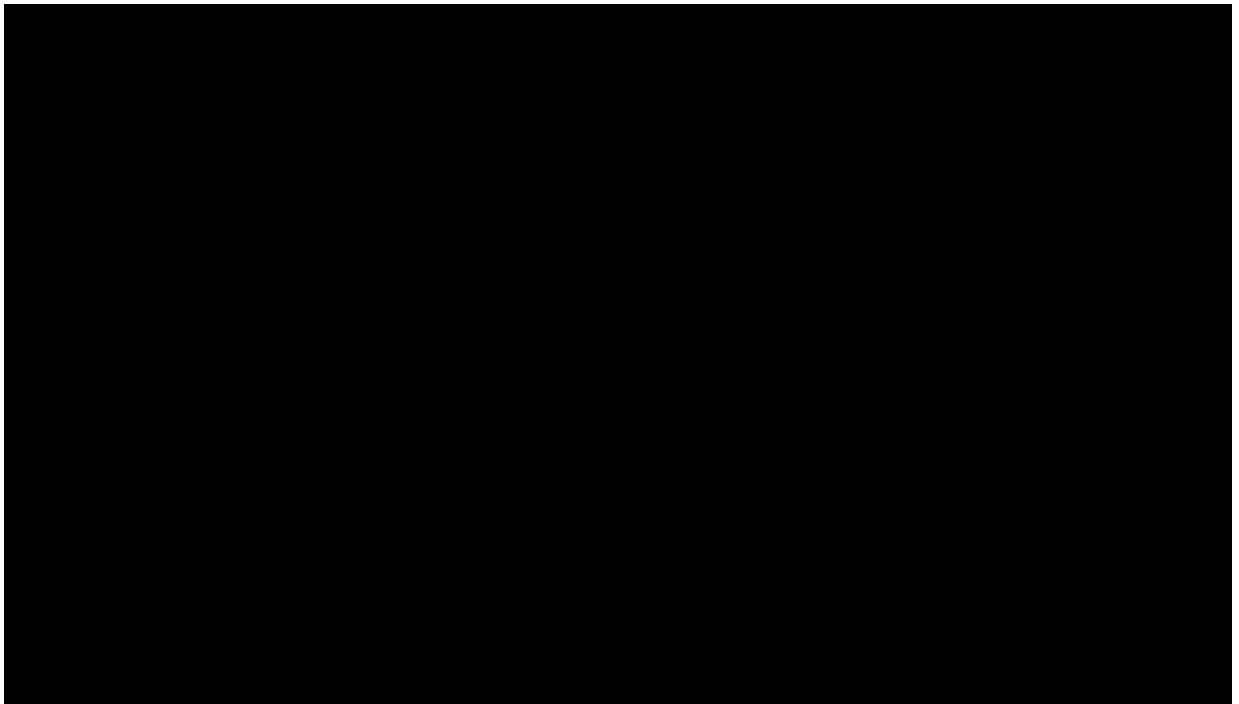
Tabela 28.

Czas przeżycia całkowitego [Redacted text]

[Redacted table content]

Rysunek 12.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS [Redacted text]



5.4.2. Szacowany wskaźnik OS

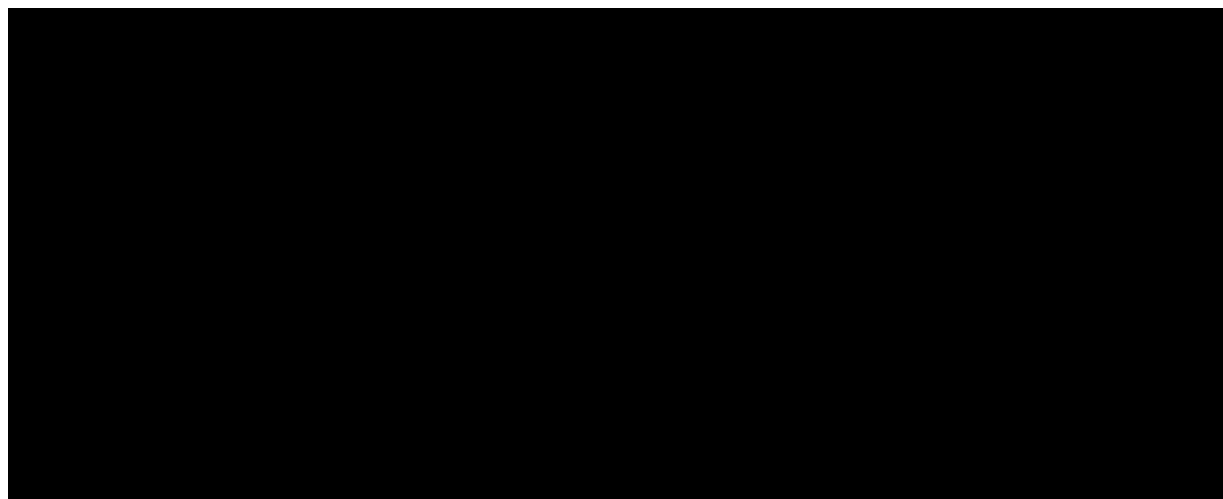
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 29.

Szacowany wskaźnik OS 



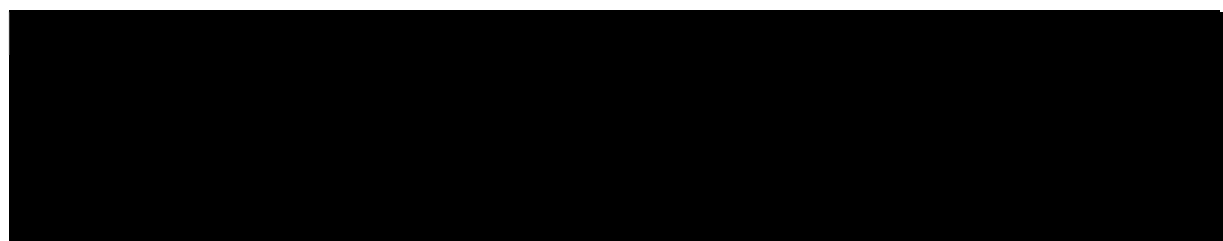
5.5. DFS wg IA

5.5.1. Czas przeżycia wolnego od choroby wg IA

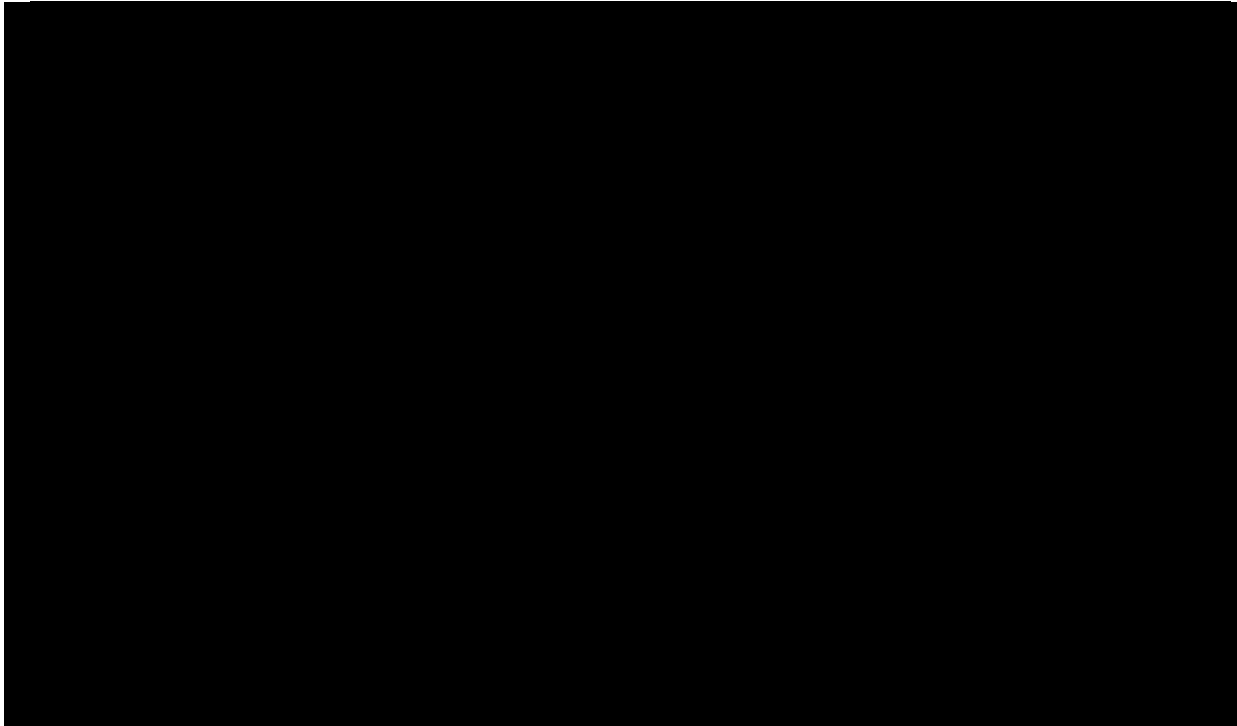


Tabela 30.

Czas przeżycia wolnego od choroby wg IA 



Rysunek 13.
Krzywa Kaplana-Meiera dla DFS wg IA



5.5.2. Szacowany wskaźnik DFS wg IA

Tabela 31.
Szacowany wskaźnik DFS wg IA

5.6. DOR wg IA

5.6.1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA

[Redacted text block]

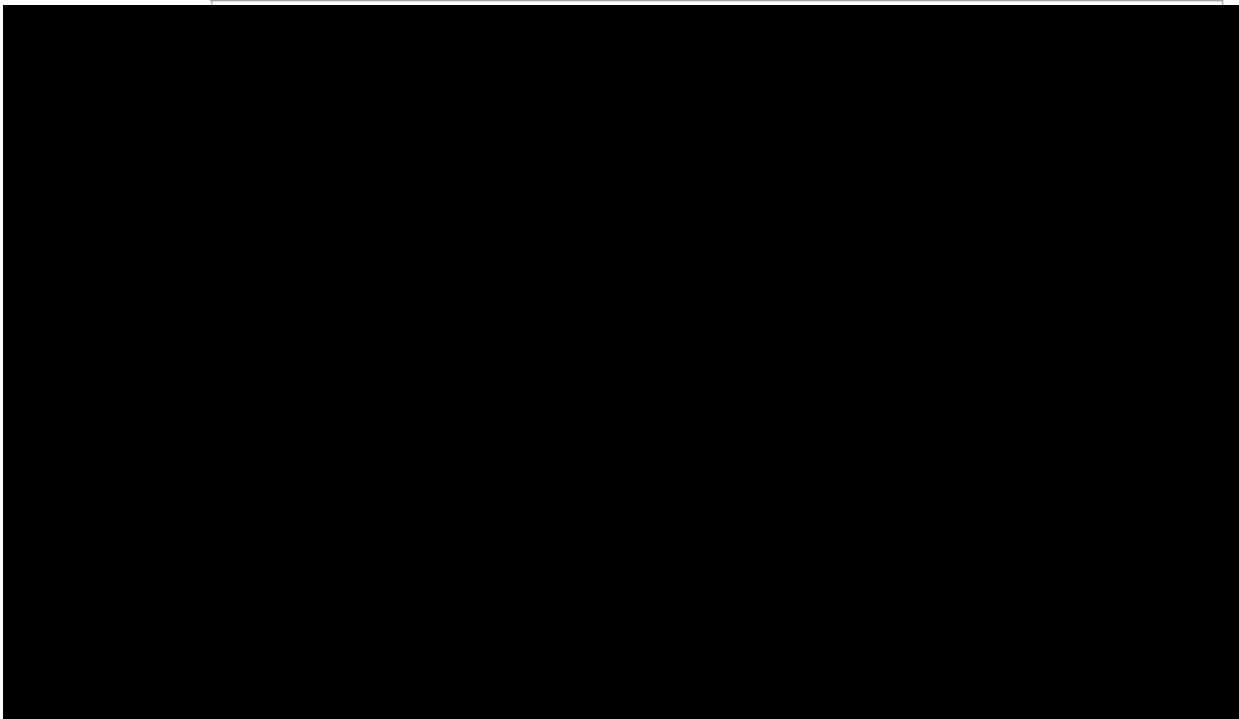
Tabela 32.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA [Redacted]

[Redacted table content]

Rysunek 14.

Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR wg IA [Redacted]



5.6.2. Szacowany wskaźnik DOR wg IA

[Redacted text block]

Tabela 33.

Szacowany wskaźnik DOR wg IA [Redacted]

[Redacted table content]

6. Ocena bezpieczeństwa POL-R-CHP względem R-CHOP

Analizę bezpieczeństwa polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL-R-CHP) w porównaniu z rytuksymabem stosowanym w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP) w populacji dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *POLARIX*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- zdarzenia niepożądane (AE);
- czas do wystąpienia i ustąpienia neuropatii.

Wyniki przedstawiono dla dwóch dat odcięcia danych:

- 28.06.2021 r. – mediana okresu obserwacji 28,2 mies.;







W ramach analizy uzupełniającej, w załączniku 13.2.1, przedstawiono także dodatkowy profil bezpieczeństwa POL-R-CHP na podstawie badania *GO29044*. Dane przedstawiono dla daty odcięcia 4 listopada 2016 r., mediana okresu obserwacji wyniosła 9,5 miesiąca (zakres: 1,3 mies.; 28 mies.).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny w grupach POL-R-CHP i R-CHOP. W obu grupach zgłoszono w większości podobne rodzaje i podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarówno dowolnego stopnia, jak i stopnia 3. lub 4. Nie zgłoszono żadnych nowych, nieoczekiwanych zdarzeń w analizowanej populacji chorych, a profil bezpieczeństwa POL-R-CHP był zgodny ze znanymi profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków [Tilly 2022].

Zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia (prowadzące do zgonu) stwierdzono u 3,0% i 2,3% chorych odpowiednio w grupie POL-R-CHP i R-CHOP, natomiast **ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 34,0% chorych w grupie POL-R-CHP i u 30,6% chorych w grupie R-CHOP, a więc nieznacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej.

W badaniu *POLARIX* w 28,2. mies. obserwacji **zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia 3. lub wyższym** zgłoszono u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach, tj. u 60,7% i 59,8% chorych odpowiednio w grupie POL-R-CHP i R-CHOP. Również częstość występowania **zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia** nie różniła się między grupami – zgłoszono je u 97,9% chorych w grupie POL-R-CHP i u 98,4% chorych w grupie R-CHOP.

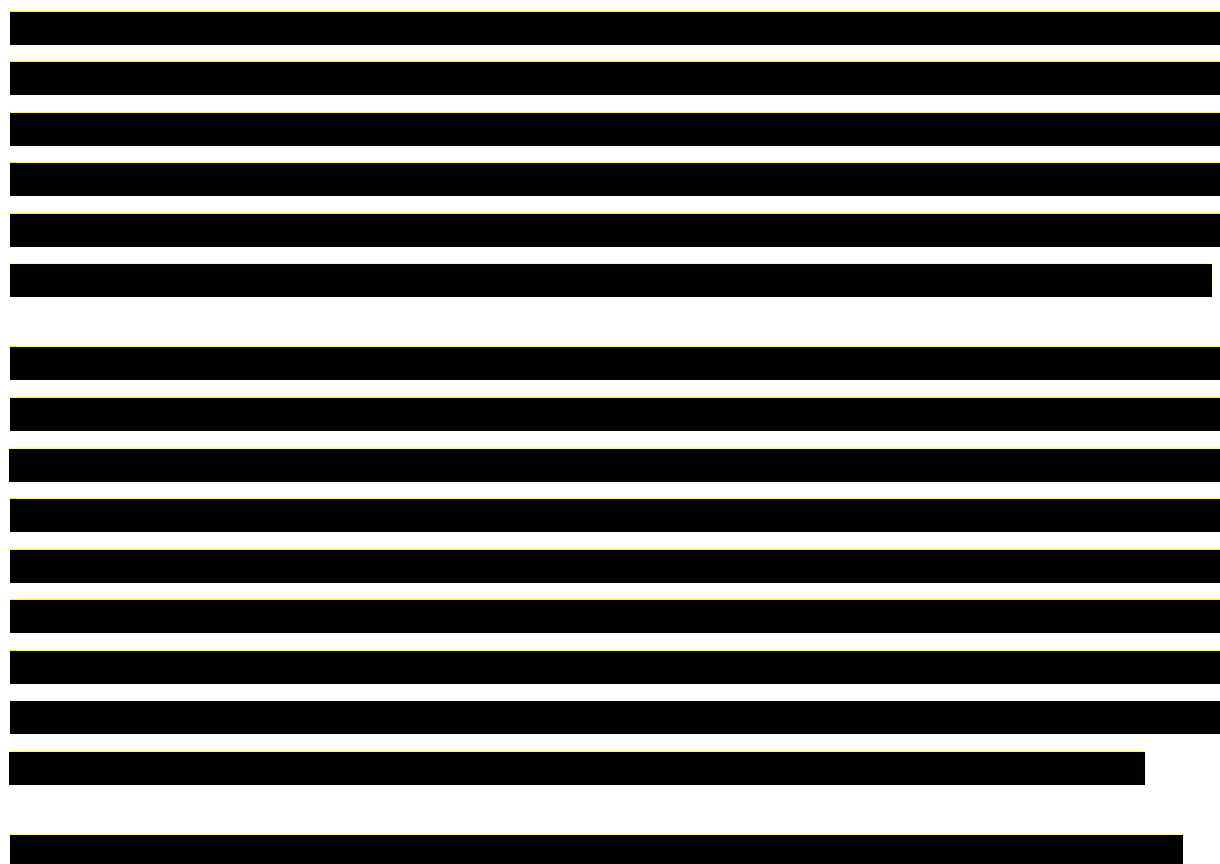
W badaniu *POLARIX* zgłoszono, że w grupie POL-R-CHP i R-CHOP odpowiednio 4,4% i 5,0% chorych **przerwało leczenie** z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym odpowiednio 0,2% i 0,9% chorych z powodu neuropatii obwodowej. Należy zwrócić uwagę, że odsetek ten był niski w obu grupach terapeutycznych.

Odstawienie co najmniej jednego z leków w schemacie leczenia zgłoszono u 6,2% chorych w grupie POL-R-CHP i 6,6% chorych w grupie R-CHOP, w tym z powodu zakażenia lub neutropenii u 2,1% chorych w grupie POL-R-CHP i 2,3% chorych w grupie R-CHOP, co wskazuje na korzyść interwencji badanej.

Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem była konieczna u mniejszego odsetka chorych w grupie POL-R-CHP w porównaniu z grupą R-CHOP, tzn. u odpowiednio 9,2% i 13,0% chorych, w tym z powodu zakażenia lub neutropenii u odpowiednio 1,8% i 2,5% chorych (przewaga POL-R-CHP).

Wśród chorych, u których stwierdzono neuropatię obwodową (230 chorych w grupie POL-R-CHP i 236 chorych w grupie R-CHOP) redukcja dawki z powodu wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego była konieczna u 4,3% i 8,1% chorych odpowiednio w grupie POL-R-CHP i R-CHOP. Należy zwrócić uwagę, że niemal 2-krotnie mniej chorych w grupie POL-R-CHP w porównaniu z grupą R-CHOP musiało zredukować dawkę ze względu na wystąpienie neuropatii obwodowej, co wskazuje na korzyść interwencji badanej.

Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między POL-R-CHP a R-CHOP w częstości występowania żadnego z wskazanych powyżej punktów końcowych.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Przerwanie leczenia											
			Dowolny		435		438				
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.	Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**		19 (4,4)		22 (5,0)		0,86 (0,46; 1,62)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Przerwanie leczenia z powodu neuropatii obwodowej		1 (0,2)*		4 (0,9)*		0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,0031)	n/d	NIE
Odstawienie co najmniej jednego z leków w schemacie leczenia											
			Dowolny		435		438				
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia co najmniej jednego z leków w schemacie leczenia		27 (6,2)		29 (6,6)		0,93 (0,54; 1,60)	-0,0041 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		Odstawienie co najmniej jednego z leków w schemacie leczenia z powodu zakażenia lub neutropenii		9 (2,1)*		10 (2,3)*		0,90 (0,36; 2,25)	-0,0021 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Redukcja dawki											

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.			40 (9,2)*		57 (13,0)*		0,68 (0,44; 1,04)	-0,04 (-0,08; 0,0034)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Redukcja dawki z powodu zakażenia lub neutropenii		8 (1,8)*		11 (2,5)*		0,73 (0,29; 1,83)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Redukcja dawki u chorych z neuropatią obwodową z powodu neuropatii obwodowej		10 (4,3)*	230	19 (8,1)*	236	0,52 (0,24; 1,14)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE

*liczbę n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

**działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia POL w grupie POL-R-CHP oraz winkrystyną w grupie R-CHOP; obydwa leki były głównie związane ze zdarzeniami neurologicznymi

6.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu *POLARIX* wskazano, że w czasie 28,2. mies. obserwacji zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u pojedynczych chorych, w przypadku których były to głównie zdarzenia związane z zakażeniami. Zgon z powodu zapalenia płuc zgłaszano częściej w grupie badanej niż w kontrolnej, tj. u 4 chorych w grupie POL-R-CHP i u 3 chorych w grupie R-CHOP, natomiast w przypadku zgonu z powodu sepsy lub wstrząsu septycznego raportowano odwrotną zależność – zdarzenia te wystąpiły u 1 chorego w grupie POL-R-CHP i u 3 chorych w grupie R-CHOP.

Pozostałe zgony w grupie POL-R-CHP nastąpiły z powodu ostrego uszkodzenia nerek, zgonu sercowego, perforacji jelita oraz niewydolności oddechowej (po 1 chorym), a w grupie R-CHOP z powodu zespołu dysfunkcji wielonarządowej, całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego oraz urazu (po 1 chorym).

Zgon z niewyjaśnionej przyczyny zgłoszono u 4 chorych w grupie POL-R-CHP i u 1 chorego w grupie R-CHOP.

Różnice między grupami w częstości występowania zgonów z powodów wymienionych powyżej nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (tj. o 5. stopniu nasilenia)											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Ogółem	5.	13 (3,0)	435	10 (2,3)	438	1,32 (0,57; 3,04)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc		4 (0,9)		3 (0,7)		1,35 (0,30; 6,05)	0,0023 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Niewyjaśniony zgon		4 (0,9)		1 (0,2)		4,06 (0,45; 36,43)	0,01 (-0,0031; 0,02)	n/d	NIE
		Sepsa lub wstrząs septyczny		1 (0,2)		3 (0,7)		0,33 (0,03; 3,22)	-0,0046 (-0,01; 0,0044)	n/d	NIE
		Ostre uszkodzenie nerek		1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zgon sercowy		1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Perforacja jelita		1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Niewydolność oddechowa		1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zespół dysfunkcji wielonarządowej		0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Całkowity blok przedsionkowo-komorowy		0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Uraz		0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE

6.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 36.



6.4.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

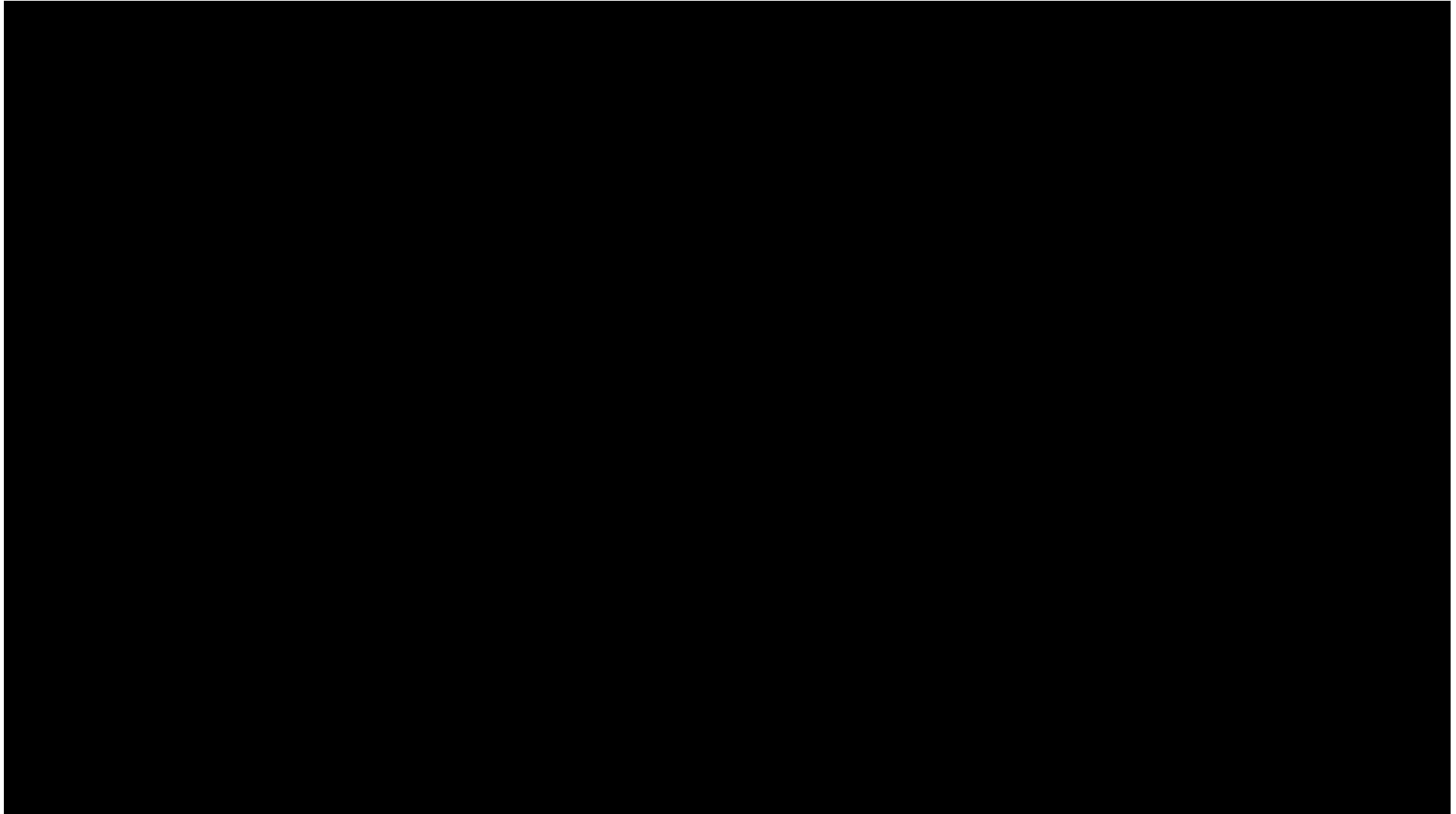
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 37.



6.5. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) obejmują takie zdarzenia jak: neuropatia obwodowa, neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), niedokrwistość, trombocytopenia, zakażenia, toksyczne działanie na wątrobę, wtórne nowotwory złośliwe (rakotwórczość), toksyczne działanie na płuca, reakcje związane z infuzją (IRR), zespół rozpadu guza (TLS), arytmia serca oraz hiperglikemia.

Częstość występowania AESI o 3.-4. i 5. stopniu nasilenia oraz ciężkich AESI nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. W przypadku AESI o dowolnym stopniu nasilenia jedynie zakażenia ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie POL-R-CHP.

Należy podkreślić, że neuropatia obwodowa (czuciowa i/lub ruchowa), zarówno ciężka, jak i w dowolnym stopniu nasilenia, stanowi rozpoznane ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Polivy®. Warto zauważyć, że odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie neuropatii obwodowej w okresie 28,2 mies. obserwacji był porównywalny w obydwu analizowanych ramionach. Co istotne, w 28,2 mies. obserwacji większość chorych doświadczyła neuropatii obwodowej o niskim stopniu nasilenia. Również w przypadku neutropenii nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między POL-R-CHP a R-CHOP.

Jako ważne potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Polivy® wskazano także działanie rakotwórcze. Należy jednak podkreślić, że w badaniu *POLARIX* ww. zdarzenia były zgłaszane z porównywalną częstością w obu ramionach leczenia i z porównywalną medianą czasu do jego wystąpienia (5,86 mies. w grupie POL-R-CHP i 5,06 mies. w grupie R-CHOP).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia/ ciężkości	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania											
POLARIX (EMA EPAR 2022)	28,2 mies.	Neuropatia obwodowa	Dowolny	230 (52,9)	435	236 (53,9)	438	0,96 (0,74; 1,25)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
			SAE	1 (0,2)		1 (0,2)		1,01 (0,06; 16,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna) – AESI	Dowolny	200 (46,0)		187 (42,7)		1,14 (0,87; 1,49)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4.	182 (41,8)		176 (40,2)		1,07 (0,82; 1,40)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	Dowolny	125 (28,7)		114 (26,0)		1,15 (0,85; 1,54)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
			SAE	4 (0,9)		6 (1,4)		0,67 (0,19; 2,38)	-0,0045 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			3. lub 4.	52 (12,0)		38 (8,7)		1,43 (0,92; 2,22)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
		Trombocytopenia	Dowolny	58 (13,3)		58 (13,2)		1,01 (0,68; 1,49)	0,0009 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
			SAE	2 (0,5)		1 (0,2)		2,02 (0,18; 22,34)	0,0023 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3. lub 4.	2 (0,5)		1 (0,2)		2,02 (0,18; 22,34)	0,0023 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia/ciężkości	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
		Zakażenia ogółem	Dowolny	216 (49,7)		187 (42,7)		1,32 (1,01; 1,73)	0,07 (0,0036; 0,14)	14 (7; 277)	TAK
			SAE	61 (14,0)		45 (10,3)		1,42 (0,94; 2,15)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
			3. lub 4.	61 (14,0)		49 (11,2)		1,29 (0,87; 1,94)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
			5.	5 (1,1)		6 (1,4)		0,84 (0,25; 2,76)	-0,0022 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			Dowolny	4 (0,9)		5 (1,1)		0,80 (0,21; 3,01)	-0,0022 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Wtórne nowotwory złośliwe / rakotwórcze działanie	SAE	3 (0,7)		1 (0,2)		3,03 (0,31; 29,29)	0,0046 (-0,0044; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
			Dowolny	7 (1,6)		7 (1,6)		1,01 (0,35; 2,90)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Toksyczne działanie na płuca	SAE	1 (0,2)		2 (0,5)		0,50 (0,05; 5,56)	-0,0023 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			3.	1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,0040)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
			IRR	Dowolny	58 (13,3)		70 (16,0)		0,81 (0,56; 1,18)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d

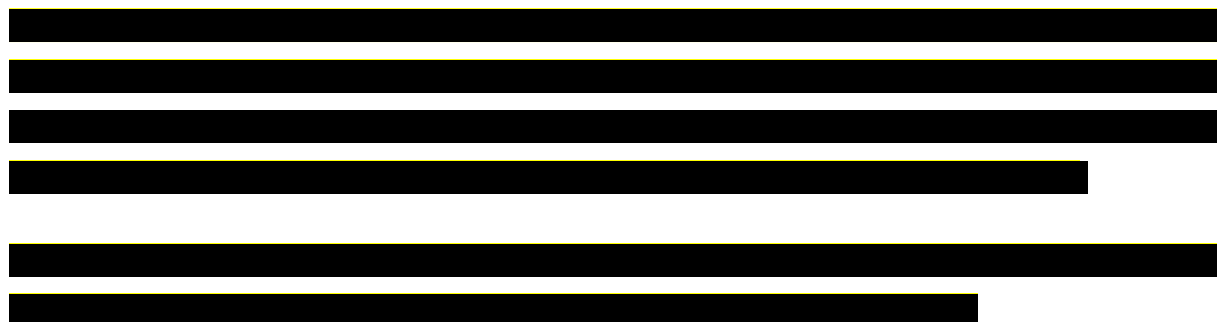
Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia/ ciężkości	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		TLS	5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
			Dowolny	2 (0,5)		4 (0,9)		0,50 (0,09; 2,75)	-0,0045 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
		Arytmia serca	Dowolny	13 (3,0)		20 (4,6)		0,64 (0,32; 1,31)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,0040)	n/d	NIE
		Hiperglikemia	Dowolny	26 (6,0)		27 (6,2)		0,97 (0,56; 1,69)	-0,0019 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Toksyczne działanie na wątrobę	SAE	1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,0040; 0,01)	n/d	NIE
			4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
			5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE

6.6. Zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były neutropenia (28,3% w grupie POL-R-CHP i 30,8% w grupie R-CHOP), zakażenia ogółem (odpowiednio 15,2% i 12,6%), gorączka neutropeniczna (odpowiednio 13,8% i 8,0%) oraz niedokrwistość (12,0 % i 8,4%). Pozostałe zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia zgłaszano u mniej niż 4% chorych. Spośród zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia istotnie statystycznie wyższą częstość w grupie badanej w porównaniu z kontrolną raportowano w przypadku gorączki neutropenicznej i gorączki. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ chorych) o dowolnym stopniu nasilenia były neuropatia obwodowa (52,9% w grupie POL-R-CHP i 53,9% w grupie R-CHOP), nudności (odpowiednio 41,6% i 36,8%), neutropenia (odpowiednio 30,8% i 32,6%), biegunka (odpowiednio 30,8% i 20,1%), niedokrwistość (odpowiednio 28,7% i 26,0%), zaparcia (odpowiednio 28,7% i 29,0%), zmęczenie (odpowiednio 25,7% i 26,5%) oraz łysienie (odpowiednio 24,4% i 24,0%). Spośród zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia istotnie statystycznie wyższą częstość w grupie badanej w porównaniu z kontrolną raportowano w przypadku gorączki neutropenicznej i biegunki. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Warto zauważyć, że wyższy odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna w grupie badanej względem grupy kontrolnej nie spowodował jednak zwiększenia częstości występowania zakażeń: częstość występowania zakażeń o 3. lub wyższym stopniu nasilenia była porównywalna pomiędzy obydwojoma ramionami (15,2% i 12,6% odpowiednio w grupach POL-R-CHP i R-CHOP).





Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.



Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych¹³

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Zakażenia ogółem	3. lub 4.	66 (15,2)*	435	55 (12,6)*	438	1,25 (0,85; 1,83)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Neutropenia	Dowolny	134 (30,8)	435	143 (32,6)	438	0,92 (0,69; 1,22)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.	123 (28,3)		135 (30,8)		0,88 (0,66; 1,18)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		Dowolny	125 (28,7)		114 (26,0)		1,15 (0,85; 1,54)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
Niedokrwistość											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Niedokrwistość	Dowolny	125 (28,7)	435	114 (26,0)	438	1,15 (0,85; 1,54)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Dowolny	125 (28,7)	114 (26,0)		1,15 (0,85; 1,54)		0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE	
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	3. lub 4.	123 (28,3)	135 (30,8)		0,88 (0,66; 1,18)		-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE	

¹³ W tabeli przedstawiono najczęstsze zdarzenia niepożądane, które zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, które wystąpiły u co najmniej 12% chorych w każdej grupie leczenia (tabela 3 w publikacji *Tilly 2022*) oraz uzupełniono o dane dotyczące neuropatii obwodowej oraz toksyczności płucnej (tabele S6 i S7 w załączniku do publikacji *Tilly 2022*). Zdarzenia niepożądane raportowano wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, wersja 24.0.

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.		3. lub 4.	52 (12,0)		37 (8,4)		1,47 (0,94; 2,29)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.		Dowolny	62 (14,3)		35 (8,0)		1,91 (1,24; 2,96)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.	Gorączka neutropeniczna	3. lub 4.	60 (13,8)		35 (8,0)		1,84 (1,19; 2,86)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.		Dowolny	71 (16,3)		62 (14,2)		1,18 (0,82; 1,71)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Zmniejszony apetyt			435		438				
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.		3. lub 4.	5 (1,1)		3 (0,7)		1,69 (0,40; 7,10)	0,0046 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
	28,2 mies.		Dowolny	230 (52,9)	435	236 (53,9)	438	0,96 (0,74; 1,25)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
POLARIX (Tilly 2022)		Neuropatia obwodowa wg MedDRA ¹⁴	1.	170 (39,1)		163 (37,2)		1,08 (0,82; 1,42)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
			2.	53 (12,2)		68 (15,5)		0,75 (0,51; 1,11)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
			≥2.	60 (13,8)*		73 (16,7)*		0,80 (0,55; 1,16)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
			3. lub 4.	7 (1,6)		5 (1,1)		1,42 (0,45; 4,50)	0,0047 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			3.	7 (1,6)		5 (1,1)		1,42 (0,45; 4,50)	0,0047 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			4./5.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.	Ból głowy	Dowolny	56 (12,9)		57 (13,0)		0,99 (0,67; 1,47)	-0,0014 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.			3. lub 4.	1 (0,2)		4 (0,9)		0,25 (0,03; 2,25)	-0,01 (-0,02; 0,0031)	n/d
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.		Zaburzenia smaku	Dowolny	49 (11,3)		57 (13,0)		0,85 (0,56; 1,28)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d

¹⁴ Neuropatia obwodowa wg klasyfikacji układów i narządów obejmuje: neuropatię obwodową, obwodową neuropatię czuciową, parestezje, hipestezję, polineuropatię, obwodową neuropatię ruchową, zaburzenia czucia, nerwoból, obwodową neuropatię czuciowo-ruchową, hipotonię, hiporefleksję, neuromiopatię, parestezję ucha, porażenie nerwu strzałkowego i uczucie pieczenia skóry.

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.		3. lub 4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d	NIE	
		Obwodowa neuropatia ruchowa	Dowolny	3 (0,7)		10 (2,3)		0,30 (0,08; 1,09)	-0,02 (-0,03; 0,0001)	n/d	NIE	
Zaburzenia naczyniowe												
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.	Kaszel	Dowolny	56 (12,9)	435	53 (12,1)	438	1,07 (0,72; 1,60)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE	
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.		3. lub 4.	0 (0,0)				0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d
POLARIX (Tilly 2022)	28,2 mies.	Toksyczność płucna ogółem	Dowolny	7 (1,6)		7 (1,6)		1,01 (0,35; 2,90)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
		Zapalenie płuc		4 (0,9)		3 (0,7)		1,35 (0,30; 6,05)	0,0023 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Śródmiąższowa choroba płuc		1 (0,2)		1 (0,2)		1,01 (0,06; 16,15)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie oskrzelików		1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Nacieki w płucu		1 (0,2)		0 (0,0)		7,44 (0,15; 374,97)	0,0023 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
		Zacienienie w płucu		0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Sarkoidoza		0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Zespół ostrej niewydolności oddechowej		0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Nudności	Dowolny	181 (41,6)		161 (36,8)		1,23 (0,93; 1,61)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Biegunka	3. lub 4.	5 (1,1)	435	2 (0,5)	438	2,53 (0,49; 13,14)	0,01 (-0,0049; 0,02)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		Dowolny	134 (30,8)		88 (20,1)		1,77 (1,30; 2,41)	0,11 (0,05; 0,16)	9 (6; 20)	TAK
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.	17 (3,9)		8 (1,8)		2,19 (0,93; 5,12)	0,02 (-0,0013; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Zaparcia	Dowolny	125 (28,7)	435	127 (29,0)	438	0,99 (0,74; 1,32)	-0,0026 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.	5 (1,1)		1 (0,2)		5,08 (0,59; 43,67)	0,01 (-0,0018; 0,02)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Wymioty	Dowolny	65 (14,9)	435	63 (14,4)	438	1,05 (0,72; 1,52)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.	5 (1,1)		3 (0,7)		1,69 (0,40; 7,10)	0,0046 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Łysienie	Dowolny	106 (24,4)	435	105 (24,0)	438	1,02 (0,75; 1,39)	0,004 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.	0 (0,0)		1 (0,2)		0,14 (0,0027; 6,87)	-0,0023 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Zmęczenie	Dowolny	112 (25,7)	435	116 (26,5)	438	0,96 (0,71; 1,30)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.	4 (0,9)		11 (2,5)		0,36 (0,11; 1,14)	-0,02 (-0,03; 0,0013)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Gorączka	Dowolny	68 (15,6)		55 (12,6)		1,29 (0,88; 1,89)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.		6 (1,4)		0 (0,0)		7,53 (1,51; 37,46)	0,01 (0,002; 0,03)	100 (33; 500)
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Astenia	Dowolny	53 (12,2)		53 (12,1)		1,01 (0,67; 1,51)	0,0008 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.	7 (1,6)		2 (0,5)		3,57 (0,74; 17,26)	0,01 (-0,0019; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP		R-CHOP		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Zmniejszona masa ciała	Dowolny	55 (12,6)	435	52 (11,9)	438	1,07 (0,72; 1,61)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.		3. lub 4.		4 (0,9)		1 (0,2)		4,06 (0,45; 36,43)	0,01 (-0,0031; 0,02)	n/d

*liczbę n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

6.7. Czas do wystąpienia i ustąpienia neuropatii

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii o dowolnym stopniu nasilenia wyniosła 2,3 miesiąca w grupie POL-R-CHP i 1,9 miesiąca w grupie R-CHOP, natomiast mediana czasu do ustąpienia neuropatii wyniosła odpowiednio 4,0 miesiące i 4,6 miesiąca. Oznacza to, że pomimo faktu, iż w grupie badanej neuropatia występowała szybciej niż w grupie kontrolnej to czas do jej ustąpienia był znacząco krótszy. Warto podkreślić, iż wnioski sformułowane na podstawie wyników uzyskanych w relatywnie długim okresie obserwacji, co może odzwierciedlać przewlekły charakter choroby i jej leczenia w praktyce klinicznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Czas do wystąpienia i ustąpienia neuropatii

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Stopień nasilenia neuropatii	POL-R-CHP		R-CHOP	
			Mediana (IQR) [mies.]	N	Mediana (IQR) [mies.]	N
Czas do wystąpienia neuropatii						
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Dowolny	2,3 (1,4; 3,5)	435	1,9 (0,7; 2,9)	438
		≥2.	2,3 (1,4; 3,4)		1,7 (0,7; 2,9)	
Czas do ustąpienia neuropatii						
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Dowolny	4,0 (0,95; 10,4)	435	4,6 (1,7; 10,8)	438
		≥2.	8,1 (2,1; 13,5)		6,2 (2,3; 12,1)	

7. Ocena bezpieczeństwa POL-R-CHP względem R-CHOP



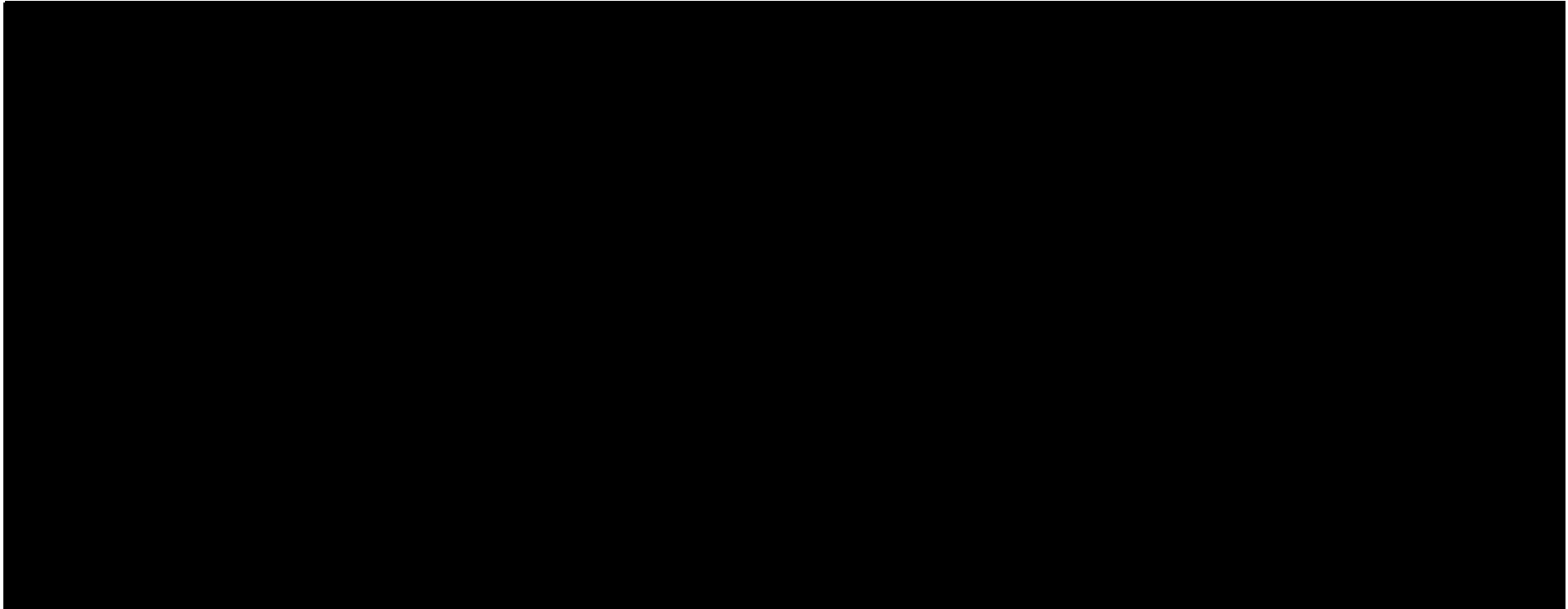






Tabela 41.

Profil bezpieczeństwa ogółem 



8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Polivy® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2022 roku [EMA EPAR 2022].

DLBCL jest najczęstszym podtypem histologicznym chłoniaka nieziarniczego u osób dorosłych. Najczęściej rozpoznawany jest między 65. a 74. rokiem życia (z medianą wieku 65 lat w momencie rozpoznania), przy czym może występować także w młodszej populacji, w tym u dzieci i młodych dorosłych. Początkowo DLBCL może przebiegać bezobjawowo, jednak w jego obrazie klinicznym występować mogą objawy konstytucjonalne, takie jak gorączka, nawracające nocne poty, utrata masy ciała i/lub miejscowe powiększenie węzłów chłonnych, a także objawy niewydolności szpiku kostnego. Bez leczenia DLBCL jest chorobą śmiertelną, a mediana przeżycia wynosi około 6 miesięcy.

Standardowym postępowaniem w zakresie leczenia DLBCL jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej pierwszej linii o uzupełniających się mechanizmach działania w skojarzeniu z immunoterapią. Za standardową terapię dla chorych na wcześniej nieleczonego DLBCL uważa się do 8 cykli R-CHOP podawanych w odstępach 21-dniowych (R-CHOP-21) lub chemioterapię podobną do R-CHOP. Cechy biologiczne DLBCL nie ukierunkowują jednoznacznie wyboru terapii, ponieważ w żadnych badaniach nie wykazano wyższości R-CHOP w populacjach wyselekcjonowanych na podstawie biomarkerów. Uwagę zwraca fakt, że u większości chorych, którzy nie zostaną wyleczeni za pomocą R-CHOP lub porównywalnej immunochemioterapii, nastąpi zgon z powodu chłoniaka, co podkreśla potrzebę zastosowania nowych opcji leczenia w początkowych i kolejnych liniach leczenia. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie leczenia pierwszej linii i silne uzasadnienie dla wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych opartych na R-CHOP, będących skutecznymi w populacji chorych z wcześniej nieleczonym DLBCL. Działanie to będzie się przekładać na zapobieganie lub opóźnianie wystąpieniu nawrotu choroby.

Badanie *POLARIX*, to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z R-CHP, w porównaniu ze standardową terapią R-CHOP u wcześniej nieleczonych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. W badaniu *POLARIX* zaobserwowano istotną statystycznie poprawę PFS, stanowiącego pierwszorzędkowy punkt końcowy, która była

wyższa w grupie chorych leczonych polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z R-CHP w porównaniu ze standardową terapią R-CHOP. Pomimo tego, że pomiędzy obydwojema ramionami leczenia zaobserwowano jedynie różnicę 27 zdarzeń, wynik ten został potwierdzony wynikami drugorzędowych punktów końcowych, a także wnioskami z wszystkich analiz wrażliwości, zgodnymi z danymi z pierwotnej analizy PFS ocenianej w populacji ITT. W tej sytuacji klinicznej przedstawiona mediana czasu obserwacji jest uznana za wystarczającą, a dojrzałość danych nie ma znaczenia, ponieważ w ramieniu kontrolnym przewiduje się wyleczalność na poziomie 60%. Warto również podkreślić, że u chorych leczonych POL-R-CHP odnotowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby o 25% w porównaniu z chorymi leczonymi w ramieniu R-CHOP. Różnica dla EFS_{eff} między grupą badaną a grupą kontrolną była istotna statystycznie. Po 24 miesiącach od włączenia do badania u chorych leczonych POL w skojarzeniu z R-CHP, zaobserwowano zmniejszenie ryzyka progresji, nawrotu lub zgonu o 27%. CHMP wskazało na niedojrzałość wyników OS. Biorąc pod uwagę wyniki zgromadzone dla okresu obserwacji przekraczającego czas, w którym wystąpiłaby większość nawrotów (tj. 24 miesiące) zwrócono uwagę, że dotychczas dostępne wyniki OS nie wskazują na szkodliwe działanie POL. Stwierdzono tym samym, że wzrost PFS oraz brak pogorszenia OS są wystarczające do ustalenia korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem POL jako zamiennika winkrystyny w schemacie leczenia (zmiana R-CHOP na POL-R-CHP).

Wskazano, że profil bezpieczeństwa POL-R-CHP jest zgodny z profilem obserwowanym w leczeniu POL w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Nie zgłoszono żadnych nowych, nieoczekiwanych zdarzeń w analizowanej populacji chorych. W badaniu *POLARIX* częstość występowania zdarzeń związanych z neutropenią, neuropatią obwodową, niedokrwistością czy trombocytopenią, stanowiącymi zdarzenia niepożądane o szczególnym zainteresowaniu była porównywalna w obu ramionach leczenia. Częstość występowania zakażeń, zakażeń stopnia 3-4 i ciężkich zakażeń była większa w ramieniu POL-R-CHP w porównaniu z ramieniem R-CHOP, natomiast odsetek chorych z zakażeniami stopnia 5. był porównywalny w obu ramionach leczenia.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym DLBCL jest pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zmian w ChPL i dodatkowych działań po jego zatwierdzeniu, tj. dostarczenia danych dotyczących

skuteczności i bezpieczeństwa do 4. kwartału 2021 r. Wraz z przedłożeniem tych danych spełnione zostały wszystkie szczegółowe obowiązki związane z CMA¹⁵.

Na podstawie przedstawionych danych, EMA uznała stosunek korzyści do ryzyka leku Polivy® stosowanego w skojarzeniu z R-CHP u dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii za korzystny.

¹⁵ Należy podkreślić, że w opublikowanym przez EMA w dniu 24 marca 2022 r. *Assessment report* przedstawione zostały wyłącznie dane dla daty odcięcia danych 28 czerwca 2021 r. z medianą okresu obserwacji wynoszącą 28,2 miesiąca. W niniejszym raporcie dodatkowo uwzględniono dane dla analizy końcowej z datą odcięcia 15 czerwca 2022r. i medianą okresu obserwacji 39,7 miesiąca (ponad 3 lata). Dane te pozwoliły na długookresową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa POL-R-CHP względem R-CHOP.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Polivy®;
- FDA 2019;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Polivy® zarówno u chorych uprzednio nieleczonych, jak i chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, bez względu na wynik IPI.

9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

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 (lub) 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 produktu leczniczego 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 zakażeń latentnych. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® chorzy powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów zakażeń 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 przeciwwakaźniową przez cały okres stosowania produktu leczniczego Polivy®. Produkt leczniczy Polivy® nie powinien być stosowany w przypadku obecności aktywnego, poważnego zakażenia. U chorych z ciężkimi zakażeniami należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy® i jakkolwiek jednocześnie stosowaną chemioterapię.

Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)

Działanie produktu leczniczego Polivy® nie było oceniane u chorych zarażonych HIV.

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 produktu leczniczego Polivy® i jakiegokolwiek jednocześnie stosowanej chemioterapii, a w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy zakończyć leczenie.

Zespół rozpadu guza (TLS)

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

Reakcje związane z wlewem (IRR)

Produkt leczniczy Polivy® może powodować IRR, w tym także ciężkie. Opóźnione IRR stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu produktu leczniczego 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 IRR 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 kobiety 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. Mężczyznom leczonym produktem leczniczym Polivy® zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia.

Chorzy w podeszłym wieku

Spośród 435 chorych z nieleczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem leczniczym Polivy® w skojarzeniu z R-CHP w badaniu GO399942, 227 (52,2%) było w wieku ≥ 65 lat. U chorych w wieku ≥ 65 lat częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 39,2% oraz 28,4% u chorych w wieku < 65 lat. Podobną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano u chorych w podeszłym wieku w grupie otrzymującej R-CHOP.

Spośród 151 chorych z leczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem leczniczym Polivy® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w badaniu GO29365, w wieku ≥ 65 lat było 103 chorych (68%). U chorych w wieku ≥ 65 lat ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością (55%) jak u chorych w wieku < 65 lat (56%). 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.

9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem polatuzumabu wedotyny.

Tabela 42.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych polatuzumabem wedotyny

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc*, zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Posocznica*, zakażenie wirusem opryszczki*, zakażenie cytomegalowirusem, zakażenie dróg moczowych**	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia	Bardzo często
	Limfopenia, pancytopenia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, zmniejszone łaknienie	Bardzo często
	Hipokalcemia, hipoalbuminemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia w obrębie oka	Zaburzenia widzenia***	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
	Zapalenie płuc, duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej**, ból brzucha	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie**	Bardzo często
	Świąd, zakażenia skóry**, wysypka**, suchość skóry**	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni**	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, uczucie zmęczenia, astenia	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy**, dreszcze	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność lipazy***, hipofosfatemia	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Bardzo często

*ADR zakończone zgonem;

**ADR obserwowane wyłącznie u chorych z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii;

***ADR obserwowane wyłącznie u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL

9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Mielosupresja

W badaniu *POLARIX* z grupą kontrolną placebo 0,5% chorych zakończyło przyjmowanie produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z R-CHP z powodu neutropenii. Wystąpienie neutropenii nie doprowadziło do zakończenia leczenia u ani jednego chorego w grupie otrzymującej R-CHOP. Przypadki małopłytkowości prowadzące do zakończenia podawania leków w badaniu wystąpiły u 0,2% chorych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP, natomiast nie wystąpiły u ani jednego chorego w grupie otrzymującej R-CHOP. Żaden chory nie zakończył przyjmowania leków z powodu niedokrwistości zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP jak i R-CHOP.

W otwartym badaniu GO29365 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR 4% chorych zakończyło przyjmowanie produktu leczniczego Polivy® z powodu neutropenii w porównaniu do 2,6% chorych z grupy otrzymującej rytuksymab (BR). Wystąpienie małopłytkowości doprowadziło do zakończenia leczenia u 7,9% chorych z grup otrzymujących 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 grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, ani w grupie otrzymującej BR. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość stopnia 3. lub wyższego zgłaszano odpowiednio u 40,4%, 25,8% i 12,6% chorych.

Neuropatia obwodowa (PN)

W badaniu *POLARIX* z grupą kontrolną placebo w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP zgłoszono PN stopnia 1., 2. i 3. odpowiednio u 37,2%, 15,5% i 1,1% chorych. Nie zgłoszono żadnego przypadku PN stopnia 4.-5. zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP jak i R-CHOP. Siedem dziesiątych procent (0,7%) chorych zakończyło przyjmowanie produktu leczniczego Polivy® w skojarzeniu z R-CHP z powodu PN w porównaniu z 2,3% chorych w grupie otrzymującej R-CHOP. U 4,6% chorych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP zmniejszono dawkę leków badanych z powodu PN w porównaniu z 8,2% chorych w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP mediana czasu do wystąpienia pierwszego przypadku PN wynosiła

2,27 miesiąca w porównaniu z 1,87 miesiąca w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP przypadki PN ustąpiły u 57,8% chorych w dniu odcięcia danych klinicznych w porównaniu z 66,9% w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP mediana czasu do ustąpienia objawów neuropatii obwodowej wynosiła 4,04 miesiąca w porównaniu z 4,6 miesiąca w grupie otrzymującej R-CHOP.

W otwartym badaniu GO29365 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, PN stopnia 1. i PN stopnia 2. zgłaszano odpowiednio u 15,9%, i 12,6% chorych. W grupie leczonej BR zdarzenia PN stopnia 1, i 2, były zgłaszane odpowiednio u 2,6% i 5,1% chorych. W grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR zgłoszono jedno zdarzenie PN stopnia 3 i nie zgłoszono żadnych zdarzeń PN w grupie leczonej BR. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń PN stopnia 4-5 ani w grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, ani w grupie otrzymującej BR. Z powodu PN leczenie produktem leczniczym Polivy® zakończono u 2,6% chorych, a u 2,0% chorych zmniejszono dawkę produktu leczniczego Polivy®. U żadnego chorego z grupy otrzymującej BR neuropatia obwodowa nie była przyczyną zakończenia leczenia ani zmniejszenia dawki leków. W grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia PN wyniosła 1,6 miesiąca, a u 39,1% chorych, u których występowały objawy PN, zgłoszono ich ustąpienie.

Zakażenia

W badaniu *POLARIX* z grupą kontrolną placebo zakażenia, w tym zapalenie płuc i inne rodzaje zakażeń, zgłaszano u 49,7% chorych otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP i 42,7% chorych otrzymujących R-CHOP. Zakażenia stopnia 3.-4. wystąpiły u 14,0% chorych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP i 11,2% chorych w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP poważne zakażenia zgłaszano u 14,0% chorych, natomiast zakażenia prowadzące do zgonu zgłaszano u 1,1% chorych. W grupie otrzymującej R-CHOP, poważne zakażenia zgłaszano u 10,3% chorych, natomiast zakażenia prowadzące do zgonu zgłaszano u 1,4% chorych. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP 7 chorych (1,6%) zakończyło leczenie z powodu zakażeń w porównaniu z 10 chorymi i (2,3%) w grupie otrzymującej R-CHOP.

W otwartym badaniu GO29365 zakażenia, w tym zapalenie płuc i inne rodzaje zakażeń, były zgłaszane u 48,3% chorych w grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR oraz u 51,3% chorych w grupie otrzymującej BR. W grupach otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR poważne zakażenia zgłaszano u 27,2% chorych, a zakażenia zakończone zgonem - u 6,6% chorych. W grupie otrzymującej BR poważne zakażenia zgłaszano u 30,8% chorych, a zakażenia zakończone zgonem - u 10,3% chorych. Czterech chorych (2,6%) z grup otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR zakończyło leczenie z powodu zakażenia, w porównaniu do 2 chorych (5,1%) z grupy otrzymującej BR.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

W badaniu POLARIX z grupą kontrolną placebo nie zgłoszono żadnego przypadku PML.

W otwartym badaniu GO29365 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 anti-CD20.

Toksyczny wpływ na wątrobę

W badaniu POLARIX z grupą kontrolną placebo toksyczny wpływ na wątrobę zgłaszano u 10,6% chorych otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP i 7,3% chorych w grupie otrzymującej R-CHOP. W grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1.-2. (8,7%), zdarzenia stopnia 3. zgłaszano u 1,3% chorych. Nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4.-5. Toksyczny wpływ na wątrobę w stopniu ciężkim zgłoszono u 1 chorego (0,2%) i był to przypadek odwracalny.

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

Toksyczny wpływ na przewód pokarmowy

W badaniu POLARIX z grupą kontrolną placebo przypadki toksycznego wpływu na przewód pokarmowy zgłaszano u 76,1% chorych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP w porównaniu z 71,9% chorych w grupie otrzymującej R-CHOP. W większości były to zdarzenia stopnia 1.-2., zdarzenia stopnia ≥ 3 . zgłaszano u 9,7% chorych w grupie otrzymującej produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z R-CHP w porównaniu z 8,2%

chorych w grupie R-CHOP. Najczęstszymi zdarzeniami mającymi toksyczny wpływ na przewód pokarmowy były nudności i biegunka.

W otwartym badaniu GO29365 przypadki toksycznego wpływu na przewód pokarmowy zgłoszono u 72,8% chorych otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, w porównaniu do 66,7% chorych z grupy otrzymującej BR. Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1-2, a zdarzenia 3-4 stopnia zgłoszono u 16,5% chorych z grup otrzymujących produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z BR, w porównaniu do 12,9% chorych z grupy otrzymującej BR. Najczęściej występującymi zdarzeniami mającymi toksyczny wpływ na przewód pokarmowy były biegunka i nudności.

9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w FDA

Na stronie FDA odnaleziono dokument dotyczący stosowania POL zaktualizowany w kwietniu 2023 roku, który został uzupełniony o nowe wskazanie.

W FDA 2023 wskazano, że POL w skojarzeniu z R-CHP zalecany jest w leczeniu dorosłych chorych zDLBCL, chłoniakiem nieokreślonym (NOS) lub chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii i mają wynik IPI ≥ 2 .

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

- neuropatię obwodową (PN);
- reakcje związane z wlewem (IRR);
- mielosupresję;
- ciężkie i oporne zakażenia;
- postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML);
- toksyczny wpływ na wątrobę;
- zespół rozpadu guza (TLS);
- toksyczny wpływ na zarodek i płód.

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

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

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, badania diagnostyczne oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), badania diagnostyczne.

Tabela 43.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych POL

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 22.05.2023 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	448
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	418
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	702
Badania diagnostyczne	352
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	354
Baza WHO (data zbierania danych: 21.05.2023 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	382
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	218
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	422
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	675
Badania diagnostyczne	205

10. Ograniczenia

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

- ograniczenia analizy:
 - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy przy tym podkreślić, że w dniu 24 marca 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wydał pozytywną opinię zalecającą zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Polivy®. Decyzja w sprawie dopuszczenia terapii POL w skojarzeniu z R-CHP u dorosłych chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii została wydana stosunkowo niedawno (24.05.2022 r.);
 - główne badanie *POLARIX*, obejmowało uprzednio nieleczonych chorych na DLBCL z wynikiem IPI=2-5. Należy jednak podkreślić, że chorzy z wynikiem IPI 3-5 stanowili liczną podgrupę (62% populacji ogółem zarówno w grupie POL-R-CHP, jak i R-CHOP), co więcej w badaniu chorych stratyfikowano ze względu na wynik IPI tym samym randomizacja do grup terapeutycznych nie została zaburzona. Grupa badana i kontrolna z IPI 3-5 były odpowiednio zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej chorych. [REDACTED]
 - w celu zaprezentowania danych dla populacji wnioskowanej, wykorzystano [REDACTED]
 - [REDACTED] Badanie *POLARIX* nie zostało jednak zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach. Analiza w podgrupach miała charakter eksploracyjny, nie została ona zdefiniowana jako część testów hierarchicznych i nie określono dla niej nominalnego poziomu istotności statystycznej;
 - w przypadku badania *GO29044* uwzględniono wyniki dla chorych leczonych schematem POL-R-CHP z dawkowaniem zgodnym z ChPL – ekstrahowano wyniki wyłącznie dla grupy obejmującej 5 chorych z fazy Ib oraz 40 chorych z fazy II badania. Ponieważ badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania interwencji z wybranym komparatorem, wynik stanowiły jedynie uzupełnienie niniejszej analizy. Populacja w badaniu *GO29044* była szersza niż wnioskowana – chorzy z wynikiem

IPI 3-5 stanowili 76,6% chorych w grupie POL-R-CHP (N=45). Ze względu na brak wyników dla populacji wnioskowanej w analizie przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej. Należy jednak podkreślić, że badanie *GO29044* stanowiło jedynie uzupełnienie analizy, a główne wnioski oparto o wyniki badania *POLARIX*;

- ograniczenia badania *POLARIX*:

- część wyników badania *POLARIX* (publikacja *Tilly 2022*) nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy zaprezentowano uzupełniające dane, przedstawione w abstraktach konferencyjnych, dokumencie opublikowanym przez EMA oraz materiałach otrzymanych od Wnioskodawcy;
- w badaniu *POLARIX* formalne testowanie zostało przeprowadzone wyłącznie w populacji całkowitej dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS wg IA) oraz kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (EFS_{eff} wg IA, CR wg BICR po zakończeniu terapii oraz OS), tj. punktów końcowych testowanych hierarchicznie. W przypadku pozostałych drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (innych niż wymienione) autorzy nie przeprowadzili formalnego testowania statystycznego. Ze względu na fakt, że punkty te nie zostały dostosowane do wielokrotnego testowania, odstąpiono od wnioskowania o istotności statystycznej;
- w badaniu *POLARIX* wskazano, że ze względu na niewielką liczbę zgonów wyniki dla OS były wciąż niedojrzałe w czasie analizy śródkresowej i nie osiągnęły wstępnie określonego progu istotności statystycznej. Należy jednak podkreślić, że dane dla końcowej analizy wykazały, że wyniki OS w dłuższym okresie obserwacji były zgodne z wynikami analizy śródkresowej, co więcej brak wystarczającej liczby zgonów do oszacowania mediany OS może świadczyć o wysokiej skuteczności leczenia;

- ograniczenia badania *GO29044*:

- część wyników badania *GO29044* (publikacja *Tilly 2019*) nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy zaprezentowano uzupełniające dane, przedstawione w abstraktach konferencyjnych, dokumencie opublikowanym przez EMA oraz materiałach otrzymanych od Wnioskodawcy;
- w badaniu *GO29044* wyniki dla wszystkich ocenianych punktów końcowych zostały przedstawione za pomocą statystyk opisowych – w badaniu nie przeprowadzono testowania statystycznego;
- w badaniu *GO29044* 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 nie zależą one od subiektywnej oceny chorego.

Należy podkreślić, że ze względu na ograniczenia badania *GO29044* zaprezentowane wyniki stanowią jedynie uzupełnienie niniejszej analizy. Podstawę analizy stanowi natomiast wysokiej jakości randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *POLARIX*.

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo **polatuzumabu wedotyny** stosowanego w skojarzeniu z **R-CHP** względem **R-CHOP** w leczeniu dorosłych chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Ocenę wykonano na podstawie wyników wysokiej jakości randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *POLARIX* (publikacja *Tilly 2022*). W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane do badania *POLARIX* przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *ab. konf. Trneny 2022*, *ab. konf. Boissard 2022*, *ab. konf. Herrera 2022* oraz w dokumencie *EMA EPAR 2022*. [REDACTED]

W analizie uwzględniono wyniki dla 2 punktów odcięcia:

- 28 czerwca 2021 r. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,2 miesiąca (zakres od 0,1 do 43,4);
- 5 czerwca 2022 r. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,7 miesiąca.

Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.

11.1. Ocena skuteczności POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP

11.1.1. Populacja całkowita

Do badania *POLARIX* włączano chorych z wynikiem w skali IPI wynoszącym 2-5 punktów. [REDACTED] W niniejszym rozdziale podsumowano wyniki skuteczności dla populacji całkowitej, przy czym wyniki dla populacji docelowej przedstawiono oddzielnie w kolejnym rozdziale.

W badaniu *POLARIX* testowanie statystyczne zostało przeprowadzone dla:

- **pierwszorzędowego** punktu końcowego:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS wg IA);

- **kluczowych drugorzędowych** punktów końcowych, które były testowane hierarchicznie (kolejność punktów ułożone według kolejności testowania):
 - przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS_{eff} wg IA);
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg BICR) po zakończeniu terapii;
 - przeżycia całkowitego (OS).

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. przeżycie wolne od objawów choroby (DFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycie wolne od zdarzenia (EFS_{all}). Poniżej podsumowano definicje kluczowych punktów końcowych wyrażonych jako *event-free*, których wyniki zostały opisane w niniejszym rozdziale.

Tabela 44.
Definicja punktów końcowych wyrażonych jako *event-free*

Punkt końcowy	Definicja: Czas od <u>randomizacji</u> do wystąpienia któregokolwiek z poniższych zdarzeń.
OS – czas przeżycia całkowitego	<ul style="list-style-type: none"> • zgon.
PFS – czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS	<ul style="list-style-type: none"> • progresja/nawrót choroby; • zgon.
EFS_{eff} – czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS_{eff}	<ul style="list-style-type: none"> • progresja/nawrót choroby; • zgon; • pierwotna przyczyna skuteczności określona przez badacza, inna niż progresja choroby/nawrót choroby, która doprowadziła do rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego nieokreślonego w protokole (NALT); • choroba resztkowa niezależnie od zastosowania NALT stwierdzona na podstawie biopsji pobranej po zakończeniu leczenia.
EFS_{all} – czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS_{all}	<ul style="list-style-type: none"> • progresja/nawrót choroby; • zgon; • zastosowanie NALT.
Punkt końcowy	Definicja: Czas od <u>wystąpienia CR</u> do wystąpienia któregokolwiek z poniższych zdarzeń.
DFS – czas przeżycia wolnego od choroby	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby; • zgon.
Punkt końcowy	Definicja: Czas od <u>wystąpienia BOR (CR/PR)</u> do wystąpienia któregokolwiek z poniższych zdarzeń.
DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • progresja/nawrót choroby; • zgon.

W badaniu *POLARIX* stwierdzono **istotną statystycznie**, wyższą skuteczność POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP dla pierwszorzędnego punktu końcowego PFS wg IA oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego EFS_{eff} wg IA (data odcięcia danych 28 czerwca 2021 r.). Wyniki podsumowano poniżej:

- w grupie POL-R-CHP ryzyko wystąpienia zdarzenia **PFS wg IA** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą R-CHOP – leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko progresji/nawrotu lub zgonu o 27% w porównaniu z leczeniem R-CHOP.
- w grupie POL-R-CHP ryzyko wystąpienia zdarzenia **EFS_{eff} wg IA** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z R-CHOP – leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko wystąpienia zdarzenia EFSeff wg IA o 25% w porównaniu z R-CHOP;
- częstość występowania **CR wg BICR** była liczbowo wyższa w grupie POL-R-CHP vs R-CHOP (78,0% vs 74,0%) jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie;
- leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko **zgonu** o 6% w porównaniu z leczeniem R-CHOP, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ze względu na niewielką liczbę zgonów w obu grupach wyniki OS były niedojrzałe i nie osiągnęły wstępnie określonego progu istotności statystycznej.

W przypadku pozostałych drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (innych niż wymienione powyżej) autorzy nie przeprowadzili formalnego testowania statystycznego, w związku z tym nie interpretowano dla nich istotności statystycznej. Poniżej opisano wielkość efektu dla wybranych punktów końcowych:

- w grupie POL-R-CHP ryzyko wystąpienia zdarzenia **EFS_{all} wg IA** było niższe o 27% w porównaniu z R-CHOP;
- w grupie POL-R-CHP ryzyko wystąpienia zdarzenia **DFS wg IA** było niższe o 30% w porównaniu z grupą R-CHOP. Punkt ten oceniano u chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR);
- wartość parametru HR dla oceny **DOR wg IA** świadczy, że czas trwania odpowiedzi w grupie POL-R-CHP był dłuższy niż w grupie vs R-CHOP. Punkt ten oceniano u chorych z BOR (CR/PR).

Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 39,7 miesiąca (data odcięcia: 5 czerwca 2022 r.) są zbieżne z wynikami analizy śródkresowej. Istotna statystycznie przewaga POL-R-CHP nad komparatorem dla PFS wg IA [REDACTED] utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji. Mimo, że dla dłuższego okresu obserwacji dane dla OS były bardziej dojrzałe to wyniki końcowej analizy OS były zgodne z wynikami analizy śródkresowej (różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

Tabela 45.
Podsumowanie kluczowych wyników z badania POLARIX

Punkt końcowy	POL-R-CHP	R-CHOP
PFS wg IA		
Liczba chorych	440	439
HR (95% CI); data odcięcia: 28.06.2021 r.	0,73 (0,57; 0,95); IS= TAK	
HR (95% CI); data odcięcia: 15.06.2022 r.	0,76 (0,60; 0,97); IS= TAK	
EFS_{eff} wg IA		
Liczba chorych	440	439
HR (95% CI); data odcięcia: 28.06.2021 r.	0,75 (0,58; 0,96); IS= TAK	
EFS_{all} wg IA		
Liczba chorych	440	439
HR (95% CI); data odcięcia: 28.06.2021 r.	0,73 (0,58; 0,92); IS – nie testowano	
CR wg BICR po zakończeniu terapii		
Liczba chorych	440	439
CR, n (%); data odcięcia: 28.06.2021 r.	343 (78,0)	325 (74,0)
RD (95% CI)	0,04 (-0,02; 0,10); IS= NIE	
OS		
Liczba chorych	440	439
HR (95% CI); data odcięcia: 28.06.2021 r.	0,94 (0,65; 1,37); IS= NIE	
HR (95% CI); data odcięcia: 15.06.2022 r.	0,94 (0,67; 1,33); IS= NIE	
DFS wg IA		
Liczba chorych	381	363
HR (95% CI); data odcięcia: 28.06.2021 r.	0,70 (0,50; 0,98); IS – nie testowano	
DOR wg IA		
Liczba chorych	422	413
HR (95% CI); data odcięcia: 28.06.2021 r.	0,74 (0,56; 0,98); IS – nie testowano	

Jeśli dla danego punktu nie określono istotności statystycznej oznacza to, że dla tego punktu nie prowadzonego formalnego wnioskowania o istotności statystycznej między grupami.

Dodatkowo, w badaniu POLARIX przeprowadzono analizę *ad hoc* w celu oceny potencjalnego wpływu POL-R-CHP na leczenie 2. linii. [REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że w badaniu POLARIX u chorych leczonych POL-R-CHP stwierdzono, że ryzyko konieczności

zastosowania 2. linii terapii było mniejsze o 34% w porównaniu z R-CHOP [ab. konf. Boissard 2022].

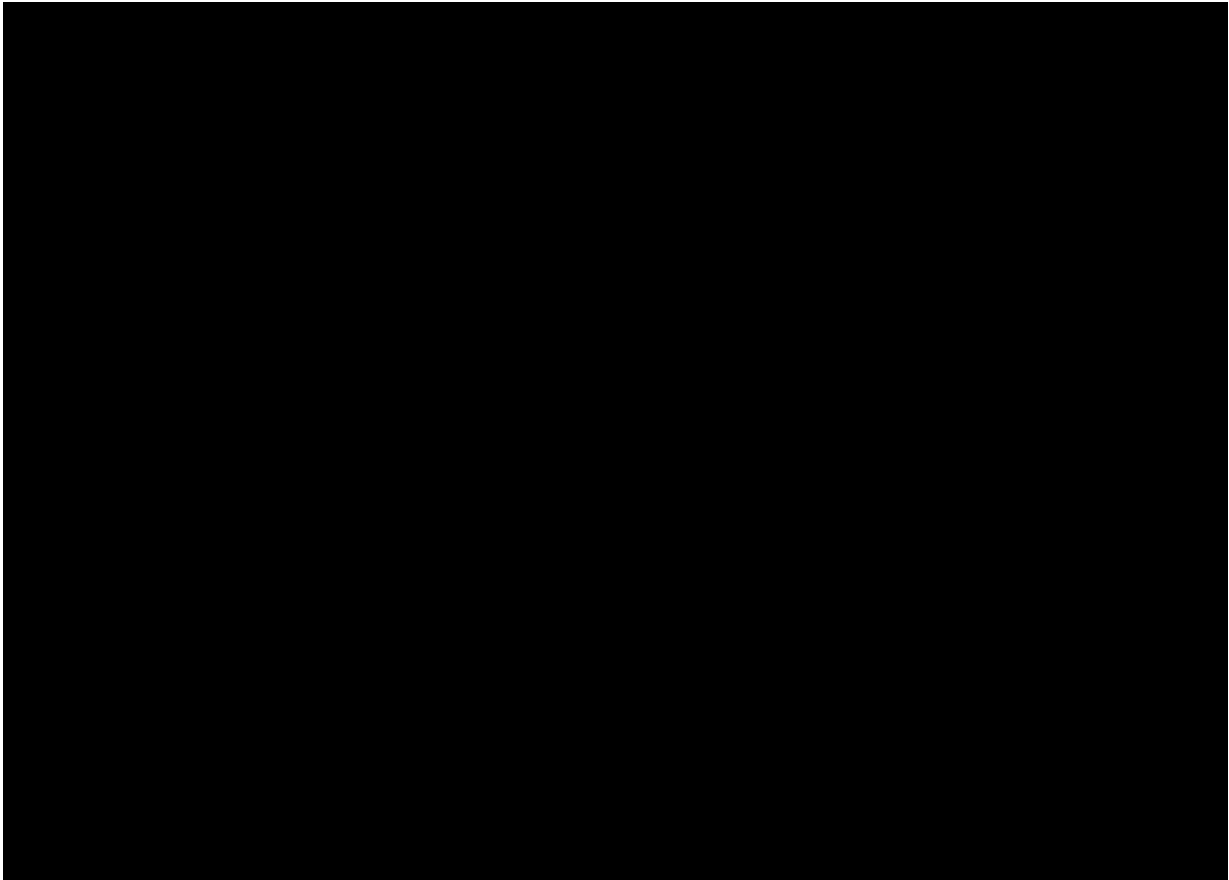
11.1.2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 46.

[REDACTED]



11.2. Ocena bezpieczeństwa POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP

11.2.1. Populacja całkowita

Do badania *POLARIX* włączano chorych z wynikiem w skali IPI wynoszącym 2-5 punktów.

W niniejszym rozdziale podsumowano wyniki bezpieczeństwa dla populacji całkowitej, przy czym wyniki dla populacji docelowej przedstawiono oddzielnie w kolejnym rozdziale.

W badaniu *POLARIX* wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń (data odcięcia danych 28 czerwca 2021 r.). Wyniki podsumowano poniżej:

- częstość występowania **AE o 5. stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między POL-R-CHP a R-CHOP (3,0% vs. 2,3%);
- częstość występowania **AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między POL-R-CHP a R-CHOP (60,7% vs. 59,8%);
- częstość występowania **AE o dowolnym stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między POL-R-CHP a R-CHOP (97,9% vs. 98,4%);
- częstość występowania **SAE** nie różniła się istotnie statystycznie między POL-R-CHP a R-CHOP (34,0% vs. 30,6%);
- częstość występowania **działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** nie różniła się istotnie statystycznie między POL-R-CHP a R-CHOP (4,4% vs. 5,0%);
- częstość występowania **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia** nie różniła się istotnie statystycznie między POL-R-CHP a R-CHOP (3,0% vs. 2,3%);

Zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania (AESI) były: neuropatia obwodowa, neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna), niedokrwistość, trombocytopenia, zakażenia, toksyczne działanie na wątrobę, wtórne nowotwory złośliwe (rakotwórczość), toksyczne działanie na płuca, reakcje związane z infuzją (IRR), zespół rozpadu guza (TLS), arytmia serca oraz hiperglikemia. Częstość występowania AESI o 3.-4. i 5. stopniu nasilenia oraz ciężkich AESI nie różniła się istotnie statystycznie między grupami. W przypadku AESI o dowolnym

stopniu nasilenia jedynie zakażenia ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie POL-R-CHP w porównaniu do R-CHOP.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.2.2. [Redacted text]

[Redacted text block]

- najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były neuropatia obwodowa (52,9%), nudności (41,6%), neutropenia (38,4%) i biegunka (30,8%);
- ciężkie działania niepożądane zgłaszano u 24,1% chorych. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 5\%$ chorych były gorączka neutropeniczna (10,6%) i zapalenie płuc (5,3%);
- działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia POL-R-CHP u $> 1\%$ chorych było zapalenie płuc (1,1%).

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

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia POL może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zgłaszane najczęściej), zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego, a także zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Polivy® oceniono jako pozytywny.

11.3. Wnioski

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania polatuzumabu vedotyny w skojarzeniu z R-CHP u dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Wyniki wskazują na wysoką skuteczność analizowanej interwencji zarówno u chorych z wynikiem IPI=2-5, [REDACTED] Produkt leczniczy Polivy® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Analiza skuteczności schematu POL-R-CHP względem schematu R-CHOP wykazała znamienne przewagę interwencji badanej dla kluczowych efektów zdrowotnych takich jak PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz EFS_{eff} (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Wśród chorych będących w grupie pośrednio wysokiego lub wysokiego ryzyka z uprzednio nieleczonym DLBCL ryzyko progresji choroby, nawrotu lub zgonu było niższe w grupie leczonej POL-R-CHP w porównaniu do grupy, która stosowała R-CHOP.

Analiza profilu bezpieczeństwa POL-R-CHP wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Warto podkreślić również,

że w dłuższym okresie obserwacji nie zaobserwowano występowania nowych, wcześniej nieraportowanych zaburzeń.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania POL-R-CHP i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków niezziarnicznych. Rokowanie u chorych wymagających drugiej i kolejnej linii leczenia jest złe. Szansa na długotrwałe wyleczenie zmniejsza się wraz z koniecznością zastosowania kolejnych linii terapii. W związku z tym, dostęp do wysoce skutecznych terapii w pierwszej linii może przynieść najwięcej korzyści. Wskazano, że odsetek chorych, u których rozpoczęto leczenie 2. linii w 24. miesiącu był niższy w grupie POL-R-CHP niż w grupie R-CHOP. Co więcej, u chorych leczonych POL-R-CHP stwierdzono, że ryzyko konieczności zastosowania 2. linii terapii było mniejsze o 34% w porównaniu z R-CHOP. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotne klinicznie korzyści wynikające z zastosowania leku Polivy®. W związku z powyższym należy go uznać za wysoce skuteczną metodę leczenia dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli uprzednio poddani wcześniejszej terapii.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Polivy® w praktyce klinicznej i objęcie go refundacją w ramach Programu lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Na uwagę zasługuje fakt, że schemat POL-R-CHP zastosowany w leczeniu 1. linii jest pierwszą od wielu lat terapią, która wykazała dodatkową korzyść w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu ze standardowym leczeniem R-CHOP.

12. Dyskusja

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest najczęstszym typem chłoniaka występującym u osób dorosłych, charakteryzującym się różnorodnym przebiegiem klinicznym. DLBCL zalicza się do agresywnych chłoniaków, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi kilka miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości chorych zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPI) w przypadku agresywnego NHL identyfikuje pięć czynników, które odzwierciedlają cechy kliniczne. Każdy czynnik reprezentuje jeden punkt i obejmuje cechy chorego (wiek >60 r.ż., ECOG ≥ 2) oraz wyniki związane z chorobą (stopień III lub IV wg Ann Arbor, podwyższony LDH i pozawęzłowe zajęcie więcej niż jednego miejsca) [EMA EPAR 2022, AWA Polivy® 2021, POLARIX]

Immunochemioterapia R-CHOP jest uznawanym standardem leczenia w 1. linii DLBCL. Obecnie około 60% chorych uzyskuje długotrwałe przeżycie całkowite wolne od choroby, a w przypadku pozostałych 40% chorych wystąpić może oporność na leczenie lub nawrót choroby. Skuteczność R-CHOP zależy od wielu czynników, w tym wieku, stopnia zaawansowania, stanu ogólnego chorego, liczby okolic pozawęzłowych (do niekorzystnych lokalizacji zalicza się m.in.: przewód pokarmowy, płuca, szpik, OUN, wątroba) i innych. Ocena niekorzystnych czynników przeprowadzana jest w oparciu o wskaźniki IPI. Całkowite 5-letnie przeżycie chorych w zależności od IPI wynosi od 30% do 90%, przy czym im wyższy wynik IPI tym gorsze rokowanie. Chorych, u których stwierdza się wystąpienie 2, 3 lub 4-5 czynników obciążających zalicza się odpowiednio do grupy pośrednio niskiego, pośrednio wysokiego oraz wysokiego ryzyka [EMA EPAR 2022, AWA Polivy® 2021, Warzocha 2017]. Warto podkreślić, że populacja wnioskowana obejmuje chorych z wynikiem IPI 3-5, co oznacza, że są to chorzy z grupy pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka.

Szansa na długotrwałe wyleczenie zmniejsza się wraz z zastosowaniem każdej kolejnej linii terapii. Eksperci kliniczni podkreślają, że dostęp do wysoce skutecznych terapii w pierwszej linii może przynieść najwięcej korzyści zdrowotnych. Co więcej, może być kluczowy dla kolejnych etapów leczenia. Czas trwania remisji po nawrocie zmniejsza się z każdą kolejną linią leczenia, dlatego tak ważne jest zapewnienie dostępu do najskuteczniejszych terapii już

na początku ścieżki leczenia. Uwagę zwraca fakt, że u większości chorych, którzy nie zostaną wyleczeni za pomocą R-CHOP lub porównywalnej immunochemioterapii, nastąpi zgon z powodu chłoniaka, co podkreśla potrzebę zastosowania nowych opcji leczenia w początkowych i kolejnych liniach terapii. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie leczenia pierwszej linii i silne uzasadnienie dla wprowadzenia nowych leków terapeutycznych opartych na schemacie R-CHOP, będących skutecznymi w populacji chorych z wcześniej nieleczonym DLBCL. Działanie to będzie się przekładać na zapobieganie lub opóźnianie wystąpieniu nawrotu choroby.[HematoKoalicja 2022, EMA EPAR 2022].

Polatuzumab wedotyny jest koniugatem leku antymitotycznego (MMAE) i przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko CD79b. Przeciwciała monoklonalne wiąże się z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B i złośliwych limfocytów B (CD79b występuje w >95% DLBCL). Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik między MMAE a przeciwciałem zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwi dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy, co tym samym powoduje śmierć nowotworowych limfocytów B.

Polatuzumab wedotyny stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL. Należy podkreślić, że lek ten jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.12.FM w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL po niepowodzeniu 1. linii leczenia, w przypadku gdy istnieją przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Według ostatnich doniesień polatuzumab wedotyny w leczeniu skojarzonym z R-CHP wykazuje skuteczność również w 1. linii terapii, przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa [EMA EPAR 2022, Tilly 2022]. Zaznaczono, iż korzyści przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Polivy®. Według opinii EMA, polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z R-CHP ma istotną klinicznie przewagę nad standardowym schematem R-CHOP [EMA 2022a].

Niniejsza analiza została przeprowadzona w populacji dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego B.12.FM: Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)*. W związku z powyższym

populacja docelowa jest ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Komparatorem dla ocenianej interwencji (POL-R-CHP) jest schemat R-CHOP.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano wysokiej jakości badanie randomizowane *POLARIX*, dla którego ryzyko błędu analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook dla wszystkich domen oceniono jako niskie. Na podstawie badania *POLARIX* dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa bezpośredniego porównania POL-R-CHP z R-CHOP. W ramach analizy przedstawiono wyniki dla populacji całkowitej biorącej udział w badaniu tj. chorych z wynikiem IPI 2-5 – dane publikowane, [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto analizę uzupełniono o dodatkowe dane z nierandomizowanego badania *GO29044*.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na podwójnie zaślepionym badaniu randomizowanym z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Z kolei wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako względnie wysoka. W raporcie uwzględniono dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego i uzupełniono o dane z badania fazy Ib/II. Ze względu na fakt, iż schemat POL-R-CHP w 1. linii terapii DLBCL został zarejestrowany stosunkowo niedawno, nie są jeszcze dostępne doniesienia na temat skuteczności praktycznej dla tej interwencji. Biorąc jednak pod uwagę bardzo liczną i tym samym zróżnicowaną pod względem demograficznym i klinicznym grupę chorych stanowiących uczestników badań włączonych do analizy można uznać, że przedstawione wyniki są reprezentatywne, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Przegląd rejestrów badań klinicznych nie dostarczył informacji o badaniach zakończonych, które nie zostały jeszcze opublikowane, w związku z czym ryzyko *publication bias* określono jako niskie. W części przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych nie odnaleziono żadnego przeglądu spełniającego kryteria systematyczności według Cook dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ w analizie uwzględniono opracowanie wtórne *Sheng 2023*. Wyniki metaanalizy *Sheng 2023* są spójne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie.

Wykazano przewagę POL-R-CHP nad R-CHOP w zakresie PFS zarówno w przypadku populacji całkowitej, jak i podgrupy chorych z IPI 3-5.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *POLARIX* była ocena PFS. Zazwyczaj, standardowym pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniach fazy III dotyczących nowotworów jest OS (czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny). Czas przeżycia całkowitego jest istotnym klinicznie punktem końcowym, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Jednakże, zastosowanie OS jako punktu końcowego wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Ocena OS może wymagać długotrwałego okresu obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń, aby sformułować wnioski dotyczące istotności statystycznej. Ponadto, biorąc pod uwagę, iż DLBCL występuje częściej u osób starszych, których charakteryzuje wyższe ryzyko zgonu, wyniki badań przeprowadzonych w tej grupie chorych, z zastosowaniem OS jako punktu końcowego, mogą zostać obciążone błędem wynikającym z możliwości wystąpienia zgonu z innych przyczyn niż DLBCL. W badaniu *POLARIX* większość chorych była w wieku powyżej 65 lat. OS może także nie być najlepszym wskaźnikiem skuteczności ze względu na zakłócający wpływ terapii stosowanych po wystąpieniu nawrotu choroby lub po niepowodzeniu leczenia, przez co uzyskany wynik OS może nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii. W badaniu *POLARIX* ok. 23% chorych w grupie POL-R-CHP oraz ok. 30% chorych w grupie R-CHOP otrzymało nowe leczenie przeciw chłoniakowi (NALT) po zakończeniu stosowania analizowanych interwencji. **W związku z powyższym, aby uniknąć wyników obciążonych błędem oraz aby lepiej odzwierciedlić skuteczność wyłącznie terapii badanej, jako punkt końcowy należy zastosować PFS**, który w badaniu *POLARIX* obejmował progresję choroby, nawrót choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowo w badaniu zaprezentowano EFS_{eff} (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), który definiowano jako przeżycie wolne od zdarzeń, których wystąpienie wynika z niedostatecznej skuteczności stosowanej terapii. Reasumując, PFS i EFS są to powszechnie stosowane punkty końcowe w badaniach dotyczących DLBCL. Mogą być one rozpatrywane jako surogatowe punkty końcowe lub mogą reprezentować bezpośrednie korzyści kliniczne w zależności od analizowanego schorzenia. Również w dokumencie *Assessment report*, EMA potwierdziła, że wzrost PFS oraz brak pogorszenia OS są wystarczające do ustalenia korzyści klinicznych związanych ze stosowaniem POL [EMA EPAR 2022, Raport HTAR-HTAA 2020].

Należy podkreślić, że u chorych z DLBCL większość nawrotów występuje w czasie pierwszych 12-18 miesięcy. W związku z powyższym okres obserwacji wynoszący ≥ 2 lat jest uważany za

wystarczający do oceny PFS. Uważa się, że u chorych z DLBCL bez nawrotu po 24 mies. ryzyko nawrotu wynosi 8%, a przeżywalność jest podobna do normalnej populacji [Maurer 2014]. W badaniu POLARIX mediana okresu obserwacji wyniosła ponad 2 lata, a więc okres był wystarczający do określenia faktycznych korzyści klinicznych uzyskanych w populacji docelowej.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na istotną statystycznie, wyższą skuteczność POL-R-CHP względem R-CHOP w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – PFS wg IA oraz kluczowego drugorzędowego punktu końcowego EFS_{eff} wg IA. Po zastosowaniu POL-R-CHP ryzyko wystąpienia zdarzenia PFS wg IA i EFS_{eff} wg IA w populacji całkowitej (IPI 2-5) było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą R-CHOP o odpowiednio 27% i 25%. [REDACTED]

[REDACTED] Wysoką skuteczność terapii POL-R-CHP wykazano również w zakresie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych, do których należy zaliczyć CR wg BICR, OS, a także DOR i DFS. U przeważającego odsetka chorych odnotowano wystąpienia odpowiedzi całkowitej, co wskazuje na wysoką skuteczność terapii. Należy zwrócić uwagę, że u chorych z CR oraz z BOR (CR lub PR), przewaga leczenia POL-R-CHP nad R-CHOP w zakresie odpowiednio DFS i DOR wskazuje, że mimo iż odsetek odpowiedzi w obu grupach terapeutycznych był wysoki i porównywalny, to jednak utrzymanie się remisji było trwalsze w ramieniu POL-R-CHP. Wyniki analizy śródkresowej wykazały, że leczenie POL-R-CHP zmniejszyło ryzyko zgonu o 6% w porównaniu z leczeniem R-CHOP w populacji całkowitej (IPI 2-5), przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na niewielką liczbę zgonów w obu grupach wyniki OS były niedojrzałe i nie osiągnęły wstępnie określonego progu istotności statystycznej. Mimo, że dla dłuższego okresu obserwacji dane dla OS były bardziej dojrzałe to wyniki końcowej analizy OS były zgodne z wynikami analizy śródkresowej. Co więcej brak wystraszającej liczby zgonów do oszacowania mediany OS może świadczyć o wysokiej skuteczności leczenia.

Warto także podkreślić, że **wpływ POL-R-CHP na poprawę w zakresie PFS i EFS przełożył się na zmniejszenie zapotrzebowania na terapię 2. linii**. Wyniki analizy *ad hoc* potwierdziły, że **u chorych leczonych POL-R-CHP ryzyko konieczności zastosowania 2. linii terapii**

zmniejszyło się o 34% w porównaniu z R-CHOP. Co więcej, wyniki te wskazują, że zastąpienie R-CHOP przez POL-R-CHP w 1. linii u chorych z IPI 2-5 mogłoby zredukować konieczność zastosowania 2. linii terapii w 10-letnim okresie o 27% [ab. konf. Boissard 2022].

Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo POL-R-CHP jest porównywalne z bezpieczeństwem R-CHOP. Nie zidentyfikowano nowych, nieznanych do tej pory sygnałów związanych z bezpieczeństwem polatuzumabu wedotyny. Co więcej, wnioski uzyskane w ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych również są spójne z tymi, które opracowano na podstawie źródeł uwzględnionych w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Na uwagę zasługuje fakt, że **immunochemioterapia R-CHP podawana z polatuzumabem wedotyny zastosowana w leczeniu 1. linii jest pierwszą, która wykazała lepszą skuteczność, porównywalne bezpieczeństwo oraz istotną statystycznie i klinicznie korzyść w zakresie wydłużenia PFS w porównaniu ze standardowym leczeniem R-CHOP.** Jest to o tyle istotne, że od momentu wprowadzenia R-CHOP, przez ponad 20 lat nie nastąpił żaden postęp w zakresie nowych opcji terapeutycznych w leczeniu 1. linii DLBCL, co potwierdzają wyniki 11 badań III fazy, w których nie wykazano korzyści w zakresie skuteczności [Aurer 2011, Bartlett 2019, Chapuy 2018, Crump 2016, Cunningham 2013, Davies 2019, Jaeger 2015, Seymour 2014, Vitolo 2017, Vitolo 2019, Witzig 2018, Younes 2019]. Przykładem może być badanie GOYA, w którym nie wykazano żadnej dodatkowej korzyści ze stosowania schematu G-CHOP w porównaniu z R-CHOP – zarówno w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był PFS wg IA, jak i drugorzędowych punktów końcowych [Sehn 2020].

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji uprzednio nieleczonych chorych z DLBCL, wskazują na przewagę terapii POL-R-CHP w stosunku do R-CHOP. Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność terapii, objęcie refundacją produktu leczniczego Polivy® w ramach Programu lekowego B.12.FM należy uznać za zasadne.

13. Załączniki

13.1. PFS w podgrupach wg oceny badacza na podstawie badania *POLARIX*

Tabela 47.

Częstość występowania progresji, nawrotu lub zgonu wg podgrup¹⁷

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)
				2-letni wskaźnik PFS [%]	N	2-letni wskaźnik PFS [%]	N	
Wskaźnik PFS wg podgrup (populacja ITT)								
<i>POLARIX (Tilly 2022)</i>	28,2 mies.	Wiek	≤60 r.ż.	74,1	140	71,9	131	0,9 (0,6; 1,5)
			>60 r.ż.	77,9	300	69,5	308	0,7 (0,5; 0,9)
		Płeć	Mężczyzna	75,9	239	65,9	234	0,7 (0,5; 0,9)
			Kobieta	77,7	201	75,2	205	0,9 (0,6; 1,4)
		Status ECOG	0-1	78,4	374	71,2	363	0,8 (0,6; 1,0)
			2	67,2	66	65,0	75	0,8 (0,5; 1,4)
		Wynik IPI	2	79,3	167	78,5	167	1,0 (0,6; 1,6)
			3-5	75,2	273	65,1	272	0,7 (0,5; 0,9)
		Choroba z obecnością dużej masy nowotworu (ang. <i>bulky disease</i>)	Nieobecna	82,7	247	70,7	247	0,6 (0,4; 0,8)
			Obecna	69,0	193	69,7	192	1,0 (0,7; 1,5)

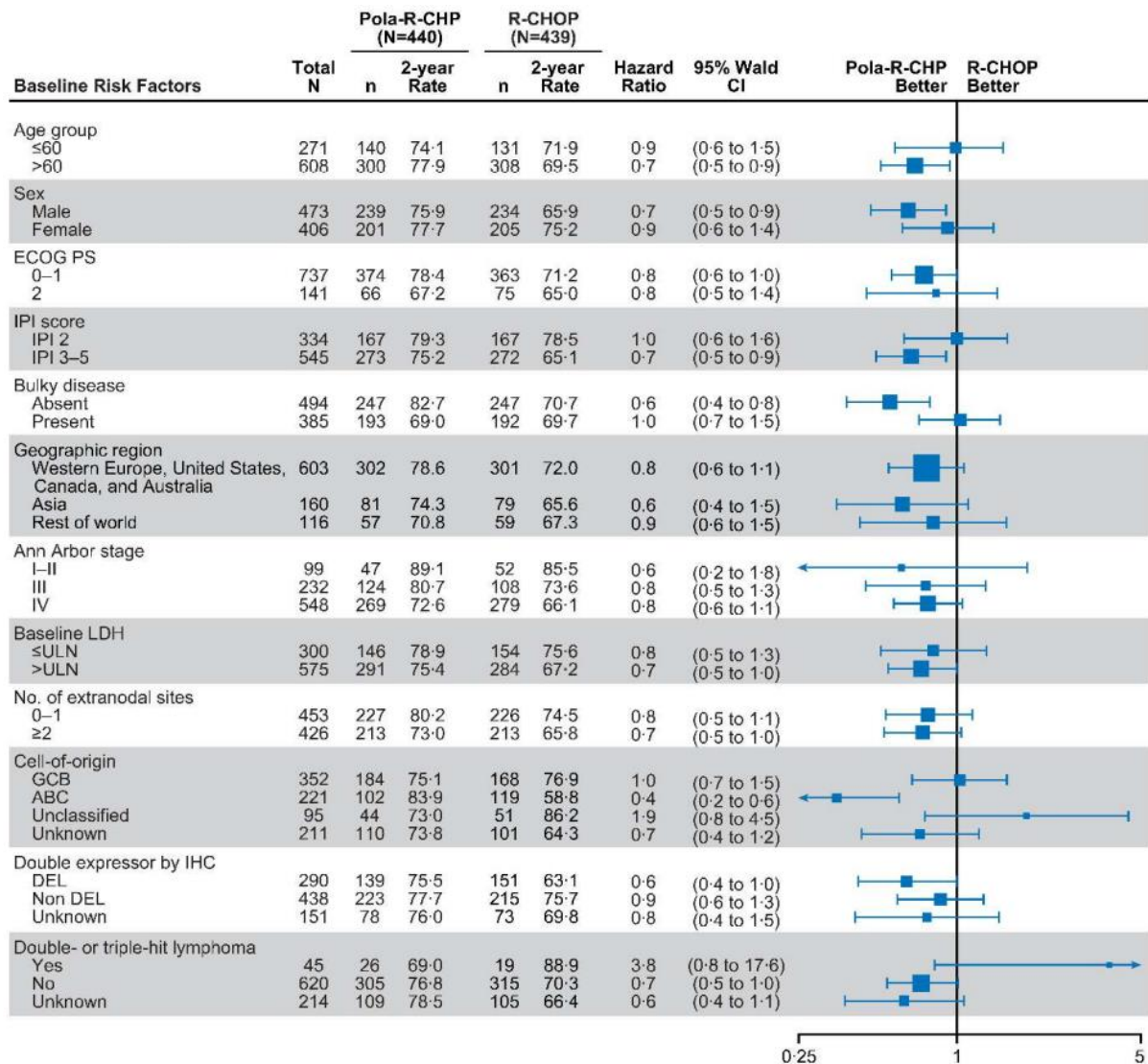
¹⁷ Wyniki analizy PFS dla podgrup różniły się w zależności od charakterystyki demograficznej i cech choroby. Podgrupy, które nie wykazały wyraźnej korzyści z POL-R-CHP obejmowały chorych w wieku 60 lat lub młodszych, chorych z DLBCL wywodzącym się z ośrodków rozmnażania (GCB), chorych z obecnością guza o dużej masie (ang. *bulky disease*) oraz chorych z niższymi wynikami IPI

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)
				2-letni wskaźnik PFS [%]	N	2-letni wskaźnik PFS [%]	N	
		Region geograficzny	Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone, Kanada, Australia	78,6	302	72,0	301	0,8 (0,6; 1,1)
			Azja	74,3	81	65,6	79	0,6 (0,4; 1,5)
			Inny	70,8	57	67,3	59	0,9 (0,6; 1,5)
		Stopień zaawansowania wg skali Ann Arbor	I-II	89,1	47	85,5	52	0,6 (0,2; 1,8)
			III	80,7	124	73,6	108	0,8 (0,5; 1,3)
			IV	72,6	269	66,1	279	0,8 (0,6; 1,1)
		Poziom LDH na początku badania	≤GGN	78,9	146	75,6	154	0,8 (0,5; 1,3)
			>GGN	75,4	291	67,2	284	0,7 (0,5; 1,0)
		Liczba zajętych miejsc pozawęzłowych	0-1	80,2	227	74,5	226	0,8 (0,5; 1,1)
			≥2	73,0	213	65,8	213	0,7 (0,5; 1,0)
		Podtyp DLBCL	GCB	75,1	184	76,9	168	1,0 (0,7; 1,5)
			ABC	83,9	102	58,8	119	0,4 (0,2; 0,6)
			Niesklasyfikowany	73,0	44	86,2	51	1,9 (0,8; 4,5)
			Brak danych	73,8	110	64,3	101	0,7 (0,4; 1,2)
		Status DEL określony na podstawie testów immunohistochemicznych	DEL	75,5	139	63,1	151	0,6 (0,4; 1,0)
			nie-DEL	77,7	223	75,7	215	0,9 (0,6; 1,3)
			Brak danych	76,0	78	69,8	73	0,8 (0,4; 1,5)
			Tak	69,0	26	88,9	19	3,8 (0,8; 17,6)
			Nie	76,8	305	70,3	315	0,7 (0,5; 1,0)

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Podgrupa		POL-R-CHP		R-CHOP		HR (95% CI)
				2-letni wskaźnik PFS [%]	N	2-letni wskaźnik PFS [%]	N	
		Chłoniak typu <i>double hit</i> lub <i>triple hit</i> ¹⁸	Brak danych	78,5	109	66,4	105	0,6 (0,4; 1,1)

¹⁸ chłoniaki, w których występują rearanżacje genów MYC oraz BCL2 i/lub BCL6. Współwystępowanie rearanżacji MYC z BCL2 (lub rzadziej BCL6) określane jest jako *double hit lymphoma*, natomiast współwystępowanie wszystkich 3 translokacji jako *triple hit lymphoma*.

Rysunek 15.
Analiza wskaźnika PFS wg oceny badacza w podgrupach chorych (populacja ITT)



Źródło: Tilly 2022

13.2. Ocena POL-R-CHP na podstawie badania GO29044

13.2.1. Ocena skuteczności POL-R-CHP na podstawie badania GO29044

Tabela 48.
Podsumowanie wyników skuteczności w badaniu GO29044

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy*		POL-R-CHP			
				Faza z eskalacją dawki (N=5)	Rozszerzona faza badania (N=40)	Faza z eskalacją dawki i faza rozszerzona (N=45)	
Odpowiedź wg IA							
GO29044 (EMA EPAR 2022)	35,12 mies.	CR lub PR		n (%)	5 (100,0)	36 (90,0)	NR
	35,12 mies.	CR	Ogółem		n (%)	5 (100,0)	30 (75,0)
9,5 mies.	ABC-DLBCL [^]		n (%)	NR	NR	10 (90,9)/N=11	
9,5 mies.	GBC-DLBCL [^]		n (%)	NR	NR	12 (85,7)/N=14	
GO29044 (EMA EPAR 2022)	35,12 mies		PR		n (%)	0 (0,0)	6 (15,0)
	35,12 mies	SD		n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NR
	35,12 mies	PD		n (%)	0 (0,0)	3 (7,5)	NR
	35,12 mies	Dane utracono		n (%)	0 (0,0)	1 (2,5)	NR
PFS wg IA							
GO29044 (EMA EPAR 2022)	35,12 mies.	Czas wolny od zdarzenia PFS		Mediana [mies]	n/o	n/o	NR

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy*		POL-R-CHP		
				Faza z eskalacją dawki (N=5)	Rozszerzona faza badania (N=40)	Faza z eskalacją dawki i faza rozszerzona (N=45)
<i>GO29044 (EMA EPAR 2022)</i>	24 mies.	Wskaźnik PFS w 24. miesiącu	Odsetek (95% CI)	80,0 (44,94; 100,0)	77,5 (64,56; 90,44)	NR
DOR wg IA						
<i>GO29044 (EMA EPAR 2022)</i>	35,12 mies.	Czas trwania DOR	Mediana [mies]	n/o	n/o	NR
	24 mies.	Wskaźnik DOR w 24. miesiącu	Odsetek (95% CI)	80,0 (44,94; 100,0)	83,6 (71,59; 95,61)	NR
EFS_{all} wg IA						
<i>GO29044 (EMA EPAR 2022)</i>	24 mies.	Wskaźnik EFS _{all} w 24. miesiącu	Odsetek (95% CI)	80,0 (44,94; 100,0)	65,0 (50,22; 79,78)	NR
OS						
<i>GO29044 (EMA EPAR 2022)</i>	35,12 mies.	Czas OS	Mediana [mies]	n/o	n/o	NR
	24 mies.	Wskaźnik OS w 24. miesiącu	Odsetek (95% CI)	100,0 (100,0; 100,0)	92,5 (84,34; 100,0)	NR

*NR – nie zgłoszono, n/o – nie osiągnięto

^n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

13.2.1. Ocena bezpieczeństwa POL-R-CHP na podstawie badania GO29044

13.2.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Tabela 49.

Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania GO29044

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL-R-CHP	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane				
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia	45 (100,0)	45
		Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia	26 (57,8)*	
		Zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia	1 (2,2)**	
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	17 (37,8)	45
Wczesne przerwanie terapii POL-R-CHP				
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Wczesne przerwanie terapii POL-R-CHP ogółem	4 (8,9)	45
		Wczesne przerwanie terapii POL-R-CHP z powodu migotania przedsionków o 5. stopniu nasilenia	1 (2,2)	
		Wczesne przerwanie terapii POL-R-CHP z powodu zakażenia dróg moczowych wywołanego przez bakterie <i>Escherichia coli</i>	1 (2,2)	
		Wczesne przerwanie terapii POL-R-CHP z powodu pogorszenia się drżenia samoistnego	1 (2,2)	
		Wczesne przerwanie terapii POL-R-CHP z powodu neuropatii obwodowej	1 (2,2)	
Redukcja dawki w czasie leczenia				
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Redukcja dawki POL w czasie leczenia	6 (13,3)	45
		Redukcja dawki cyklofosfamidu i doksorubicyny w czasie leczenia	1 (2,2)	
Ukończenie 6 lub 8 cykli terapii				
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Ukończenie 6 lub 8 cykli terapii ogółem	40 (88,9)	45
		Ukończenie 6 cykli terapii	23 (57,5)	40
		Ukończenie 8 cykli terapii	17 (42,5)	

*n obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

**zdarzeniem tym było migotanie przedsionków

13.2.1.2. Zdarzenia niepożądane

Tabela 50.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania GO29044

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	POL-R-CHP	
				n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Neutropenia	3./4.	12 (26,7)*	45
		Gorączka neutropeniczna	3./4.	5 (11,1)*	
Zaburzenia układu nerwowego					
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Neuropatia obwodowa	Dowolny	18 (40,0)	45
			1.	12 (26,7)	
			2.	4 (8,9)	
			3.	2 (4,4)	

13.2.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 51.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania GO29044

Badanie (publikacja)	OBS, mediana	Punkt końcowy	POL-R-CHP	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Zapalenie płuc	2 (4,4)	45
		Zatorowość płucna	2 (4,4)	
		Zakażenie wirusem grypy typu A	2 (4,4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
GO29044 (ab. konf. Tilly 2017)	9,5 mies.	Gorączka neutropeniczna	3 (6,7)	45
		Neutropenia	2 (4,4)	

13.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 52.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, tt, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#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"	132*	488^	333
#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 retrospectived 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	20 497 674^^	19 470 111
#3	#1 AND #2	n/d	380	243
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	258	n/d

*w tym 1 wynik w zakładce Reviews oraz 131 w bazie CENTRAL

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania**: 17.05.2023 r.

**W związku z prośbą zawartą w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. dotyczącą aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*, dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego, który pierwotnie zakończono 14.11.2022 r.

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 53.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Polivy OR "polatuzumab vedotin"	260
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.adrreports.eu/pl/	Polivy OR "polatuzumab vedotin"	2
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych 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 OR "polatuzumab vedotin"	21
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Polivy OR "polatuzumab vedotin"	55
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Polivy OR "polatuzumab vedotin"	18
URPLWMPB** (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: 23.05.2023 r.

13.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.5.1. POLARIX

POLARIX [Tilly 2022]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorzy zostali losowo przydzieleni do terapii POL-R-CHP lub R-CHOP. Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono przy użyciu permutowanych bloków, ze stratyfikacją według wyniku IPI (2 vs 3-5), statusu choroby z dużą masą guza (obecna [jedna lub więcej zmian o wielkości $\geq 7,5$ cm] vs nieobecna) oraz regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Stany Zjednoczone, Kanada i Australia vs Azja vs reszta świata) przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub sieciowej;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne, personel ośrodka badawczego (z wyjątkiem farmaceutów odpowiedzialnych za dostarczenie odpowiedniego leku i placebo), chorzy, sponsor i jego przedstawiciele byli zaślepieni na przydział leczenia. Niezaślepieni byli osoby, których rola zawodowa wymaga dostępu do wiedzy o przydziale do grup (grupa odpowiedzialna za kontrolę zaślepienia, menadżerowie klinicznego łańcucha dostaw, część personelu ośrodka, personel operacyjny, dostawca usług interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub sieciowej, osoba monitorująca bezpieczeństwo leku, członkowie Niezależnego Komitetu Monitorowania Danych);</p> <p>Opis metody zaślepienia: personel ośrodka badawczego i chorzy byli zaślepieni na przydział leczenia. Leki i odpowiadające im placebo zostały przygotowane i dostarczone przez niezaślepionego farmaceutę odpowiednio do przypisanego leczenia. Każdy chory w grupie POL-R-CHP otrzymał POL i odpowiadające winkrystynie placebo a w grupie R-CHOP winkrystynę i odpowiadające POL placebo;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 879 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 115 (13,1%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie POL-R-CHP spośród 440 chorych utracono łącznie 53 (12,0%) chorych z powodu nie ukończenia zaplanowanej terapii, w tym: 49 (11,1%) z powodu przerwania leczenia na wczesnym etapie [w tym: 20 (4,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 12 (2,7%) z powodu progresji choroby, 17 (3,9%) z innych powodów] oraz 4 (0,9%) z powodu nieprzyjęcia leku; • w grupie R-CHOP spośród 439 chorych utracono łącznie 62 (14,1%) chorych z powodu nie ukończenia zaplanowanej terapii, w tym: 60 (13,7%) z powodu przerwania leczenia na wczesnym etapie: [w tym 21 (4,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 17 (3,9%) z powodu progresji choroby, 22 (5,0%) z innych powodów] oraz 2 (0,5%) z powodu nieprzyjęcia leku; <p>Po zakończeniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie POL-R-CHP w okresie obserwacji (ang. <i>follow-up</i>) spośród 440 chorych pozostało 374 (85,0%) chorych, a 66 (15,0%) zrezygnowało z udziału w badaniu; • w grupie R-CHOP w okresie obserwacji spośród 439 chorych pozostało 363 (82,7%) chorych, a 76 (17,3%) zrezygnowało z udziału w badaniu; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, analizę wyników przeprowadzono w grupach wyodrębnionych zgodnie z leczeniem przydzielonym podczas randomizacji przez interaktywny system odpowiedzi głosowej/sieciowej, niezależnie od tego, czy chory otrzymał przydzielone leczenie.. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna lub prednizon), przy czym chorych analizowano w grupach zgodnie z faktycznie otrzymanym schematem leczenia. W szczególności do analizy bezpieczeństwa w grupie POL-R-CHP zostaną włączeni chorzy, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość polatuzumabu wedotyny, niezależnie od wstępnego przydzielenia leczenia przez interaktywny system odpowiedzi głosowej/sieciowej;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd i Genentech;</p> <p>Liczba ośrodków: w publikacji nie wskazano dokładnej liczby ośrodków, natomiast w suplemencie przedstawiono listę badaczy i ośrodków, które brały udział w badaniu. Wymieniono 211 ośrodków z 22 krajów</p>

POLARIX [Tilly 2022]

(Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Chiny, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 28,2 miesiąca (IQR 0,1; 43,4) dla daty odcięcia danych: 28 czerwiec 2021 r.

Analiza statystyczna: w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS wg oceny badacza), przy założeniu współczynnika ryzyka (HR) 0,69 oszacowano, że próba obejmująca 875 chorych dałaby łącznie 228 zdarzeń. Zapewniłoby to moc statystyczną na poziomie 80% dla jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 2,5% (lub równoważnie 5% dla dwustronnego poziomu istotności) w celu wykrycia ryzyka progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu, które było mniejsze o co najmniej 23% (minimalna wykrywalna różnica; współczynnik ryzyka 0,77) przy zastosowaniu pola-R-CHP niż w przypadku R-CHOP. Hipoteza zerowa zostałaby odrzucona, gdyby jednostronna wartość p z testu log-rank była mniejsza niż 0,025, z wnioskiem, że przeżycie wolne od progresji było wyższe wśród chorych, którzy otrzymali POL-R-CHP niż wśród tych, którzy otrzymali R-CHOP.

W badaniu przeprowadzono testowanie hierarchiczne na podstawie następującego schematu: jako pierwszy testowano PFS wg oceny badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy), jeśli $\alpha=0,025$, to następnie testowano EFS_{eff} wg oceny badacza (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), jeśli $\alpha=0,025$, to następnie równolegle testowano CR ocenione pod koniec leczenia wg niezależnej zaślepionej centralnej komisji ($\alpha=0,005$) oraz OS ($\alpha=0,02$). Równoległa analiza pozwoliła na testowanie OS niezależnie od wyniku analizy CR ocenione pod koniec leczenia według niezależnej zaślepionej centralnej komisji. Taki sposób testowania została wdrożona, ponieważ punkt końcowy OS jest uważany za ważniejszy i bardziej istotny klinicznie od CR ocenione pod koniec leczenia. Wszystkie wartości p były dwustronne i w badaniu zostały podane wyłącznie dla punktów końcowych, które zostały przetestowane w sposób hierarchiczny.

Analizę przeprowadzono po co najmniej 24 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia przez każdego chorego; Metodę Kaplana-Meiera wykorzystano do oszacowania przeżycia wolnego od progresji w obu grupach badanych. Do oszacowania efektu leczenia wykorzystano model Coxa i wyrażono go za pomocą wskaźnika ryzyka i 95% CI; Porównanie leczenia zostanie wykonane przy użyciu dwustronnego, stratyfikowanego testu *log-rank* na poziomie 0,05.

Dane zostały ocenzone: dane PFS chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby do daty odcięcia danych oceniano podczas ostatniej analizy choroby, dane PFS chorych, u których nie przeprowadzono oceny guza i chorych, u których wyniki nie pozwoliły na ocenę odpowiedzi na leczenie zostały ocenzone podczas randomizacji;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B, z obecnością antygenu CD20 (DLCL CD20+);
- wiek 18-80 r.ż.;
- brak wcześniejszego leczenia chłoniaka;
- dostępny fragment tkanki nowotworowej (archiwalny lub świeżo pobrany) przed włączeniem do badania;
- wynik w skali IPI: 2-5¹⁹ punktów;
- wynik w skali sprawności wg ECOG: 0, 1 lub 2²⁰;
- oczekiwana długość życia ≥ 12 miesięcy;
- co najmniej jedna dwuwymiarowo mierzalna zmiana, zdefiniowana jako $>1,5$ cm w najdłuższym wymiarze w CT lub MRI;
- wynik LVEF $\geq 50\%$ na podstawie echokardiografii lub wielobramkowej angiografii radioizotopowej;
- wyniki badań hematologicznych na odpowiednim poziomie, tj.: hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl bez przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w czasie 14 dni przed leczeniem, ANC $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$;
- odpowiednia funkcja nerek, wątroby i serca, niezależnie od podgrupy molekularnej lub obecności rearanżacji w genach MYC, BCL2, BCL6 lub ich kombinacji;
- negatywny wynik testu ciążyowego z surowicy w czasie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia;
- abstynencję lub zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji w okresie leczenia i przez ≥ 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku w przypadku kobiet oraz w okresie leczenia i przez ≥ 3

¹⁹ w 5-punktowej skali prognostycznej, przy czym wyższy wynik wskazuje na gorsze rokowanie

²⁰ w 5-punktowej skali, przy czym wyższy wynik wskazuje na większą niepełnosprawność

POLARIX [Tilly 2022]

miesiące po ostatniej dawce rytuksymabu oraz przez ≥ 6 miesięcy po ostatniej dawce winkrystyny (lub odpowiadającego placebo), polatuzumabu wedotyny (lub odpowiadającego placebo) lub cyklofosfamidu w przypadku mężczyzn.

Kryteria wykluczenia:

- przeciwwskazanie do stosowania któregośkolwiek z leków w terapii R-CHOP, w tym przyjmowanie antracyklin w wywiadzie lub ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na przeciwciała monoklonalne (ang. *murine products*);
- przeszczepienie narządów w wywiadzie;
- stwierdzona neuropatia obwodowa o stopniu nasilenia >1 lub demielinizacyjna postać choroby Charcot-Marie-Tooth;
- chłoniak indolentny w wywiadzie;
- rozpoznanie jednego z następujących rodzajów chłoniaków: chłoniak grudkowy o stopniu zaawansowania 3B, chłoniak komórek B nieklasyfikowalny z cechami pośrednimi między DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina, pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B, chłoniak Burkitta, chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN), pierwotny wysiękowy DLCBL, pierwotny skórny DLBCL;
- leczenie lekami cytotoksycznymi w czasie 5 lat od badania przesiewowego w kierunku dowolnego stanu chorobowego (np. raka, reumatoidalnego zapalenia stawów) w wywiadzie;
- stosowanie przeciwciał anti-CD20 w wywiadzie;
- stosowanie przeciwciał monoklonalnych w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w wywiadzie;
- leczenie eksperymentalne w czasie 28 dni od rozpoczęcia leczenia w wywiadzie;
- zastosowanie żywej szczepionkami w czasie 28 dni od rozpoczęcia leczenia w wywiadzie;
- radioterapia okolicy śródpiersia/osierdzia w wywiadzie;
- leczenie DLCBL w wywiadzie;
- stosowanie kortykosteroidów (>30 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika) w celach innych niż kontrola objawów chłoniaka;
- inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, który może mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników;
- rozpoznanie istotnych, niekontrolowanych chorób, które mogą mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników, w tym choroba sercowo-naczyniowa (choroba serca klasy III lub IV wg skali NYHA, zawał mięśnia sercowego w czasie ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa) lub choroba płuc (w tym obturacyjna choroba płuc i skurcz oskrzeli) w wywiadzie;
- poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w wywiadzie;
- nieprawidłowy wynik EKG obecnie lub w wywiadzie, istotny klinicznie według badacza, w tym całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok w sercu II lub III stopnia lub potwierdzony przebyty zawał mięśnia sercowego;
- rozpoznane aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, prątkowe, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażeń grzybiczych łożysk paznokci) w momencie włączenia do badania lub w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- klinicznie istotna choroba wątroby (aktywne wirusowe zapalenie wątroby, inne zapalenia wątroby, nadużywanie alkoholu, marskość wątroby);
- nadużycie narkotyków lub alkoholu w czasie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
- nieprawidłowe wyniki laboratoryjne (nie wynikające z choroby podstawowej): międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas protrombinowy $>1,5 \times \text{GGN}$, czas częściowej tromboplastyny lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) $>1,5 \times \text{GGN}$ (w przypadku nieobecności antykoagulantu tocznia), stężenie AspAT i AlAT $\geq 2,5 \times \text{GGN}$, całkowita bilirubina $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ (chorzy z udokumentowaną chorobą Gilberta byli włączani do badania, jeśli bilirubina całkowita wynosiła $\leq 3,0 \times \text{GGN}$), klirens kreatyniny w surowicy <40 ml/min;
- podejrzenie aktywnej lub utajonej gruźlicy;
- pozytywny wynik testu na obecność przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B i C²¹;

²¹ chorzy z utajonym lub wcześniejszym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B byli włączani do badania, jeśli DNA wirusa zapalenia wątroby typu B było niewykrywalne w czasie badania przesiewowego. Chorzy musieli poddawać się comiesięcznym badaniom DNA i odpowiedniej terapii przeciwwirusowej. Chorzy z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał HCV kwalifikowali się tylko wtedy, gdy reakcja łańcuchowa polimerazy była ujemna dla RNA HCV.

POLARIX [Tilly 2022]			
<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzony stan seropozytywny (HIV) w wywiadzie²²; • pozytywny wynik na obecność wirusa T-limfotropowego HTLV-1²³; • postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie; • ciąża obecna lub planowana lub laktacja w czasie trwania badania. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana POL-R-CHP	Grupa kontrolna R-CHOP
Liczba chorych		440	439
Mężczyźni, n (%)		239 (54,3)	234 (53,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		65 (19; 80)	66 (19; 80)
Kategoria wiekowa, n (%)	≤60 r.ż.	140 (31,8)	131 (29,8)
	>60 r.ż.	300 (68,2)	308 (70,2)
Region geograficzny, n(%)	Europa Zachodnia, USA, Kanada, Australia	302 (68,6)	301 (68,6)
	Azja	81 (18,4)	79 (18,0)
	Reszta świata	57 (13,0)	59 (13,4)
Skala Ann Arbor ²⁴ , n (%)	I lub II	47 (10,7)	52 (11,8)
	III lub IV	393 (89,3)	387 (88,2)
Liczba miejsc pozawęzłowych zmienionych chorobowo, n (%)	0 lub 1	227 (51,6)	226 (51,5)
	≥2	213 (48,4)	213 (48,5)
Obecność masywnej zmiany węzłowej ²⁵ n (%)		193 (43,8)	192 (43,7)
ECOG ²⁶ , n (%)	0 lub 1	374 (85,0)	363 (82,7)
	2	66 (15,0)	75 (17,1)
	Nieznany	0 (0,0)	1 (0,2)
Dehydrogenaza mleczanowa ²⁷ , n (%) [^]	W normie	146 (33,2)	154 (35,1)
	Podwyższona	291 (66,1)	284 (64,7)
	Nieznana	3 (0,7)	1 (0,2)
		2	167 (38,0)

²² w przypadku chorych o nieznanym statusie HIV podczas badania przesiewowego przeprowadzono test na obecność wirusa HIV, jeśli wymagały tego lokalne przepisy

²³ badanie było wymagane u chorych z ośrodków w krajach endemicznego występowania wirusa (Japonia i Melanezja oraz kraje leżące nad Morzem Karaibskim, Ameryka Południowej, Ameryka Środkowa i Afryka Subsaharyjska)

²⁴ stopnie zaawansowania wg skali Ann Arbor zawierają się w zakresie od I do IV, wyższy stopień wskazuje na bardziej zaawansowaną chorobę

²⁵ obecność masywnej zmiany węzłowej zdefiniowano jako obecność jednej lub więcej zmian, które miały 7,5 cm lub więcej w największym wymiarze

²⁶ wynik stanu sprawności wg ECOG u chorych na początku badania zawierał się w zakresie od 0 do 2 (w 5-punktowej skali). Stan sprawności wg ECOG nie został zgłoszony u 1 chorego w grupie R-CHOP

²⁷ poziom dehydrogenazy mleczanowej nie został zgłoszony dla 3 chorych w grupie pola-R-CHP i dla 1 chorego w grupie R-CHOP

POLARIX [Tilly 2022]			
IPI ²⁸ wg stratyfikacji, n (%)	3-5	273 (62,0)	272 (62,0)
IPI wg wyniku, n (%)	2	165 ²⁹ (37,5)	165 (37,6)
	3	174 (39,5)	156 (35,5)
	4-5	101 (23,0)	118 (26,9)
Czasu od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia, mediana (IQR) [dni]		26 (16; 37,5)	27 (19; 41)
Podtyp DLBCL, n (%)	GCB	184 (55,8)/N=330	168 (49,7)/N=338
	ABC	102 (30,9)/N=330	119 (35,2)/N=338
	Niesklasyfikowane	44 (13,3)/N=330	51 (15,1)/N=338
Chłoniak DEL*, n (%)	Tak	139 (38,4)/N=362	151 (41,3)/N=366
	Nie	223 (61,6)/N=362	215 (58,7)/N=366
Chłoniak z podwójną/potrójną translokacją ^{***} n (%)	Tak	26 (7,9)/N=331	19 (5,7)/N=334
	Nie	305 (92,1)/N=331	315 (94,3)/N=334

²⁸ wynik IPI wskazuje na niskie (0 lub 1), niskie-średnie (2), wysokie-średnie (3) lub wysokie (4 lub 5) ryzyko słabego wyniku na podstawie systemu punktacji, który daje jeden punkt za każdy z następujących czynników ryzyka: wiek powyżej 60 lat, 1 lub więcej pozawęzłowych obszarów choroby, wynik stanu sprawności w skali ECOG ≥ 2 , poziom dehydrogenazy mleczanowej powyżej GGN, III lub IV stopień zaawansowania choroby wg skali Ann Arbor

²⁹ jeden chory w bazie danych miał wynik IPI równy 1

³⁰ stopnie zaawansowania wg skali Ann Arbor zawierają się w zakresie od I do IV, wyższy stopień wskazuje na bardziej zaawansowaną chorobę

POLARIX [Tilly 2022]

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Łącznie zaplanowano osiem 21-dniowych cykli leczenia, przy czym podczas pierwszych sześciu cykli chorzy otrzymywali schemat R-CHOP, a w cyklu 7. i 8., chorzy otrzymywali monoterapię rytuksymabem i.v. w dawce 375 mg/m² pc.

W ramach schematu POL-R-CHP, w pierwszych 6 cyklach chorym podano:

- polatuzumab wedotyny i.v. w dawce 1,8 mg/kg mc. (masy ciała) w dniu 1. każdego cyklu;
- placebo i.v. odpowiadające winkrystynie w dniu 1. każdego cyklu;
- rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała (p.c.) W dniu 1. każdego cyklu;
- cyklofosfamid i.v. w dawce 750 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego cyklu ;
- doksorubicynę i.v. w dawce 50 mg/m² p.c. dniu 1. każdego cyklu prednizon p.o. w dawce 100 mg raz na dobę w dniach od 1. do 5. w każdym z pierwszych sześciu cykli.

Interwencja kontrolna: R-CHOP

Łącznie zaplanowano osiem 21-dniowych cykli leczenia, przy czym podczas pierwszych sześciu cykli chorzy otrzymywali schemat R-CHOP, a w cyklu 7. i 8., chorzy otrzymywali monoterapię rytuksymabem i.v. w dawce 375 mg/m² pc.

W ramach schematu R-CHOP, w pierwszych 6 cyklach chorym podano:

- placebo i.v. odpowiadające POL w dniu 1. każdego cyklu;
- winkrystynę i.v. w dawce 1,4 mg/m² p.c. (maksymalnie 2 mg) w dniu 1. każdego cyklu;
- rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego cyklu;
- cyklofosfamid i.v. w dawce 750 mg/m² p.c. dniu 1. każdego cyklu;
- doksorubicynę i.v. w dawce 50 mg/m² p.c. dniu 1. każdego cyklu;
- prednizon p.o. w dawce 100 mg raz na dobę w dniach od 1. do 5. w każdym z pierwszych sześciu cykli.

Leczenie wspomagające:

Terapia wspomagająca obejmuje doustne środki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą, możliwość zastosowania premedykacji lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i/lub przeciwbólowymi według uznania badacza, a także kortykosteroidy (inne niż prednizon podawany w ramach badania lub podawany jako leczenie przed fazą leczenia), stosowane wyłącznie w celu leczenia chorób innych niż chłoniak (np. astma). W przypadku niedoboru witaminy D wskazana jest jej substytucja. W przypadku wystąpienia objawów związanych z infuzją można podawać paracetamol, ibuprofen, difenhydraminę i/lub antagonistów receptora H₂ (np. famotydynę, cymetydynę) lub ich odpowiedniki zgodnie z lokalną praktyką kliniczną. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, objawiających się dusznością, niedociśnieniem, świszczącym oddechem, skurczem oskrzeli, tachykardią, zmniejszoną saturacją tlenową lub niewydolnością oddechową należy zastosować terapię wspomagającą, zgodną ze wskazaniami klinicznymi (np. suplementacja tlenem, agoniści receptora β-2 adrenergicznego).

³¹ obecność masywnej zmiany węzłowej zdefiniowano jako obecność jednej lub więcej zmian, które miały 7,5 cm lub więcej w największym wymiarze

³² wynik stanu sprawności wg ECOG u chorych na początku badania zawierał się w zakresie od 0 do 2 (w 5-punktowej skali). Stan sprawności wg ECOG nie został zgłoszony u 1 chorego w grupie R-CHOP

POLARIX [Tilly 2022]

Dozwolone leczenie wspomagające obejmuje ponadto:

- profilaktykę OUN z zastosowaniem chemioterapii dooponowej, zgodnie z praktyką kliniczną ośrodka (zastosowanie metotreksatu i.v. w dużych dawkach np. 1 g/m² na cykl było niedozwolone, gdyż stanowiło nową terapię przeciwnowotworową);
- profilaktykę krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego – chorzy powinni być odpowiednio nawodnieni przed i po podaniu cyklofosfamidu i powinni być pouczeni o częstym oddawaniu moczu. Mesna może być stosowana jako profilaktyka zgodnie z praktyką kliniczną ośrodka;
- pierwotną profilaktykę neutropenii – zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) było wymagane w czasie pierwszych sześciu cykli leczenia, zwykle 1 do 3 dni po podaniu chemioterapii mielotoksycznej (doksorubicyna, cyklofosamid i polatuzumab wedotyny), G-CSF powinno być podawane zgodnie ze standardami danej placówki lub według uznania badacza;
- premedykację przed podaniem rytuksymabu zgodnie z protokołem badania i obejmowała podanie kortykosteroidów ≥ 1 h przed podaniem rytuksymabu, podanie leków przeciwhistaminowych (np. 50-100 mg difenhydraminy) oraz przeciwbólowych/przeciwgorączkowych (np. 650-1000 mg acetaminofenu/paracetamolu) ≥ 30 min przed podaniem rytuksymabu);
- profilaktykę zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych lub wywołanych przez *Pneumocystis* – profilaktyka była dozwolona i powinna być wdrożona zgodnie z praktyką danej placówki lub preferencjami badacza w oparciu o indywidualne czynniki ryzyka chorego;
- wcześniej zaplanowaną radioterapię – radioterapia zaplanowana przed randomizacją, która ma być podana pod koniec leczenia w ramach badania może być zastosowana w początkowych miejscach rozległej lub pozawęzłowej choroby, zgodnie z praktyką danej placówki. Jeśli jest to wskazane, wcześniej zaplanowaną radioterapię należy rozpocząć w czasie 8 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku i należy rozpocząć po zakończeniu wszystkich ocen przeprowadzonych po zakończeniu leczenia, w tym skanów PET-CT w celu oceny odpowiedzi.

Stosowanie innych leków przeciwnowotworowych niezdefiniowanych w protokole badania, terapia cytotoksyczna (inne niż dooponowa profilaktyka OUN i badane leki), immunoterapia lub terapia immunosupresyjna (inna niż badane leki), każda nieplanowana radioterapia, terapia hormonalna (inna niż środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu), leki biologiczne (inne niż G-CSF) i terapie przed fazą leczenia (inne niż wskazane) było zabronione podczas badania.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. analizę kliniczną uzupełniono o dane dotyczące schematów leczenia po progresji. Należy podkreślić, że dane dotyczące nowego leczenia przeciwcłoniakowego (NALT) omówiono w rozdziale 4.7, w związku z uwagą 4. w ww. piśmie dane opisano dodatkowo w opisie charakterystyki badania POLARIX.

Nowe leczenie przeciwcłoniakowe (NALT) można było zastosować po zakończeniu przez chorego leczenia w ramach badania POLARIX. Obejmowało ono zarówno radioterapię, jak i terapie podawane systemowo. NALT mógł być podawany z lub bez udokumentowanej progresji choroby w każdej z analizowanych w badaniu grup.

Późniejsze (nowe) leczenie przeciwcłoniakowe zdefiniowano jako nieokreśloną w protokole terapię przeciwcłoniakową (inną niż profilaktyka chorób ośrodkowego układu nerwowego w postaci wstrzyknięcia dooponowego, która była dozwolonym leczeniem wspomagającym).

NALT obejmowało radioterapię lub leczenie systemowe³³, w tym:

- dowolną monoterapię lub schemat wielolekowy, np. chemioterapia, chemioterapia w skojarzeniu z rytuksymabem, leczenie ratunkowe, leczenie ratunkowe w skojarzeniu z rytuksymabem, rytuksymab w monoterapii, POL w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną;
- terapię komórkową, w tym: terapię komórkami macierzystymi autologicznymi lub allogenicznymi lub terapię CAR-T.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- przeżycie wolne od progresji wg oceny badacza (PFS);
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od objawów choroby (DFS);

POLARIX [Tilly 2022]

- czas trwania odpowiedzi (DOR);
- jakość życia zgłaszana przez chorych (PRO);
- profil bezpieczeństwa.

Punkty nieuwzględnione w analizie:

- dane dotyczące dawkowania poszczególnych leków;
- dane dotyczące bezpieczeństwa opublikowane w *EMA EPAR 2022* – w dokumencie *EMA EPAR 2022* nie przedstawiono danych dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji *Tilly 2022*, która była nadrzędnym źródłem;
- dane przedstawione łącznie dla POL (analiza *pooled* z badań *POLARIX* i *GO29044*);
- cenzurowanie danych (scenariusz) dla pierwotnej analizy PFS wg IA;
- dane dotyczące analiz wrażliwości, oceniające wpływ danych brakujących na ocenę PFS oraz wpływ NALT przed lub przy braku progresji na PFS. Wszystkie wyniki w/w analiz wrażliwości były zgodne z wynikami analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego;
- dane dotyczące zgodności co to oceny CR między badaczem a centralną komisją
- analiza dotycząca biomarkerów
- szacowany odsetek pogorszenia wyników wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS – w analizie przedstawiono odsetki oraz medianę czasu do pogorszenia.

*badania przeprowadzono w laboratorium centralnym. Ocenę podtypu DLBCL przeprowadzono za pomocą testu NanoString Lymph2Cx. W celu oceny chłoniaka z podwójną ekspresją przeprowadzono analizę immunohistochemiczną ekspresji białek MYC i BCL2. Testy na obecność rearanżacji MYC, BCL2, BCL6 lub ich kombinacji przeprowadzono dla oceny chłoniaka z podwójną i potrójną translokacją. Odsetki oparte są na populacji chorych, którzy mieli centralnie zgłoszone wyniki; chorzy, którzy nie mieli wyjściowych próbek tkanki nowotworowej lub którzy mieli niepowodzenie testu, nie zostali włączeni.

13.5.2. GO29044

Badanie GO29044 [Tilly 2019]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, nierandomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy Ib/II</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych dorosłych z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, pomiędzy 4 grudnia 2013 r. a 26 lipca 2016 r., chorzy zostali przydzieleni do grup przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i internetowej;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 85 chorych biorących udział w badaniu utracono łącznie 16 (18,8%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 (3,5%) chorych z powodu nieprzyjęcia leku, w tym 2 (2,4%) chorych z powodu wyników badań laboratoryjnych oraz 1 (1,2%) chory z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; <p>Spośród 25 chorych biorących udział w fazie Ib, którzy mieli zostać włączeni do fazy II utracono łącznie 4 (16,0%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie, która przyjęła POL w dawce 1,8 mg/kg w skojarzeniu z R-CHP spośród 7 chorych utracono łącznie 2 (28,6%) chorych, w tym po 1 (14,3%) chorym z powodu rozpoznania chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka strefy brzeżnej]; • w grupie, która przyjęła POL w dawce 1,8 mg/kg w skojarzeniu z G-CHP spośród 6 chorych utracono łącznie 2 (33,3%) chorych, w tym po 1 (16,7%) chorym z powodu rozpoznania chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka z komórek płaszczka; <p>Spośród 66 chorych biorących udział w fazie II utracono łącznie 9 (13,6%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie POL-R-CHP spośród 45 chorych utracono łącznie 5 (11,1%) chorych, w tym: 3 (6,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych (powikłanego zakażenia przewodu moczowego, nasilonego drżenia i omdleń), 2 (4,4%) z powodu progresji choroby; • w grupie POL-G-CHP spośród 21 chorych utracono łącznie 4 (19,0%) chorych, w tym: 3 (14,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych (zapalenie płuc, zawał mięśnia sercowego, chroniczna małopłytkowość), 1 (4,8%) z powodu zgonu spowodowanego wstrząsem septycznym); <p>Klasyfikacja AOTMiT: n/o;</p> <p>Skala Jadad: 1/5 (badanie otwarte, nierandomizowane³⁴)</p> <p>Sponsor: F Hoffmann-La Roche/Genentech;</p> <p>Liczba ośrodków: 11 (USA, Francja);</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji dla chorych z fazy II badania, wynosiła 21,5 miesiąca (IQR 16,7; 24,3) dla daty odcięcia danych: 29 grudnia 2017 roku³⁵;</p> <p>Analiza statystyczna: nie przeprowadzono testowania statystycznego, wyniki przedstawiono w sposób opisowy;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Faza Ib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony chłoniak nie-Hodgkina z komórek B: nowo rozpoznany lub nawracający/oporny na leczenie; • maksymalnie jeden zastosowany schemat leczenia układowego chłoniaka (monoterapia przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 nie jest brana pod uwagę jako wcześniejszy schemat leczenia); • brak leczenia antracyklinami w wywiadzie;

³⁴ zdecydowano o ocenie badania GO29044 według skali Jadad, mimo ograniczenia jakim jest brak randomizacji. Należy podkreślić, że faza 1 badania była fazą eskalacji dawki, więc przeprowadzenie randomizacji nie było możliwe, GO29044 jest równocześnie badaniem eksperymentalnym z równoległym przydziałem do grup badanych

³⁵ oceny kliniczne przeprowadzano co 3 miesiące, a tomografię komputerową co 6 miesięcy przez 2 lata po zakończeniu badanego leczenia

Badanie GO29044 [Tilly 2019]

Faza II:

- rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B,
- brak wcześniejszego leczenia chłoniaka;
- wynik w skali IPI: 2-5 punktów³⁶;

Kryteria ogólne:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- podpisany formularz świadomej zgody;
- co najmniej jedna dwuwymiarowo mierzalna zmiana, zdefiniowana jako $>1,5$ cm w najdłuższym wymiarze w CT lub MRI;
- zdolność i chęć przestrzegania procedur protokołu badania;
- dostępny fragment tkanki nowotworowej (archiwalny lub świeżo pobrany) przed włączeniem do badania;
- oczekiwana długość życia ≥ 24 tygodnie;
- wynik w skali sprawności wg ECOG: 0,1 lub 2³⁷;
- wynik badań hematologicznych na odpowiednim poziomie, tj.: hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$;
- kobiety w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunku płciowego z osobami heteroseksualnymi) lub stosowanie metod antykoncepcji (które skutkują niepowodzeniem $<1\%$ rocznie) w okresie leczenia i przez ≥ 12 miesięcy w ramieniu R-CHP lub ≥ 18 miesięcy w ramieniu G-CHP po ostatniej dawce badanego leku, negatywny wynik testu ciążyowego z surowicy w czasie 7 dni przed rozpoczęciem badania;
- mężczyźni: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatyw i dodatkowej metody antykoncepcji, które łącznie skutkują wskaźnikiem niepowodzeń wynoszącym $<1\%$ rocznie w okresie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku i zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia w tym samym okresie.

Kryteria wykluczenia:

Faza Ib:

- rozpoznanie pierwotnego DLBCL śródpiersia;

Faza II:

- transformowany chłoniak;
- wcześniejsza terapia chłoniaka nie-Hodgkina;

Kryteria ogólne:

- przeszczepienie komórek macierzystych w wywiadzie;
- reakcje alergiczne o ciężkim nasileniu lub reakcje anafilaktyczne na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na produkty pozyskane od myszy;
- przeciwwskazanie do stosowania któregośkolwiek z leków terapii R-CHP lub G-CHP;
- stwierdzona neuropatia obwodowa o stopniu nasilenia >1 ;
- stosowanie kortykosteroidów >30 mg/dobę prednizonu/prednizolonu lub odpowiednika); stosowanie kortykosteroidów w dawce ≤ 30 mg/dobę prednizonu/prednizolonu lub odpowiednika musi być udokumentowane, że jest stosowany w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania;
- pierwotny chłoniak OUN;
- zastosowanie żywej szczepionki w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia;
- inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, który może mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników; chorzy z leczonym rakiem podstawnkomórkowym/płaskonabłonkowym/czerniakiem skóry w wywiadzie lub rakiem szyjki macicy *in situ* kwalifikują się do badania; chorzy z nowotworem leczonym operacyjnie wykluczeni, chyba, że udokumentowano remisję nowotworu przez ≥ 5 lat bez leczenia przed włączeniem do badania;
- rozpoznanie istotnych, niekontrolowanych chorób współistniejących, które mogą mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników lub zwiększają ryzyko dla chorego, w tym choroby nerek, które uniemożliwiają podanie chemioterapii lub choroby płuc (w tym choroba obturacyjna płuc i skurcz oskrzeli w wywiadzie);

³⁶ w 5-punktowej skali prognostycznej, przy czym wyższy wynik wskazuje na gorsze rokowanie

³⁷ w 5-punktowej skali oceny odpowiedzi na leczenie, przy czym wyższy wynik wskazuje na większą niepełnosprawność

Badanie GO29044 [Tilly 2019]

- rozpoznanie istotnych chorób sercowo-naczyniowych (choroba serca klasy III lub IV wg skali NYHA, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w czasie ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca, niestabilna dławica piersiowa) lub istotna choroba płuc (w tym obturacyjna choroba płuc i skurcz oskrzeli w wywiadzie);
- wynik LVEF poniżej dolnej granicy normy na podstawie echokardiografii lub wielobramkowej angiografii radioizotopowej;
- rozpoznane aktywne zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, prątkowe, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażeń grzybiczych łożysk paznokci) w momencie włączenia do badania lub jakiegokolwiek poważniejszego zakażenia wymagające leczenia antybiotykami dożylnie lub hospitalizacji w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- klinicznie istotna choroba wątroby w wywiadzie w tym wirusowe zapalenie wątroby lub inne zapalenia wątroby, nadużywanie alkoholu, marskość wątroby;
- pozytywny wynik testu na obecność zapalenia wątroby typu B i C; chorzy z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał HCV muszą mieć negatywny wynik w kierunku HCV potwierdzony metodą PCR, aby kwalifikować się do udziału w badaniu;
- radioterapia okolic śródpiersia/osierdzia w wywiadzie;
- ciąża obecna w czasie trwania badania lub planowana w czasie roku od przyjęcia ostatniej dawki rytuksymabu lub w czasie 18 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki obinutuzumabu laktacja w czasie trwania badania;
- poważny zabieg chirurgiczny w czasie 6 tygodni przed rozpoczęciem badania (z wyłączeniem przeprowadzonej biopsji powierzchniowych węzłów chłonnych w celu postawienia diagnozy);
- nieprawidłowe wyniki laboratoryjne: kreatynina $>1,5 \times \text{GGN}$ lub klirens kreatyniny w surowicy $<50 \text{ ml/min}$, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) $>1,5 \times \text{GGN}$ (w przypadku nieobecności terapeutycznego antykoagulantu), czas częściowej tromboplastyny lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) $>1,5 \times \text{GGN}$ (w przypadku nieobecności antykoagulantu tocznia), AspAT lub AIAT $>2,5 \times \text{GGN}$, całkowita bilirubina $\geq 1,5 \times \text{GGN}$.

Dane demograficzne

Parametr		POL $<1,8$ mg/kg i R-CHP lub G-CHP	POL 1,8 mg/kg i R-CHP	POL 1,8 mg/kg i G-CHP	POL 1,8 mg/kg i R-CHP lub G-CHP
Liczba chorych, N		12	47 ³⁸	23	66
Mężczyźni, n (%)		7 (58,3)	23 (48,9)	13 (56,5)	34 (51,5)
Wiek, średnia (IQR) [lata]		70 (63,0;72,5)	69 (66,0;75,0)	65 (51,0;71,0)	67,5 (64,0;74,0)
Liczba punktów w skali ECOG, n (%)	0-1	12 (100,0)	31 (66,0)	19 (82,6)	47 (71,2)
	2	b/d	16 (34,0)	4 (17,4)	19 (28,8)
Stopień choroby III-IV, n (%)		10 (83,3)	39 (83,0)	20 (87,0)	56 (84,8)
Liczba punktów w skali IPI, n (%)	0-1	3 (25,0)	2 (4,3)	3 (13,0)	4 (6,1)
	2	4 (33,3)	9 (19,1)	11 (47,8)	19 (28,8)
	3	5 (41,7)	17 (36,2)	5 (21,7)	21 (31,8)

³⁸ W ramach niniejszej analizy uwzględniono wcześniej nieleczonych 45 chorych z DLBCL (nie uwzględniono 1 chorego z chłoniakiem grudkowym oraz 1 chorego z chłoniakiem strefy brzeżnej)

Badanie GO29044 [Tilly 2019]					
	4-5	b/d	19 (40,4)	4 (17,4)	22 (33,3)
Diagnoza, n (%)	DLBCL	9 (75,0)	45 (95,7)	21 (91,3)	66 (100,0)
	Chłoniak grudkowy	2 (16,7)	1 (2,1)	1 (4,3)	b/d
	Chłoniak z komórek płaszczka	1 (8,3)	b/d	1 (4,3)	b/d
	Chłoniak strefy brzeżnej	b/d	1 (2,1)	b/d	b/d
Biomarker u chorych z DLBCL, n/N (%)	Komórki B aktywowane	b/d	12/36 (33,3)	4/15 (26,7)	16/51 (31,4)
	Komórki B z ośrodków rozmnażania	6/6 (100,0)	18/36 (50,0)	10/15 (66,7)	28/51 (54,9)
	Nieklasfikowane	b/d	6/36 (16,7)	1/15 (6,7)	7/51 (13,7)
	Chłoniak DEL	b/d	9/29 (31,0)	4/12 (33,3)	13/41 (31,7)
	Chłoniak nie-DEL	5/5 (100,0)	20/29 (69,0)	8/12 (66,7)	28/41 (68,3)
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: POL-R-CHP (POL w dawce 1,8 mg/kg) Badanie zostało podzielone na dwie główne fazy. Faza I (eskalacja dawki). W ramach tej fazy wyodrębniono 5 ramion, w których chorzy przyjmowali różne dawki POL w różnych schematach, według tabeli poniżej:</p>					
Grupa badana	POL-R-CHP			POL-G-CHP	
Dawka POL (mg/kg) ³⁹	1,0	1,4	1,8	1,4	1,8
Schemat podawania POL	POL podawano w 2. dniu pierwszego i drugiego cyklu ⁴⁰ oraz w 1. dniu kolejnych cykli				
Schemat podawania R-CHP lub G-CHP	<ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid i.v. (750mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; doksorubicyna i.v. (50 mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; prednizon p.o. (100 mg) raz na dobę w 1-5. dniu każdego cyklu; rytuksymab i.v. (375 mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; 			<ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid i.v. (750mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; doksorubicyna i.v. (50 mg/ m²) w 1. dniu każdego cyklu; prednizon p.o. (100 mg) raz na dobę w 1-5. dniu każdego cyklu; obinutuzumab i.v. (1000 mg) w dniach 1., 8., 15., pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego następnego cyklu 	

³⁹ Podczas fazy eskalacji dawki początkowa dawka polatuzumabu wedotyny wynosiła 1,0 mg/kg przy planowanej eskalacji dawki o mniej niż 50% w stosunku do poprzedniej dawki, a dawka maksymalna wynosiła 1,8 mg/kg (początkowo miało to być 2,4 mg/kg, jednak ze względu na wcześniejsze badania i rekomendacje nie podano dawek >1,8 mg/kg).

⁴⁰ Każdy cykl trwał 21 dni, a długość leczenia wynosiła 6 lub 8 cykli, w zależności od preferencji badacza.

Badanie GO29044 [Tilly 2019]

Faza II (faza rozszerzona). W ramach tej fazy wyodrębniono 2 grupy chorych otrzymujących POL w jednym z dwóch schematów dawkowania w leczeniu skojarzonym z R-CHP/G-CHP w zalecanej dawce 1,8 mg/kg. Schematy dawkowania w tej fazie były zgodne ze schematami przedstawionymi dla fazy eskalacji dawki.

Polatuzumab wedotyny podawano chorym infuzją dożylną za pomocą pompy strzykawkowej zawierającej filtr 0,22 µm. Prednizon⁴¹ podawany był przed polatuzumabem wedotyny. Początkową dawkę dobrze nawodnionym chorym podawano ponad 90 min. Infuzję polatuzumabu wedotyny można było spowolnić lub przerwać u chorych, u których wystąpiły niepożądane objawy związane z infuzją. Jeśli poprzednie wlewy były dobrze tolerowane, kolejne dawki polatuzumab wedotyny podawano w czasie 30 min, a następnie przez 30 minut obserwowano chorego.

Leczenie wspomagające:

Doustna premedykacja poprzedzająca wlew polatuzumabu wedotyny: (500-1000 mg acetaminofenu lub paracetamolu doustnie i 50-100 mg difenhydraminy).

Doustna premedykacja poprzedzająca wlew rytuksymabu: acetaminofen (np. 650-1000 mg) i lek przeciwhistaminowy, np. difenhydramina (50-100 mg), stosowanie 30-60 minut przed rozpoczęciem infuzji. Dodatkowy glikokortykoid (np. 100 mg dożylnie prednizonu/prednizolon lub odpowiednik) podawać według uznania badacza.

Doustna premedykacja poprzedzająca wlew obinutuzumabu: acetaminofen doustnie i lek przeciwhistaminowy, u chorych narażonych na wysokie ryzyko wystąpienia IRR rozważyć zastosowanie kortykosteroidów.

Chore kobiety przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne, stałe dawki hormonalnej terapii zastępczej lub inną terapię hormonalną podtrzymującą powinny kontynuować stosowanie.

Kortykosteroidy, inne niż prednizon/prednizolon (które mogą być podawane we wstępnej fazie leczenia według uznania lekarza prowadzącego leczenie) mogą być stosowane wyłącznie w leczeniu chorób innych niż chłoniak (np. astma).

Zaleca się unikania blokerów kanału wapniowego w czasie 30 dni od podania antracykliny, gdy jest to możliwe i klinicznie uzasadnione. Stosowanie blokerów wejścia kanału wapniowego podawanych jednocześnie z antybiotykiem antracyklinowym może potencjalnie zwiększać ryzyko kardi toksyczności związanej z podawaniem antracyklin.

Dozwolone profilaktyczne stosowanie mesny.

Dozwolone stosowanie G-CSF w przypadku rozpoznania neutropenii.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- profil bezpieczeństwa POL-R-CH – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- przeżycie wolne od progresji choroby wg IA (PFS);
- przeżycie wolne od zdarzenia wg IA (EFS_{all});
- odpowiedź na leczenie wg IA;
- przeżycie całkowite (OS);
- czas trwania odpowiedzi wg IA (DOR).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dotyczące immunogenności i farmakokinetyki;
- wyniki dotyczące określenia maksymalnej tolerowanej dawki POL;
- wyniki dla POL stosowanego w dawkach niezgodnych z ChPL Polivy®;
- wyniki dla schematu POL-G-CHP.

⁴¹Prednizolon podawany był tylko wtedy, gdy prednizon nie był dostępny

13.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 54.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Bartlett 2015	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania GO29044. Jedynie 7 chorych otrzymało dawkę POL zgodną z zapisami ChPL. Zgodnie z kryteriami włączenia w analizie uwzględniano badania w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.	Bartlett N.L., Chen A.I., Kolibaba K.S. i in. Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (R-CHP) for patients with previously untreated diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): Preliminary results of a phase Ib dose-escalation. Blood 2015; 126 (23): 2726.
ab. konf. Dietrich 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania POLARIX, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych w pełnotekstowej publikacji Tilly 2022.	Dietrich S., Tilly H., Morschhauser F., i in., Polatuzumab vedotin plus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (pola-r-chp) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (r-chop) therapy in patients with previously untreated diffuse large b-cell lymphoma (dlbcl): results from the phase iii polarix study, Oncology Research and Treatment (2022) 45 Supplement 3 (164).
ab. konf. Flowers 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania POLARIX, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych w pełnotekstowej publikacji Tilly 2022.	Flowers C., Tilly H. Morschhauser F. i in., ABCL-073 Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): results From the Phase III POLARIX Study, Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2022; 22 (Suppl 2): S358-S359
ab. konf. Forero-Torres 2016	Niewłaściwa interwencja.	Abstrakt konferencyjny do badania GO29044, w którym przedstawiono wyniki wyłącznie dla podgrupy chorych leczonych G-CHP+POL.	Forero-Torres A., Kolibaba K.S., Lamy T. Polatuzumab vedotin combined with obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (G-CHP) for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): preliminary results of a phase Ib/II dose-escalation study. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states.
ab. konf. Forero-Torres 2017	Niewłaściwa interwencja.	Abstrakt konferencyjny do badania GO29044, w którym przedstawiono	Forero-Torres A., Kolibaba K.S., Tilly H., i in. Polatuzumab vedotin

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyniki wyłącznie dla podgrupy chorych leczonych G-CHP+POL.	combined with obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (G-CHP) for patients with previously untreated diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): Updated results of a phase IB/II study. Blood 2017; 130: Supplement 1.
ab. konf. Forns 2020	Niewłaściwa metodyka.	Poster konferencyjny do przeglądu systematycznego.	Forns J., Kaye J.A., Lievano F.A., i in. The safety of antibody drug conjugates: A literature review. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2020; 29: SUPPL 3 (567).
ab. konf. Minson 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa.	Minson A., Hamad N., Yannakou C.K., i in. Trial in Progress: a Multicentre, Parallel Arm, Open-Label Trial of Frontline R-CHOP/Polatuzumab Vedotin-RCHP and Glofitamab in Younger Patients with Higher Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma (COALITION). Blood 2021; 138: 3571.
ab. konf. Modi 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa.	Modi D., Kim S., Pregja S., i in. A Phase II Study Evaluating Safety and Efficacy of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Patients with Previously Untreated Double and Triple Hit Lymphoma. Blood 2021; 138 Supplement 1 (3561).
ab. konf. Tilly 2016	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania GO29044. W dokumencie przedstawiono wyniki dla krótszego okresu obserwacji i mniejszej liczby chorych względem dokumentu <i>ab. konf. Tilly 2017</i> . W ramach analizy uwzględniono dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Tilly H., Morschhauser F., Bartlett N.L., i in. Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (R-CHP) for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase Ib/II study. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states 128;22.
ab. konf. Tilly 2017a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania GO29044. W dokumencie nie przedstawiono dodatkowych wyników względem dokumentu <i>ab. konf. Tilly 2017</i> .	Tilly H., Sharman J., Bartlett N., i in. Pola-R-CHP: polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. SO: Hematological oncology. Conference: 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi. Switzerland 2017; 35:90-91.
ab. konf. Tilly 2018	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania POLARIX, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych	Tilly H., Flowers C., Friedberg J.W., i in. A phase 3 study comparing polatuzumab vedotin plus R-CHP versus R-CHOP in patients with

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		w pełnotekstowej publikacji <i>Tilly 2022</i> .	DLBCL (<i>POLARIX</i>). Journal of clinical oncology 2018; 36(15).
ab. konf. Tilly 2018a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>POLARIX</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych w pełnotekstowej publikacji <i>Tilly 2022</i> .	Tilly H., Flowers C., Friedberg J.W., i in. A Phase 3 study comparing polatuzumab vedotin plus R-chp versus R-chop in patients with DLBCL (<i>POLARIX</i>). Hemasphere 2018; 2: 809-810.
ab. konf. Tilly 2019	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>POLARIX</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych w pełnotekstowej publikacji <i>Tilly 2022</i> .	Tilly H., Flowers C., Friedberg J.W., i in. <i>POLARIX</i> : a phase 3 study of polatuzumab vedotin (pola) plus R-CHP versus R-CHOP in patients (pts) with untreated DLBCL. Journal of clinical oncology 2019; 37.
ab. konf. Tilly 2019a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>POLARIX</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych w pełnotekstowej publikacji <i>Tilly 2022</i> .	Tilly H., Flowers C., Friedberg J.W., i in. <i>POLARIX</i> : a phase 3 study of polatuzumab vedotin (POLA) plus RCHP versus r-chop in patients (Pts) with untreated DLBCL. Hematological oncology 2019; 37: 68-70.
ab. konf. Tilly 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>POLARIX</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych w pełnotekstowej publikacji <i>Tilly 2022</i> .	Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., i in. The <i>POLARIX</i> Study: polatuzumab Vedotin with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood 2021; 138 Suppl 2.
ab. konf. Tilly 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>POLARIX</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem przedstawionych w pełnotekstowej publikacji <i>Tilly 2022</i> .	Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. i in., Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: results from the Phase III <i>POLARIX</i> Study, British journal of haematology 2022; 197 (SUPPL 1):14-16
ab. konf. Trnety 2022a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>POLARIX</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem włączonego <i>ab. konf. Trnety 2022</i>	Trnety M., Fogliatto L., Gardner F.P., i in., ANALYSIS OF PERIPHERAL NEUROPATHY USING CLINICIAN-AND PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN THE <i>POLARIX</i> STUDY, Hemasphere 2022; 6 (Supplement 3): 2076-2077
Assi 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Assi R., Masri N., Dalle I.A., i in. Polatuzumab Vedotin: Current Role and Future Applications in the Treatment of Patients with Diffuse

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Large B-Cell Lymphoma. Clin Hematol Int. 2021 Mar 13;3(1):21-26.
Bourbon 2020	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	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.
Choi 2020	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Choi Y., Diefenbach C.S. Polatuzumab Vedotin: a New Target for B Cell Malignancies. Curr Hematol Malig Rep. 2020 Apr;15(2):125-129.
Chu 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Chu Y., Zhou X., Wang X. Antibody-drug conjugates for the treatment of lymphoma: clinical advances and latest progress. J Hematol Oncol. 2021 Jun 5;14(1):88.
Dean 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Dean A.Q., Luo S., Twomey J.D., Zhang B. Targeting cancer with antibody-drug conjugates: Promises and challenges. MAbs. 2021 Jan-Dec;13(1):1951427.
Fuchs 2019	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Fuchs D. Diffuse large B-cell lymphoma. Memo - Magazine of European Medical Oncology (2019) 12:1 (7-11).
Herrera 2018	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	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.e4.
Lu 2017	Niewłaściwa populacja.	W publikacji analizowane dane z dwóch badań, do których włączono chorych z nawracającym/opornym chłoniakiem nie-Hodgkina.	Lu D., Gillespie W.R., Girish S., i in. Time-to-Event Analysis of Polatuzumab Vedotin-Induced Peripheral Neuropathy to Assist in the Comparison of Clinical Dosing Regimens. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Jun;6(6):401-408.
Makita 2020	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	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.
Merli 2015	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	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.
Poletto 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Poletto S., Novo M., Paruzzo L. i in., Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Cancer Treat Rev. 2022 Nov;110:102443
Spinner 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Spinner M.A., Advani R.H. Current Frontline Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Oncology (Williston Park). 2022 Jan 20;36(1):51-58.
Stegemann 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Stegemann M., Denker S., Schmitt C.A. DLBCL 1L-What to Expect beyond R-CHOP?. Cancers (Basel). 2022 Mar 11;14(6):1453.
Tolcher 2017	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Tolcher A.W., The Evolution of Antibody-Drug Conjugates: A Positive Inflexion Point. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 Mar;40:1-8.
Wolska-Washer 2017	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Wolska-Washer A., Robak P., Smolewski P., Robak T. Emerging antibody-drug conjugates for treating lymphoid malignancies. Haematologica (2017) 102 Supplement 2 (4).
Zhao 2020	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	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.

13.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 55.
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 56.
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 57.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

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

Tabela 58.
Skala AMSTAR 2

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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przeгляд 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): przegląd 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 – przegląd 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

Tabela 59.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	III E	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IV B	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów
	IV D	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

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

Tabela 62.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 0, 13.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 13.3, 13.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3, 13.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 13.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 13.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 13.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 13.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 13.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 13.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 13.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 13.5
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, rozdziały 4, 5, 6, 0, 13.1, 13.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 9

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy.....	29
Tabela 3. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	30
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	34
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy.....	37
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>POLARIX</i> wg zaleceń Cochrane....	48
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	50
Tabela 8. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg IA	57
Tabela 9. Szacowany wskaźnik PFS wg IA	60
Tabela 10. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS _{eff} wg IA oraz EFS _{all} wg IA	62
Tabela 11. Szacowany wskaźnik EFS _{eff} wg IA.....	64
Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg BICR lub IA	66
Tabela 13. Czas przeżycia całkowitego.....	68
Tabela 14. Szacowany wskaźnik OS.....	70
Tabela 15. Czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) wg IA.....	71
Tabela 16. Szacowany wskaźnik DFS wg IA.....	73
Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA.....	73
Tabela 18. Szacowany wskaźnik DOR wg IA	74
Tabela 19. Częstość stosowania NALT	77

Tabela 20. Częstość zmiany wyników względem wartości początkowej wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS	81
Tabela 21. Czas do pogorszenia wyników wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym LymS.....	83
Tabela 22. Zmiana wyniku wg kwestionariusza FACT-GOG/NTX względem wartości początkowych.....	84
Tabela 23. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia PFS wg I ██████████	86
Tabela 24. Szacowany wskaźnik PFS wg IA ██████████	87
Tabela 25. Czas przeżycia wolnego od zdarzenia EFS wg IA ██████████	88
Tabela 26. Szacowany wskaźnik EFS _{eff} wg IA i EFS _{all} wg IA ██████████	90
Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi na leczeni ██████████	91
Tabela 28. Czas przeżycia całkowiteg ██████████	92
Tabela 29. Szacowany wskaźnik OS ██████████	93
Tabela 30. Czas przeżycia wolnego od choroby wg IA ██████████	93
Tabela 31. Szacowany wskaźnik DFS wg I ██████████	94
Tabela 32. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg IA ██████████	95
Tabela 33. Szacowany wskaźnik DOR wg IA ██████████	96
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	100
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu	104
Tabela 36. ██████████	106
Tabela 37. ██████████	108

Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania	110
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	115
Tabela 40. Czas do wystąpienia i ustąpienia neuropatii.....	123
Tabela 41. Profil bezpieczeństwa ogółem [REDACTED]	125
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych polatuzumabem wedotyny.....	133
Tabela 43. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych POL.....	138
Tabela 44. Definicja punktów końcowych wyrażonych jako <i>event-free</i>	143
Tabela 45. Podsumowanie kluczowych wyników z badania POLARIX	145
Tabela 46. [REDACTED]	146
Tabela 47. Częstość występowania progresji, nawrotu lub zgonu wg podgrup	159
Tabela 48. Podsumowanie wyników skuteczności w badaniu GO29044	163
Tabela 49. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania GO29044.....	165
Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania GO29044	166
Tabela 51. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania GO29044	166
Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	167
Tabela 53. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	168
Tabela 54. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	182

Tabela 55. Kryteria Cook.....	187
Tabela 56. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	187
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	187
Tabela 58. Skala AMSTAR 2.....	189
Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	190
Tabela 60. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	192
Tabela 61. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	192
Tabela 62. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	193

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	27
Rysunek 2. Plan analizy statystycznej w badaniu <i>POLARIX</i>	51
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg IA w badaniu <i>POLARIX</i> (data odcięcia danych 28.06.2021 r.).....	58
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg IA [REDACTED] [REDACTED].....	59
Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od zdarzenia EFS _{eff} wg IA w badaniu <i>POLARIX</i>	63
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia (OS) w badaniu <i>POLARIX</i>	69
Rysunek 7. DFS wg oceny badacza.....	72
Rysunek 8. DOR wg oceny badacza.....	74
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg IA [REDACTED] [REDACTED].....	87
Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla EFS _{eff} wg IA [REDACTED] [REDACTED].....	89
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla EFS _{all} wg IA [REDACTED] [REDACTED].....	89
Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS [REDACTED] [REDACTED].....	92
Rysunek 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla DFS wg IA [REDACTED] [REDACTED].....	94
Rysunek 14. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR wg IA [REDACTED] [REDACTED].....	95

Rysunek 15. Analiza wskaźnika PFS wg oceny badacza w podgrupach chorych (populacja ITT)	162
--	-----

16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Polivy® (polatuzumab vedotyny) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023.
Aurer 2011	Aurer I., Eghbali H., Raemaekers J., i in. <i>Gem-(R)CHOP versus (R)CHOP: a randomized phase II study of gemcitabine combined with (R)CHOP in untreated aggressive non-Hodgkin's lymphoma–EORTC lymphoma group protocol 20021 (EudraCT number 2004-004635-54)</i> . Eur J Haematol 2011;86:111–16.
AWA Polivy® 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab vedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_O T.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf , (data dostępu: 23.11.2022 r.)
Bartlett 2019	Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S. i in. <i>Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303</i> . J Clin Oncol 2019;37:1790–99.
Chapuy 2018	Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., i in. <i>Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes</i> . Nat Med 2018;24:679–90.
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 23.11.2022 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Annals of Internal Medicine 1997,126(5):376-80
Crump 2016	Crump M., Leppä S., Fayad L., i in. <i>Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-Cell lymphoma</i> . J Clin Oncol 2016;34:2484–92.
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Cunningham 2013	Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., i in. <i>Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles</i> . Lancet 2013;381:1817–26.
Davies 2019	Davies A., Cummin T.E., Barrans S., i in. <i>Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial</i> . Lancet Oncol 2019;20:649–62.
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 22 September 2017, 1-43
EMA 2022a	European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment Report, Polivy (Polatuzumab vedotin), Treatment of diffuse large B-cell lymphoma, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/polivy-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (data dostępu: 14.11.2022)
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
HematoKoalicja 2022	Borowiack M., Guzy P., Kordecki M., i in., HematoKoalicja – Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce, Kraków/Warszawa 2022
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3</i> . Cochrane, 2022, www.training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 23.11.2022 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , Control of Clinical Trials 1996; 17(1): 1-12
Jaeger 2015	Jaeger U., Trneny M., Melzer H., i in. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. <i>Haematologica</i> 2015;100:955–63.
Maurer 2014	Maurer M.J., Ghesquières H., Jais J.-P., i in., Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32: 1066-1073
NICE 2022b	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Single Technology Appraisal Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma [ID3901] Committee Papers 2022</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10785/documents/committee-papers (data dostępu: 23.11.2022 r.)
Pazdur 2007	Pazdur R., <i>Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials</i> , <i>The Oncologist</i> 2008;13(suppl 2):19–21
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> , <i>Annals of Internal Medicine</i> 2009; 151(4): 264–269
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., <i>Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych - onkologia i hematologia</i> , HTARRegistry, Kraków 2020
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sargent 2017	Sargent D.J., Shi Q., Flowers C.R., i in., <i>The Search for Surrogate Endpoints in Trials in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma Project</i> , <i>The Oncologist</i> 2017; 22:1415–1418
Sehn 2020	Sehn L.H., Martelli M., Trněný M. i in., <i>Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA</i> , <i>J Hematol Oncol.</i> 2020;13(1):71
Seymour 2014	Seymour J.F., Pfreundschuh M., Trněný M., i in. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. <i>Haematologica</i> 2014;99:1343–49.
Tilly 2022	Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., i in., <i>Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , <i>The New England Journal of Medicine</i> 2022; 386 (4):351-363

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Vitolo 2017	Vitolo U., Trneny M., Belada D., i in. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large b-cell lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2017;35:3529–37.
Vitolo 2019	Vitolo U., Witzig T.E., Gascoyne R.D., i in. ROBUST: first report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R 2 -CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. <i>Hematol Oncol</i> 2019;37:36–37.
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, <i>Hematologia</i> 2017, 8(2), 113-131.
Witzig 2018	Witzig T.E., Tobinai K., Rigacci L., i in. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: Final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. <i>Ann Oncol</i> 2018;29:707–14.
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., <i>Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce</i> , <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, 10 (3): 138–145
Younes 2019	Younes A., Sehn L.H., Johnson P., i in. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2019;37:1285–95
Badania włączone do analizy	
<i>POLARIX</i> (publikacja Tilly 2022)	Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., i in., <i>Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , <i>The New England Journal of Medicine</i> 2022; 386 (4):351-363
<i>POLARIX</i> (publikacja ab. konf. Trneny 2022)	Trneny M., Fogliatto L., Gardner F.P. i in., <i>Analysis of peripheral neuropathy (PN) using clinician- and patient-reported outcomes (ClinRO and PRO) in the POLARIX study</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022; 40 (16_suppl): 7561-7561
<i>POLARIX</i> (publikacja ab. konf. Boissard 2022)	Boissard F. i in., <i>Epidemiological Impact of Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Use in Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in Terms of Second Line (2L) Treatment: An Ad Hoc Analysis from the POLARIX Study</i> , <i>Aggressive Lymphomas 2022; Clinical and Epidemiological: Poster II</i> , Abstract 2958, Session: 627
<i>POLARIX</i> (publikacja ab. konf. Herrera 2022)	Herrera A. i in., <i>Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) by Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study</i> , <i>Lymphomas 2022; Translational—Molecular and Genetic: ctDNA and Prognostication</i> , Abstract 542, Session: 621
<i>GO29044</i> (publikacja Tilly 2019)	Tilly H., Morschhauser F., Barlett N.L., i in., <i>Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b–2 study</i> , <i>Lancet Oncology</i> 2019; 20: 998–10
<i>GO29044</i> (publikacja ab. konf. Tilly 2017)	Tilly H., Sharman J., Bartlett N., i in., <i>POLA-R-CHP: Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma</i> , <i>Haematologica</i> 2017; 102 (s2): S106
EMA EPAR 2022	EMA, <i>Assessment report Polivy, International non-proprietary name: polatuzumab vedotin</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 23.11.2022 r.)
<i>POLARIX</i> (publikacja ab. konf. Friedberg 2022)	Friedberg JW, Thompson CA, Trněný M, et al. <i>Health-related quality of life (HRQoL) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<i>prednisone (Pola-R-CHP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) in the phase III POLARIX study.</i> Abstract presented at: 64 th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition; December 10-13, 2022; New Orleans, LA. Abstract 2949
Sheng 2023	Sheng Z., Li D., Chen B., i in. <i>Superiority of polatuzumab vedotin over other novel agents in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma: a network meta-analysis of 20 RCTs.</i> Ann Hematol. 2023 May;102(5):1011-1017
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2023	European database of suspected adverse drug reaction reports, Polivy®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu: 23.05.2023 r.)
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.05.2023 r.)
EMA EPAR 2022	EMA EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 23.05.2023 r.)
FDA 2023	FDA, <i>HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, POLIVY™ (polatuzumab vedotin-piiq) for injection, for intravenous use,</i> https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s000lbl.pdf (data dostępu: 23.05.2023 r.)
WHO UMC 2023	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 23.05.2023 r.)
Materiały otrzymane od Wnioskodawcy / Dane od Wnioskodawcy	