

Analiza Kliniczna

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym,
którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 7 września 2023 r.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	8
ANALIZA KLINICZNA	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Metodyka	17
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	17
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	18
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	18
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	21
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	21
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	21
2.2 Ocena bezpieczeństwa	22
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	22
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	22
2.5 Analiza statystyczna.....	22
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	24
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	25
5 Badanie kliniczne <i>GO29781</i> oraz porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną RWD	28
5.1 Opis metodyki włączonych badań	28
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	31
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	31
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	34
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	36
5.4 Skuteczność kliniczna – ocena jednoramienna	39
5.4.1 Przeżycie całkowite	39
5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	40
5.4.3 Odpowiedź na leczenie	41
5.4.4 Czas trwania odpowiedzi.....	48
5.4.5 Czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego	50

5.4.6	Ocena jakości życia (punkty końcowe raportowane przez pacjenta, PROs)	52
5.4.6.1	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	52
5.4.6.1.1	Zmiana wyniku kwestionariusza	52
5.4.6.1.2	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku.....	54
5.4.6.2	Kwestionariusz EQ-5D.....	55
5.4.6.2.1	Zmiana wyniku kwestionariusza	55
5.4.6.2.2	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku.....	56
5.4.6.3	Kwestionariusz FACT-Lym	56
5.4.6.3.1	Zmiana wyniku kwestionariusza	56
5.4.6.3.2	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku.....	57
5.5	Skuteczność kliniczna – porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej	58
5.6	Bezpieczeństwo	63
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	67
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	71
8	Badania w toku.....	73
9	Wyniki	75
10	Dyskusja	83
11	Ograniczenia	88
12	Wnioski końcowe	92
13	Załączniki.....	93
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	93
13.1.1	Skala NICE	93
13.1.2	EORTC QLQ-C30	93
13.1.3	EQ-5D.....	94
13.1.4	FACT-Lym.....	94
13.2	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	95
13.3	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	95
13.4	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	96
13.5	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	96

13.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	97
13.7	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	98
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	112
	Spis Tabel.....	113
	Spis Wykresów.....	115
	Piśmiennictwo	116

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MOS	mosunetuzumab
NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

[Redacted text]

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny mosunetuzumabu w monoterapii w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka grudkowego.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii mosunetuzumabem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego; wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności według ECOG 0-1; zastosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia chłoniaka grudkowego, w tym zastosowanie uprzednio przeciwciała anti-CD20 i leku alkilującego;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** mosunetuzumab (MOS) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL Lunsumio;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej RWD (z ang. *real world data*), obejmujące leczenie anti-CD20 w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii oraz chemioterapię;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas do kolejnej linii leczenia przeciwciał przeciwchłoniakowego (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych.

Wyniki

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia. Odnaleziono jedno jednoramienne badanie kliniczne oceniające mosunetuzumab w monoterapii w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym – *GO29781*, w którym przeprowadzono także porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo mosunetuzumabu – badanie *GO29781*

Badanie *GO29781* było jednoramienną, wielośrodkową (49 ośrodków w 7 krajach) próbą kliniczną, sponsorowaną przez firmę Roche/Genentech. W badaniu uwzględniono 90 chorych i wszyscy ci pacjenci zostali poddani ocenie zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 18,3 (IQR: 13,8; 23,3) miesiąca, w momencie odcięcia danych 27 sierpnia 2021 roku (publikacja *Budde 2022*). W odnalezionych doniesieniach konferencyjnych przedstawiono oceny z

dłuższych okresów obserwacji: w doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022* w okresie obserwacji o medianie 26,7 (zakres: 2,0; 36,2) z odcięciem danych 20 maja 2022 roku – przedstawiono także porównanie mosunetuzumabu z wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia, natomiast w doniesieniu *Sehn 2023* w okresie o medianie 28,6 miesiąca (odcięcie danych 8 lipca 2022 r.). W doniesieniu konferencyjnym *Mata-sar 2022* zaprezentowano wyniki w podgrupach wiekowych, a w dokumencie *GBA 2022* uaktualnione (odcięcie danych 3 stycznia 2022 r.) wyniki badania *GO29781* oraz nie prezentowane wcześniej wyniki oceny jakości życia. W doniesieniu konferencyjnym *McGough 2022* przedstawiono wyniki porównania mosunetuzumabu w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii), wykonanym po dopasowaniu kohorty otrzymującej leczenie w ramach rzeczywistej praktyki do kohorty ocenianej w badaniu *GO29781* przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*.

Głównym punktem końcowym badania *GO29781* była ocena częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Dodatkowymi punktami końcowymi były: częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi w lokalnej ocenie badaczy, częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź) w ocenie niezależnej komisji oraz lokalnej ocenie badaczy, czas trwania odpowiedzi oraz czas trwania całkowitej odpowiedzi (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy), przeżycie wolne od progresji choroby (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy) oraz przeżycie całkowite. Jako eksploracyjny punkt końcowy oceniono czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

W badaniu *GO29781* uwzględniono dorosłych (wiek przynajmniej 18 lat) pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stadium zaawansowania 1-3a, z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia anty-CD-20 oraz leku alkilującego. Wymagano obecności choroby mierzalnej, pacjenci musieli być w dobrym stanie sprawności (ocena ECOG 0-1), a wyniki ich badań laboratoryjnych musiały wykazywać odpowiednią czynność wątroby, układu krwiotwórczego oraz nerek. Mediana wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosiła 60 (IQR: 53; 67) lat i większość (61%) stanowili mężczyźni. Większość pacjentów nie miała upośledzonej sprawności fizycznej (59% ocena 0 w skali ECOG). Niemal połowa pacjentów (49%) miała IV stopień zaawansowania nowotworu (skala Ann Arbor) i większość (96%) miała obecne od 1 do 4 czynników ryzyka według skali FLIPI. Ogółem, mediana zastosowanych wcześniejszej linii leczenia u pacjentów wynosiła 3 (IQR: 2; 4), a najwięcej chorych (38%) otrzymywało 2 wcześniejsze linie leczenia, przy czym odsetek pacjentów otrzymujących 3, lub więcej niż 3 linie leczenia wynosił 31%.

Mosunetuzumab (MOS) stosowano dożylnie, w cyklach 21-dniowych. Leczenie prowadzono przez ustaloną z góry liczbę cykli: chorzy uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie otrzymywali 8 cykli leczenia, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną choroba – 17 cykli leczenia. W przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, a następnie odnotowano u nich progresję, można było wprowadzić ponowne leczenie. Opóźnienie podania lub modyfikacje dawkowania w celu zarządzania zdarzeniami niepożądanymi były dozwolone.

Skuteczność kliniczna – ocena jednoramienna

Przeżycie całkowite. Odnotowano jedynie 8 (9%) zdarzeń zgonu w okresie obserwacji w publikacji *Budde 2022* – z uwagi na niską liczbę zdarzeń i niedojrzałość danych nie udało się wyznaczyć mediany przeżycia całkowitego. Roczne przeżycie (oszacowane metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 93%, natomiast 18-miesięczne – 89,6%. Dodatkowe informacje odnośnie przeżycia całkowitego w dłuższym okresie obserwacji przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Sehn 2023* dla podgrupy chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na końcu okresu leczenia ($n = 49$). W opisywanej podgrupie chorych mediana OS nie została osiągnięta, natomiast 24-miesięczne przeżycie wyniosło 100%

Przeżycie wolne od progresji choroby. Zdarzenia progresji choroby lub zgonu odnotowano u 42/90 (47%) pacjentów w ocenie niezależnej komisji i podobny odsetek raportowano w ocenie lokalnych badaczy (41/90, 46%). Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 17,9 (95% CI: 10,12; NO) miesięcy. Prawdopodobieństwo 12- miesięcznego przeżycia bez progresji choroby lub zgonu (estymacja metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 57,7%, natomiast 18-miesięcznego – 47,0%. W ocenie badaczy mediana PFS była nieco dłuższa i wynosiła 21,1 (95% CI: 11,8; NO) miesięcy, a 12-miesięczne i 18-miesięczne prawdopodobieństwa pozostania bez zdarzenia progresji lub zgonu wynosiło odpowiednio 57,6% oraz 51,0%.

W doniesieniu *Bartlett 2022* 24-miesięczne przeżycie wolne od progresji lub zgonu wynosiło 51,4% (95% CI: 39,4%; 63,3%). Autorzy przeprowadzili także porównanie mosunetuzumabu z **wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, którą u większości (63%) stanowiła chemioimmunoterapia, natomiast u pozostałych

inhibitory PI3K (8%), anty-CD20 z lenalidomidem (2%), leczenie CAR-T (2%) lub inne. Zaobserwowano znaczące wydłużenie PFS po zastosowaniu MOS – dla porównania, mediana PFS na ostatniej poprzedzającej linii leczenia wynosiła 12,6 (95% CI: 10,3; 16,3) miesięcy, a 24-miesięczne PFS było o połowę niższe i wynosiło 23,5% (95% CI: 14,5%; 32,5%).

W doniesieniu *Sehn 2023* podano wyniki dla podgrupy chorych, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na końcu okresu leczenia (n = 49) – mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 26; NO miesięcy), natomiast 24-miesięczne PFS wyniosło 77% (95% CI: 63%; 91%).

Odpowiedź na leczenie. Ogółem, w momencie odcięcia danych w głównej publikacji (27 sierpnia 2021, mediana obserwacji 18,3 miesiące) w ocenie niezależnej komisji, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 72/90 (80%, 95% CI: 70,3%; 87,7%), natomiast całkowitą odpowiedź – 54/90 (60%, 95% CI: 49,1%; 70,2%). Obserwacje te potwierdzały również wyniki oceny lokalnej badaczy. Odnotowano istotną różnicę w porównaniu mosunetuzumabu do **historycznej kontroli** otrzymującej kopanlisyb: 60% vs 14%, $p < 0,0001$. Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,4 (IQR: 1,2; 2,9) miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi – 3,0 (IQR: 1,4; 5,7) miesięcy.

W dłuższym okresie obserwacji liczby pacjentów uzyskujących określoną odpowiedź na leczenie pozostały takie same w porównaniu z publikacją *Budde 2022* (77,8% odpowiedź obiektywna, 60,0% odpowiedź całkowita). W porównaniu z wynikami **ostatniej poprzedzającej linii leczenia** odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w przypadku mosunetuzumabu był wyraźnie wyższy – ORR: 77,8% vs 55,6%, CR: 60,0% vs 35,6%.

W doniesieniu *Sehn 2023* przedstawiono dane odnośnie odpowiedzi na leczenie z jeszcze dłuższego okresu obserwacji – o medianie 28,6 miesięcy. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w tym okresie były takie same jak te raportowane już w publikacji *Budde 2022* oraz doniesieniu *Bartlett 2022*, ale autorzy dodatkowo przedstawili liczbę oraz odsetek chorych, u których występowała całkowita odpowiedź na końcu okresu leczenia – ogółem, takich pacjentów było 49 (54%).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w całej ocenianej populacji w ocenie niezależnej komisji wynosiła 22,8 (95% CI: 9,7; NO), wartości raportowane w ocenie badaczy były bardzo zbliżone. 12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi na leczenie wyniosło 62%, a 18-miesięczne – 60%. Wśród chorych z całkowitą odpowiedzią mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 22,8 miesiąca (95% CI: 18,7; NO), 12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi wyniosło 76%, a 18-miesięczne – 70%, natomiast przeżycie bez utraty całkowitej odpowiedzi wyniosło odpowiednio 71% i 64%.

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie 3 stycznia 2022 roku) mediana czasu trwania odpowiedzi u zbliżona i wynosiła 22,8 miesięcy (95% CI: 13,7; NO), a 24-miesięczne przeżycie wśród chorych z całkowitą odpowiedzią bez utraty odpowiedzi całkowitej wyniosło 62%.

W doniesieniu *Bartlett 2022* dla porównania podano wyniki **ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, gdzie mediany czasu trwania odpowiedzi wyniosła tylko 11,8 miesięcy, czasu trwania całkowitej odpowiedzi – 15,1 miesięcy. Wyraźne różnice obserwowano także porównując mosunetuzumab z poprzedzającą linią w 24-miesięcznym przeżyciu bez utraty odpowiedzi – 60,8% (95% CI: 46,8%; 74,2%) versus 28,6% (95% CI:

16,0%; 41,3%) oraz w 24-miesięcznym przeżyciu bez utraty odpowiedzi całkowitej – 79,5% (95% CI: 66,7%; 92,2%) versus 34,4% (95% CI: 17,9%; 50,8%).

W doniesieniu *Sehn 2023* podano, że mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wśród 49 chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu okresu leczenia nie została osiągnięta: NO (95% CI: 23; NO) miesiące, natomiast 24-miesięczne przeżycie bez utraty tej odpowiedzi wynosiło 65% (95% CI: 39%; 90%).

Czas do kolejnej linii leczenia przeciwcłoniakowego. Odnotowano 33 (37,0%) pacjentów z definiowanym zdarzeniem (kolejna linia leczenia przeciwcłoniakowego lub zgon), mediana czasu nie została osiągnięta: NO (95% CI: 16,2; NO). 12-miesięczne przeżycie bez konieczności kolejnej linii leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu (oszacowane metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 68,1%, a 18 miesięczne – 61,0%.

W dłuższym okresie obserwacji (*Bartlett 2022*) mediana czasu do kolejnej terapii nadal nie została osiągnięta (95% CI: 18,0; NO miesięcy), natomiast 24-miesięczne przeżycie bez kolejnej linii leczenia wynosiło 55,3% (95% CI: 44,6%; 66,1%). W doniesieniu tym dla porównania podano wyniki **ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, gdzie mediana wyniosła 16,8 miesiąca (95% CI: 14,4; 20,4), a 24-miesięczne przeżycie bez kolejnej linii leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu było ponad 3-krotnie niższe – 33,3% (95% CI: 23,6%; 43,1%).

Ocena jakości życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30. W ramach oceny jakości życia kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) w podskalach objawów choroby, obserwowano liczbą poprawę (zmniejszenie wyniku) w zakresie

takich objawów jak zaparcia (zmiana -0,104 [SE: 0,063]), duszności (zmiana -0,212 [SE: 0,094]), zmęczenie (zmiana -1,1444 [SE: 3,005]) oraz ból (zmiana -1,716 [SE: 2,612]) i bezsenność (zmiana -0,134 [SE: 0,097]). W pozostałych kategoriach (utrata apetytu, biegunka, nudności/wymioty) obserwowano liczbowe pogorszenie. W ramach oceny funkcjonowania pacjentów, obserwowano liczbą poprawę w większości ocenianych podskal, w tym w ocenie ogólnego stanu zdrowia: zmiana 3,546 (SE: 3,315).

W większości podskal oceniających objawy choroby mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia nie zostały osiągnięte i nie odnotowano przypadków klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w okresie obserwacji. W przypadku podskal oceniających funkcjonowanie pacjenta udało się wyznaczyć mediany czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w większości przypadków i wynosiły one od 3,5 do 12 miesięcy. Mediana klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w związku z ogólnym stanem zdrowia nie została osiągnięta, NO (95% CI: 3,5; NO).

Ocena jakości życia – kwestionariusz EQ-5D. W trakcie leczenia mosunetuzumabem obserwowano poprawę ogólnej jakości życia według skali EQ-5D VAS – zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza wynosiła 4,169 (SE: 1,970) punktów, nie podano jednak statystycznej istotności tej zmiany. Pogorszenie wyniku EQ-5D VAS o przynajmniej 10 punktów wystąpiło u połowy pacjentów otrzymujących mosunetuzumab i biorących udział w ocenie jakości życia (n = 39/78, 50,0%), a mediana czasu do pogorszenia EQ-5D o ≥ 10 punktów wyniosła 4,9 miesiąca (95% CI: 2,3; NO). Z kolei, 25/78 (32,1%) chorych doświadczyło pogorszenia wyniku EQ-5D o przynajmniej 15 punktów – wśród

nich, mediana czasu do tego zdarzenia nie została osiągnięta: NO (95% CI: 11,3; NO).

Ocena jakości życia – kwestionariusz FACT-Lym.

W trakcie leczenia mosunetuzumabem obserwowano poprawę jakości życia – zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*) wynosiła 1,846 (SE: 0,934), nie podano jednak istotności statystycznej wyniku. Niemal połowa pacjentów doświadczyła pogorszenia wyniku FACT-Lym o przynajmniej 3 punkty – 39/81 (48,1%) chorych, a mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wynosiła 6,6 (95% CI: 3,3; NO) miesięcy. W przypadku, gdy klinicznie istotne pogorszenie wyniku FACT-Lym zdefiniowano jako pogorszenie o przynajmniej 9 punktów odnotowano je u 14/81 (17,3%) chorych, a mediana czasu nie została osiągnięta.

Skuteczność kliniczna – porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej

W celu utworzenia kohorty otrzymującej leczenie stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, autorzy doniesienia *McGough 2022* posłużyli się rekordami uwzględnionych w dużej bazie danych pacjentów z USA, prowadzonej przez firmę *Flatrion Health*. Z bazy tej wybrano rekordy pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania *GO29781* – dane dla tych pacjentów cenzorowano w sposób pozwalający na ocenę w okresie obserwacji nie późniejszym niż najdłuższy okres obserwacji odnotowany w badaniu. Następnie tę kohortę dopasowano pod względem kluczowych czynników prognostycznych do kohorty badania *GO29781*, wykorzystując metodę *propensity score matching*. Czynniki brany pod uwagę w procesie dopasowania były: wiek w momencie rozpoczęcia

oceniającej terapii, status progresji choroby w ostatnich 24 miesiącach (progresja lub jej brak), status podwójnej oporności na leczenie (tzn. oporność zarówno na wcześniejsze leczenie anty-CD20, jak i leczenie alkilujące), oporność na ostatnią wcześniejszą linię leczenia, liczba wcześniejszych terapii systemowych, oraz czas pomiędzy diagnozą chłoniaka grudkowego a rozpoczęciem oceniającej terapii – przy czym ten ostatni czynnik został usunięty *post-hoc* z dopasowania (według autorów, celem poprawy zbalansowania pozostałych czynników i uniknięcia ekstremalnych wag przypisywanych do pacjentów w dopasowywanej kohorcie) i był jedynie wykorzystywany w modelach oszacowania analizowanych punktów końcowych.

Kohortę chorych otrzymujących mosunetuzumab stanowiło 90 pacjentów opisanych w publikacji *Budde 2022*, natomiast kohorta RWD obejmowała 158 chorych z możliwą oceną punktów końcowych typu czas do zdarzenia, w tym 125 z danymi pozwalającymi na ocenę odpowiedzi na leczenie – po dopasowaniu kohort liczebności te zmniejszyły się do odpowiednio 88 oraz 87 pacjentów w zewnętrznej grupie kontrolnej.

Głównym punktem końcowym analizy była ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast dodatkowymi ocenianymi punktami końcowymi były: uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz (jako punkt eksploracyjny) czas do następnej linii leczenia (TTNT).

Przed dopasowaniem, kohorta MOS miała bardziej intensywne wcześniejsze leczenie, w porównaniu z kohortą RWD (większy odsetek pacjentów z 4 lub więcej liniami leczenia: 31,0% vs 8,2%), charakteryzowała się również większym odsetkiem chorych z progresją w ciągu ostatnich 24 miesięcy: 52% vs 47%. Z kolei, większy

odsetek pacjentów otrzymujących leczenie reprezentujące rzeczywistą praktykę kliniczną charakteryzował się podwójną opornością: 77% vs 53%. Po dopasowaniu charakterystyk udało się jednak poprawić zbalansowanie obu grup – standaryzowana różnica średnich nie przekraczała wartości 0,1.

W zewnętrznej grupie kontrolnej po dopasowaniu, najczęściej stosowano schemat w postaci leku anty-CD20 wraz z chemioterapią (43% chorych), natomiast w dalszej kolejności pacjenci otrzymywali leki anty-CD20 w monoterapii (15% chorych) oraz w skojarzeniu z lenalidomidem (14%), a także inhibitory PI3K (12% chorych). Leczenie określane jako „inne”, które obejmowało terapie rekomendowane przez *National Comprehensive Cancer Network*, otrzymywało 16% chorych.

Przeprowadzone analizy wrażliwości, w tym uwzględniająca ograniczenie zewnętrznej grupy kontrolnej tylko do pacjentów stosujących chemioimmunoterapię anty-CD20, wykazały spójne wyniki do prezentowanych.

Przeżycie całkowite. W żadnej z ocenianych grup mediana OS nie została osiągnięta, oszacowany hazard względny wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu mosunetuzumabu w monoterapii w porównaniu do grupy kontrolnej: 0,43 (95% CI: 0,19; 0,94).

Przeżycie wolne od progresji choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była wyższa wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab: 17,9 (95% CI: 10,1; NO) vs 10,1 (95% CI: 6,54; 22,8) miesiące, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: HR = 0,82 (95% CI: 0,53; 1,27).

Odpowiedź na leczenie. Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był wyższy wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab w porównaniu do zewnętrznej grupy kontrolnej: 80% (95% CI: 72%; 88%) vs 75% (95% CI: 63%; 86%), OR = 1,23 (95% CI: 0,52; 2,93), wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej. Natomiast całkowitą odpowiedź obserwowano blisko 2-krotnie częściej wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab i wynik był znamienny statystycznie: 60% (95% CI: 50%; 70%) vs 33% (95% CI: 19%; 47%): OR = 3,18 (95% CI: 1,41; 7,17).

Czas do następnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Wśród pacjentów otrzymujących mosunetuzumab nie osiągnięto mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, podczas gdy w zewnętrznej grupie kontrolnej wyniosła ona 19,4 (95% CI: 8,98; 22,6) miesiąca, częstość rozpoczynania kolejnej linii leczenia była niższa w grupie mosunetuzumabu, ale różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej: HR = 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26).

Bezpieczeństwo

Ogółem odnotowano AEs związane z leczeniem mosunetuzumabem u 83 (92,2%) chorych, przy czym u około połowy tych pacjentów zdarzenia te obserwowano w 3-4 stopniu nasilenia – takie zdarzenia wystąpiły u 46 (51,1%) chorych. Przy najmniej jedno zdarzenie niepożądane, niezależnie od stopnia nasilenia oraz związku ze stosowanym leczeniem zaobserwowano u każdego z 90 chorych. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano z kolei u 42 (46,7%) chorych, z czego związek ze stosowanym leczeniem stwierdzono u 30 (33,3%) pacjentów. Zgon odnotowano u 2 (2,2%) pacjentów, ale żaden nie został uznany za związany z prowadzonym leczeniem. Zakończenie leczenia z powodu

zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 4 (4,4%) chorych, przy czym u 2 (2,2%) uznano je za związane ze stosowanym leczeniem. Konieczność modyfikacji dawki stosowanego leczenia wystąpiła z kolei u 5 (5,6%) chorych i u wszystkich zdarzenia te uznano za związane ze stosowanym leczeniem.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin u 40 (44%) chorych, zmęczenie u 33 (37%) chorych oraz ból głowy u 28 (31%) chorych. Z kolei, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w 3-4 stopniu nasilenia były neutropenia lub zmniejszona liczba neutrofilów u 24 (27%) chorych, hipofosfatemia u 15 (17%) chorych, hiperglikemia u 7 (8%) chorych oraz niedokrwistość u 7 (8%) chorych. Zaznaczyć należy, że zespół uwalniania cytokin występował głównie w 1 cyklu leczenia, a jego skutki były dobrze kontrolowane z uwagi na wprowadzone w tym cyklu stopniowe zwiększanie stosowanej dawki leczenia.

W dłuższym okresie obserwacji (mediana 26,7 miesięcy), raportowanym w doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022*, obserwacje odnośnie profilu bezpieczeństwa mosunetuzumabu były podobne do tych przedstawionych w głównej publikacji *Budde 2022*.

Wnioski

Mosunetuzumab, bispecyficzne przeciwciało jednocześnie wiążące antygen CD20 na docelowych komórkach B i CD3 na cytotoksycznych komórkach T, prowadząc do aktywacji komórek T i ukierunkowanej śmierci komórek B, jest nową opcją terapeutyczną dostępną dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, u których uprzednio

zastosowano co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwciało anty-CD20 oraz lek alkilujący. Pomimo pewnych ograniczeń dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej tego leku sierociego stosowanego w chorobie rzadkiej, w populacji o silnie niezaspokojonych potrzebach medycznych, bez ustalonego standardu postępowania, można wnioskować o stosunkowo wysokim odsetku chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie, w tym całkowitą odpowiedź oraz długich medianach przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej – które wszystkie są znacząco lepsze od wyników uzyskiwanych podczas ostatniej wcześniejszej linii leczenia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa – obserwowano co prawda stosunkowo duży odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi, w tym ciężkimi, ale odsetek zgonów oraz przypadków zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był niewielki. Porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej (obejmującą głównie zastosowanie leczenia anty-CD20 z chemioterapią) wskazuje w przypadku mosunetuzumabu na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego oraz znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej odpowiedzi, przy spójnym trendzie w przypadku przeżycia bez progresji choroby.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania



2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., P.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 26.06.2023 r.):

- Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH): od 2009 do 2022 roku;
- Congress of the European Hematology Association (EHA): od 2009 do 2023 roku;
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): od 2009 do 2023 roku;
- European Society for Medical Oncology Congress (ESMO): od 2016 do 2022 roku;
- Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology (BSH): od 2009 do 2023 roku;
- Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR): od 2010 do 2023 roku;
- Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): od 2015 do 2022;
- Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP): od 2009 do 2023;
- International Conference on Malignant Lymphoma (ICML): od 2011 do 2021 roku (konferencja co dwa lata).

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii

wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	mosunetuzumab[all]
2	follicular lymphoma[all] OR "lymphoma, follicular"[mh]
3	#1 AND #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'mosunetuzumab'/exp AND [embase]/lim
2	(follicular AND lymphoma OR 'follicular lymphoma'/exp) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	mosunetuzumab
2	follicular lymphoma OR [mh "follicular lymphoma"]
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 7 września 2023 roku.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Lunsumio 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci/młodzież • niespełnianie innych kryteriów włączenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • mosunetuzumab (MOS) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL Lunsumio 	<ul style="list-style-type: none"> • inne interwencje • mosunetuzumab (MOS) dawkowany niezgodnie z ChPL Lunsumio • mosunetuzumab (MOS) stosowany w skojarzeniu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej RWD, (z ang. <i>real world data</i>), obejmujące leczenie anty-CD20 w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii oraz chemioterapię 	<ul style="list-style-type: none"> • nie definiowano
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia; • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyki/farmoakodynamiki • badania eksperymentalne wczesnych faz I/II • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa mosunetuzumabu w monoterapii w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka grudkowego, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., P.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., P.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych

przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2022). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.6 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2022).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano łącznie 68 opracowań wtórnych, które następnie analizowano w poszukiwaniu przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania mosunetuzumabu w monoterapii w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka grudkowego. Spośród tych rekordów wybrano 2, które następnie analizowano w postaci pełnego tekstu, jednak ostatecznie oba rekordy nie spełniły kryteriów przeglądu systematycznego (brak informacji, w szczególności opisu sposobu wyszukiwania badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przeglądy systematyczne) – w załączniku przedstawiono listę wykluczonych rekordów wraz z przyczyną wykluczenia.

Ostatecznie nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 5 września 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 18 w Pubmed, 103 w Embase oraz 11 w Cochrane (łącznie 132). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 18.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 114) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 111 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 0;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 0;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 8.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (3), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (32) oraz opracowania wtórne (68). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzone w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe 3 rekordy, spośród których 2 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie – z uwagi na nieodpowiednią populację oraz brak poszukiwanych punktów końcowych. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

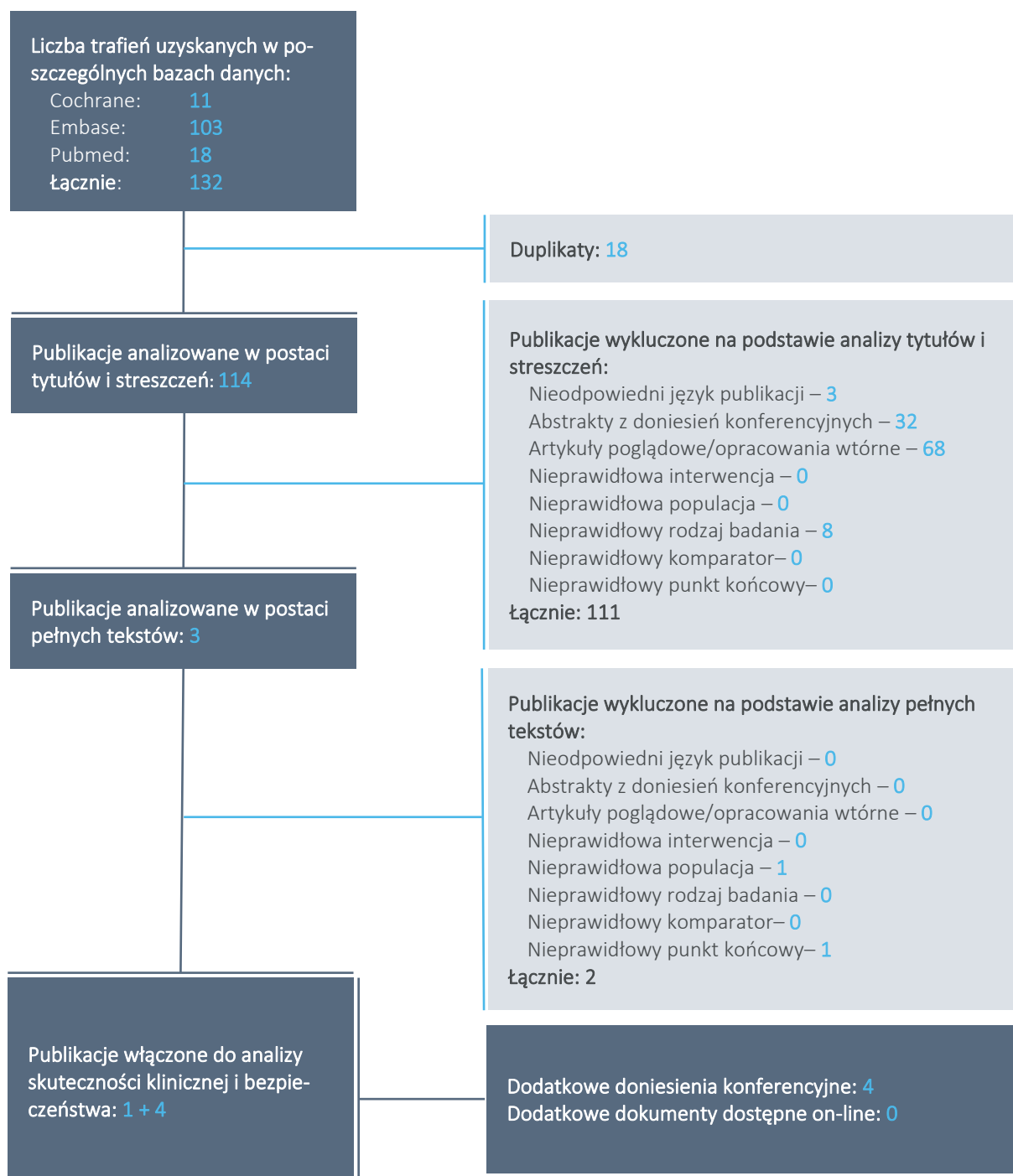
Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 4 abstrakty. Dodatkowo, w ramach przeglądu materiałów udostępnianych przez podmioty odpowiedzialne za wprowadzanie nowych leków na dany rynek, na stronach niemieckiej agencji zajmującej się procesem refundacji leków odnaleziono dokument prezentujący dodatkowe wyniki dotyczące zidentyfikowanego badania, który również został włączony do analizy.

Do raportu włączono więc 1 publikację zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 5 pozycji dodatkowych (abstraktów i innych dokumentów):

- publikacja *Budde 2022* (mediana obserwacji 18,3 [IQR: 13,8; 23,3] miesiąca, odcięcie danych 27 sierpnia 2021 roku), opisująca wyniki badania *GO29781*;
- doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki analizy opisanej w publikacji *Budde 2022*: *Matasar 2022* (wyniki w podgrupach wiekowych), *Bartlett 2022* (mediana obserwacji 26,7 miesiąca [zakres: 2,0; 36,2] z odcięciem danych 20 maja 2022 r.) oraz *Sehn 2023* (mediana obserwacji 28,6 miesięcy [odcięcie danych 8 lipca 2022 r.]);
- dokument *GBA 2022*, prezentujący uaktualnione (odcięcie danych 3 stycznia 2022 r.) wyniki badania *GO29781* oraz nie prezentowane wcześniej wyniki oceny jakości życia;
- doniesienie konferencyjne *McGough 2022*, w którym przedstawiono wyniki porównania mosunetuzumabu w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii), wykonanym po dopasowaniu kohorty otrzymującej leczenie w ramach rzeczywistej praktyki do kohorty ocenianej w badaniu *GO29781* przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*.

Proces wyszukiwania badań klinicznych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Badanie kliniczne GO29781 oraz porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną RWD

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie bez randomizacji GO29781, w którym ocenie poddano stosowanie mosunetuzumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Badanie opisane zostało w publikacji *Budde 2022* (mediana obserwacji 18,3 [IQR: 13,8; 23,3] miesiąca) oraz w doniesieniach konferencyjnych *Bartlett 2022* (mediana obserwacji 26,7 miesiąca [zakres: 2,0; 36,2] oraz porównanie mosunetuzumabu z wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia) oraz *Matasar 2022* (wyniki w podgrupach wiekowych) i *Sehn 2023* (mediana obserwacji 28,6 miesięcy). Dodatkowo, odnaleziono również dokument *GBA 2022*, prezentujący dodatkowe wyniki badania (odcięcie danych 3 stycznia 2022 r. oraz nie prezentowane wcześniej wyniki oceny jakości życia). W doniesieniu konferencyjnym *McGough 2022* przedstawiono natomiast wyniki porównania mosunetuzumabu w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii), wykonanym po dopasowaniu kohorty otrzymującej leczenie w ramach rzeczywistej praktyki do kohorty ocenianej w badaniu GO29781 przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*. W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie metodyki ocenianego badania.

Tabela 4. Charakterystyka metodyki badania GO29781.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IID 7/8 [^]	Mediana: 18,3 (IQR: 13,8; 23,3) miesięcy	tak	90	W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich ocenianych pacjentów	49 w 7 krajach	Roche/Genentech

[^] odpowiedź na pytania: 1.+; 2.+; 3.+; 4.+; 5.+; 6.-; 7.+; 8.+

Badanie GO29781 było jednoramienną, wieloośrodkową (49 ośrodków w 7 krajach) próbą kliniczną, sponsorowaną przez firmę Roche/Genentech. Pomimo braku randomizacji i równoczesnej grupy kontrolnej, w próbie założono porównanie z historyczną grupą kontrolną otrzymującą lek kopanlisib (jeden z dwóch, obok idelalizybu, zarejestrowanych w leczeniu nawrotowego/opornego chłoniaka grudkowego inhibitorów PI3K), w związku z czym badanie testowało hipotezę *superiority* (ocena wyższości mosunetuzumabu nad kopanlisibem) i zapewniono odpowiednią moc statystyczną do wykazania takiego efektu.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

W badaniu uwzględniono 90 chorych i wszyscy ci pacjenci zostali poddani ocenie zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 18,3 (IQR: 13,8; 23,3) miesiąca, w momencie odcięcia danych 27 sierpnia 2021 roku (publikacja *Budde 2022*). W odnalezionych doniesieniach konferencyjnych przedstawiono oceny z dłuższych okresów obserwacji: w doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022* po okresie obserwacji o medianie 26,7 (zakres: 2,0; 36,2) z odcięciem danych 20 maja 2022 roku, natomiast w doniesieniu *Sehn 2023* po okresie o medianie 28,6 miesięcy (odcięcie danych 8 lipca 2022). W dokumencie *GBA 2022* również zaprezentowano wyniki z późniejszego okresu odcięcia danych – 3 stycznia 2022 roku, przy czym przedstawiono również nie prezentowane wcześniej wyniki oceny jakości życia (punkty końcowe raportowane przez pacjentów).

Głównym punktem końcowym badania *GO29781* była ocena częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Dodatkowymi punktami końcowymi były: częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi w lokalnej ocenie badaczy, częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź) w ocenie niezależnej komisji oraz lokalnej ocenie badaczy, czas trwania odpowiedzi oraz czas trwania całkowitej odpowiedzi (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy), przeżycie wolne od progresji choroby (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy) oraz przeżycie całkowite. Jako eksploracyjny punkt końcowy oceniono czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej. W badaniu oceniano również bezpieczeństwo stosowanej terapii oraz jakość życia pacjentów.

Główna analiza w badaniu miała na celu ocenę różnicy w częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (w ocenie niezależnej komisji) podczas terapii mosunetuzumabem wobec odpowiedzi na leczenie kopanlisybem, ustalonej w historycznej grupie badania klinicznego 2 fazy na 14%. Zakładaną hipotezę o braku różnic pomiędzy tymi interwencjami oceniano dokładnym testem dwumianowym, dwustronnym przy założeniu poziomu istotności 5%. Oszacowano, że aby z mocą statystyczną 90% w takim teście wykryć przynajmniej 14-procentowy wzrost częstości całkowitej odpowiedzi wśród pacjentów leczonych mosunetuzumabem wobec historycznej grupy kontrolnej leczonej kopanlisybem, potrzeba uwzględnić w badaniu 90 pacjentów. Główną analizę zaplanowano na czas po około 6 miesiącach od momentu, gdy ostatni pacjent uwzględniony w badaniu otrzyma pierwszą dawkę leku.

Badanie *GO29781* było próbą kliniczną dobrej jakości – uzyskało ocenę 7/8 punktów w skali NICE, służącej ocenie badań jednoramiennych. W publikacji opisującej badanie przedstawiono informacje o przebiegu chorych w trakcie badania – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniu GO29781.

Etap badania	Liczba pacjentów
Wstępnie zakwalifikowani pacjenci	90
Pacjenci otrzymujący leczenie	90 (100%)
Pacjenci kończący planowo leczenie	54 (60,0%)
Pacjenci którzy zakończyli przedwcześnie leczenie z powodu:	36 (40,0%)
Progresja choroby:	25 (27,8%)
Zdarzenia niepożądane:	4 (4,4%)
Decyzja lekarza:	4 (4,4%)
Stosowanie innej terapii przeciwnowotworowej:	2 (2,2%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu:	1 (1,1%)
Pacjenci uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa	90 (100%)
Pacjenci którzy zakończyli udział w badaniu z powodu:	12 (13,3%)
Zgon z powodu progresji choroby:	6 (6,7%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu:	4 (4,4%)
Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych:	1 (1,1%)
Zgon z innych przyczyn:	1 (1,1%)
Pacjenci wciąż otrzymujący leczenie (<i>retreatment</i>)	2 (2,2%)
Pacjenci w obserwacji	76 (84,4%)

Do badania zakwalifikowano wstępnie (skryning) 90 pacjentów i wszyscy otrzymali leczenie, stanowiąc populację, w której oceniono zarówno skuteczność kliniczną, jak i bezpieczeństwo leczenia. W momencie odcięcia danych, 54 (60,0%) chorych zakończyło planowo leczenie, natomiast 36 (40,0%) przerwali leczenie przed planowym zakończeniem terapii: 25 (27,8%) z powodu progresji choroby, 4 (4,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, kolejnych 4 (4,4%) w wyniku decyzji lekarza, 2 (2,2%) z powodu wprowadzenia innej terapii nowotworowej oraz 1 (1,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. Ogółem, w momencie odcięcia danych w obserwacji pozostawało 76 (84,4%) pacjentów nieotrzymujących leczenia oraz 2 (2,2%) wciąż leczonych (ponowne leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniejszym etapie, a następnie progresji – *retreatment*). U 12 (13,3%) zakończono obserwację (zakończenie badania dla tych pacjentów): w przypadku 6 (6,7%) w wyniku zgonu z powodu progresji choroby, u 4 (4,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, u 1 (1,1%) w wyniku zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych oraz u 1 (1,1%) z powodu zgonu z innych przyczyn.

W doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022* przedstawiono dane z dalszego okresu obserwacji badania (mediana 26,7 miesiąca, data odcięcia danych 20 maja 2022) – w momencie odcięcia danych dla tej

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

analizy, 54 (60%) chorych ukończyło początkowe leczenie planowo, natomiast 36 (40%) przerwało początkowe leczenie (25 [28%] z powodu progresji choroby). W momencie odcięcia danych 2 (2%) pacjentów otrzymywało leczenie (ponowne leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniejszym etapie, a następnie progresji – *retreatment*), 72 (80%) chorych pozostawało w obserwacji, natomiast 16 (18%) chorych zakończyło badanie.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniu GO29781 (bardziej szczegółową listę kryteriów zaczerpniętą z protokołu przedstawiono w tabeli z charakterystyką badania umieszczonej w załączniku do niniejszej analizy).

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu GO29781.

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
Włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Wynik stanu sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1 ▪ Diagnoza chłoniaka grudkowego w stopniu zaawansowania 1-3a; pacjenci z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, otrzymujący wcześniej terapię celowaną przeciw antygenowi CD-20 oraz lekiem alkilującym ▪ ≥ 1 mierzalna (w dwóch wymiarach) zmiana: $\geq 1,5$ cm w największym wymiarze w przypadku zmian w węzłach chłonnych, lub ≥ 1 cm w przypadku zmian poza węzłami, oceniane w obrazie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego ▪ Wartości laboratoryjne jak poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • Czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT): $\leq 3 \times$ GGN; ○ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN; pacjenci z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszyło podwyższenie bilirubiny pośredniej również byli włączani do badania • Czynność hematologiczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu ○ Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ ○ Całkowita hemoglobina ≥ 10 g/dl bez transfuzji w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu ○ Pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów dotyczących funkcji hematologicznych z powodu rozległego zajęcia szpiku przez NHL/CLL i/lub cytopenii związanych z chorobą (np. małopłytkowości immunologicznej), mogli zostać włączeni do badania po omówieniu i potwierdzeniu przez Monitora Medycznego • Kreatynina w surowicy \leq GGN lub szacowany klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min metodą Cockcrofta-Gaulta lub innymi standardowymi metodami instytucjonalnymi (np. na podstawie badania nerek w medycynie nuklearnej)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi <1% rocznie, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych, w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy), w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy. ▪ W przypadku mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatywy oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy) ▪ Wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego, radioimmunokoniugatu lub koniugatu przeciwciała z lekiem w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Wcześniejsze leczenie układowymi środkami immunoterapeutycznymi, których mechanizm działania obejmuje komórki T, w tym między innymi terapia cytokinami oraz przeciwciała terapeutyczne anty-CTLA-4 (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>), anty-PD-1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>) i anty-PD-L1 (ang. <i>programmed cell death ligand 1</i>), w ciągu 12 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Leczenie jakimkolwiek środkiem chemioterapeutycznym lub leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwnowotworowym (badanym lub innym) w ciągu 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Leczenie radioterapią w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. Jeśli pacjenci otrzymali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć ≥ 1 mierzalną zmianę poza polem promieniowania. Pacjenci, którzy mieli tylko jedną mierzalną zmianę, która była wcześniej napromieniana, ale następnie nastąpiła progresja, mogli być włączeni do badania ▪ Autologiczny przeszczep szpiku kostnego w ciągu 100 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego ▪ Wcześniejsze przeszczepienie narządów ▪ Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek ▪ Zespół aktywacji makrofagów/limfocytoza hemofagocytarna (HLH) w wywiadzie ▪ Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie ▪ Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w wywiadzie ▪ Historia innego nowotworu złośliwego, który mógłby mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników ▪ Obecny lub przeszły przypadek chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (OUN) ▪ Choroba OUN, taka jak udar, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna, występuje obecnie lub w przeszłości <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie, którzy nie doświadczyli udaru lub przemijającego ataku niedokrwinnego w ciągu ostatnich 2 lat i nie mieli resztkowych deficytów neurologicznych ocenionych przez badacza, byli dopuszczeni ○ Pacjenci z padaczką w wywiadzie, którzy nie mieli napadów w ciągu ostatnich 2 lat i nie otrzymywali żadnych leków przeciwpadaczkowych, byli dozwoleni tylko w kohortach rozszerzających

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca klasy III lub IV według New York Heart Association, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa ▪ Istotna aktywna choroba płuc (np. skurcz oskrzeli i/lub obturacyjna choroba płuc) ▪ Znane aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, prątkowe, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażenia grzybiczego łożyska paznokcia) w momencie przystąpienia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający leczenia antybiotykami dożylnymi lub hospitalizacji (związanej z zakończeniem terapii antybiotykami) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Znane lub podejrzanym przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina Barra ▪ Niedawny poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu – dopuszczalne były procedury nakazane protokołem (np. biopsje guza i biopsje szpiku kostnego) ▪ Dodatkowo wyniki testów serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) na ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) – w przypadku braku możliwości stwierdzenia zakażenia w badaniu serologicznym, pacjent musiał mieć potwierdzony brak infekcji w badaniu PCR, by móc uczestniczyć w badaniu ▪ Ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)- pacjenci, którzy mają dodatnie wyniki badań na obecność przeciwciał HCV, muszą mieć ujemne wyniki badań na obecność HCV metodą PCR, aby mogli uczestniczyć w badaniu ▪ Dodatkowo wyniki testów serologicznych na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

W badaniu *GO29781* uwzględniono dorosłych (wiek przynajmniej 18 lat) pacjentów z chłoniakiem grudkowym, w 1-3a stadium zaawansowania, z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia; chorzy musieli otrzymywać wcześniej terapię anti-CD-20 oraz lekiem alkilującym. Wymagano obecności choroby mierzalnej, definiowanej jako obecność zmian $\geq 1,5$ cm (zmiany w węzłach chłonnych) lub ≥ 1 cm (zmiany pozawęzłowe) w obrazie tomografii komputerowej. Pacjenci musieli być w dobrym stanie sprawności (ocena ECOG 0-1), a wyniki ich badań laboratoryjnych musiały wykazywać odpowiednią czynność wątroby, układu krwiotwórczego oraz nerek. Zarówno kobiety jak i mężczyźni biorący udział w badaniu musieli stosować abstynencję seksualną, lub stosować uznane środki antykoncepcyjne w trakcie badania, jak również przez przynajmniej 3 miesiące od otrzymania ostatniej dawki mosunetuzumabu.

Z badania wykluczano kobiety w ciąży, lub planujące ciążę na wcześniej niż 3 miesiące po planowanej ostatniej dawce mosunetuzumabu. Wykluczono pacjentów otrzymujących w ciągu 4 tygodni przed planowanym podaniem mosunetuzumabu jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalne, radioimmunokoniugaty lub koniugaty przeciwciała z lekiem. Pacjenci nie mogli również stosować systemowych środków immunoterapeutycznych, których mechanizm działania był związany z komórkami limfocytów typu T (np. terapie anti-CTLA-4, anti PD-1, anti PDL-1) w ciągu 12 tygodni (lub 5 okresów półtrwania leku, w zależności co było dłuższe) przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, a także chemioterapeutyków lub innych leków przeciwnowotworowych (w tym eksperymentalnych) w ciągu 4 tygodni (lub 5 okresów

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

póltrwania, jeśli dłuższe). Z badania wykluczono również chorych otrzymujących radioterapię w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu (jeżeli radioterapia była prowadzona w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć ≥ 1 mierzalną zmianę poza polem promieniowania). Pacjentów wykluczał również z udziału w badaniu przeszczep autologiczny szpiku kostnego w ciągu 100 dni oraz wcześniejsza terapia CAR-T w ciągu 30 dni przed podaniem mosunetuzumabu, a także wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub wcześniejsze przeszczepienia narządów. Szereg wcześniejszych lub aktualnych schorzeń czy stanów klinicznych również unieвозмоżliwiał udział pacjentów w badaniu – kryterium wykluczenia obejmowało między innymi choroby autoimmunologiczne, zespół aktywacji makrofagów, wieloogniskową leukoencefalopatię, istotne aktywne choroby płuc, zakażenia bakteryjne oraz wirusowe (w tym HIV, HBV, HCV), a także inne nowotwory złośliwe, których obecność mogła zaburzać wyniki prowadzonego badania. W badaniu nie mogli również uczestniczyć pacjenci z historią ciężkich reakcji alergicznych po podaniu przeciwciał monoklonalnych, lub białek fuzyjnych związanych z przeciwciałami.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu GO29781.

Tabela 7. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne pacjentów uwzględnionych w badaniu GO29781.

Charakterystyka	MOS, N = 90
Mediana wieku (IQR) [lata]	60 (53; 67)
Duży rozmiar (>6 cm) zmian chorobowych (ang. <i>bulky disease</i>), n (%)	31 (34%)
Wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%)	19 (21%)
Oporność na ostatnią stosowaną linię leczenia, n (%)	62 (69%)
Oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20	71 (79%)
Oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 oraz leki alkilujące (podwójna oporność)	48 (53%)
Progresja choroby w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia początkowej terapii (POD24)	47 (52%)
Płeć, n (%)	
Mężczyźni	55 (61%)
Kobiety	35 (39%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	
Rasa biała	74 (82%)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Charakterystyka	MOS, N = 90
Rasa azjatycka	8 (9%)
Rasa czarna lub Afroamerykanie	4 (4%)
Indianie amerykańscy lub natywni mieszkańcy Alaski	1 (1%)
Nieznane	3 (3%)
Stopień sprawności ECOG, n (%)	
0	53 (59%)
1	37 (41%)
Stopień zaawansowania nowotworu w skali Ann Arbor, n (%)	
I	5 (6%)
II	16 (18%)
III	25 (28%)
IV	44 (49%)
Obecność czynników ryzyka według skali FLIPI, n (%)	
0	3 (3%)
1	23 (26%)
2	24 (27%)
3	21 (23%)
4	18 (20%)
5	1 (1%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia	
Mediana linii leczenia (IQR)	3 (2; 4)
2 wcześniejsze linie leczenia, n (%)	34 (38%)
3 wcześniejsze linie leczenia, n (%)	28 (31%)
>3 wcześniejsze linie leczenia, n (%)	28 (31%)
Wcześniejsze leczenie chłoniaka, n (%)	
Terapia alkilująca	90 (100%)
Terapia anty-CD20	90 (100%)
Immunochemioterapia (anty-CD20 plus lek alkilujący lub antracyklina)	88 (98%)
Antracykliny	74 (82%)
Inhibitory PI3K	17 (19%)
Immunomodulatory	13 (14%)
Terapia chimerycznymi antygenami receptora komórek typu T	3 (3%)

Mediana wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosiła 60 (IQR: 53; 67) lat i większość (61%) stanowili mężczyźni. Większość pacjentów nie miała upośledzonej sprawności fizycznej (59% ocena 0 w

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

skali ECOG), a tylko 41% chorych cechowało niewielkie upośledzenie takiej sprawności. Niemal połowa pacjentów (49%) miała IV stopień zaawansowania nowotworu (skala Ann Arbor) i większość (96%) miała obecne od 1 do 4 czynników ryzyka według skali FLIPI. Ogółem, mediana zastosowanych wcześniej linii leczenia u pacjentów wynosiła 3 (IQR: 2; 4), a najwięcej chorych (38%) otrzymywało 2 wcześniejsze linie leczenia, przy czym odsetek pacjentów otrzymujących 3, lub więcej niż 3 linie leczenia wynosił 31%. Zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów, wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię lekiem alkilującym oraz terapię anti-CD20 – w dalszej kolejności najczęściej stosowanymi schematami była immunoterapia (jednoczesne stosowanie anti-CD20, oraz leku alkilującego lub antracykliny), którą otrzymywało 98% chorych oraz antracykliny (82% chorych). Następne w kolejności, inhibitory PI3K otrzymywało wcześniej już tylko 19% chorych. Oporność na ostatnią linię wcześniejszego leczenia cechowała 69% chorych, natomiast oporność na którąkolwiek wcześniejszą linię leczenia anti-CD20 – 79% pacjentów. Około połowa chorych (53%) wykazywała oporność zarówno na wcześniejsze leczenie anti-CD20, jak również na leczenie alkilujące. Również nieco ponad połowa chorych (52%) cechowała się progresją choroby w ciągu ostatnich 2 lat.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Badanie *GO29781* było jednoramienną próbą kliniczną i w ramach tej próby oceniano stosowanie mosunetuzumabu. Szczegóły odnośnie dawkowania tego leku w ramach badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *GO29781*.

Oceniana charakterystyka	Opis
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mosunetuzumab (MOS) podawany dożylnie w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 mg w 1. dniu cyklu 1 ○ 2 mg w 8. dniu cyklu 1 ○ 60 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2 ○ 30 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnym Premedykacja kortykosteroidowa (deksametazon 20 mg lub metyloprednizolon 80 mg) była podawana dożylnie 1 h przed każdą dawką mosunetuzumabu w cyklach 1 i 2, a od cyklu 3 była opcjonalna. Przyjęcie do szpitala w celu monitorowania po infuzji mosunetuzumabu nie było obowiązkowe. Opóźnienia i modyfikacje dawki były dozwolone w celu zarządzania zdarzeniami niepożądanymi. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Oceniana charakterystyka	Opis
	17 cyklu. Dozwolono ponowne leczenie chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź, którzy mieli progresję po początkowym leczeniu.
Zabronione leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jednoczesna terapia przeznaczona do leczenia raka (w tym m.in. chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia, radioterapia i terapia ziołowa), zarówno zatwierdzona przez władze sanitarne, jak i eksperymentalna, jest zabroniona w różnych okresach przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, w zależności od środka, oraz w trakcie leczenia w ramach badania, do czasu udokumentowania progresji choroby lub do czasu przerwania przez uczestnika leczenia w ramach badania ▪ dopuszczono stosowanie adjuwantowego leczenia hormonalnego w leczeniu nieprzerzutowego, HR+ raka piersi
Dozwolone leczenie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia towarzysząca obejmuje wszelkie leki (np. leki na receptę, leki dostępne bez recepty, szczepionki, leki ziołowe lub homeopatyczne, suplementy diety) stosowane przez pacjenta od 7 dni przed badaniem przesiewowym do 90 dni po podaniu ostatniej dawki leczenia w ramach badania lub rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – każde użycie takiego leczenia powinno zostać zgłoszone lekarzowi prowadzącemu badanie (w tym również użycie kortykosteroidów, poza premedykacją przed wlewem MOS) ▪ doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza oraz inne stałe terapie powinny być kontynuowane w trakcie badania ▪ stosowanie leków hematopoetycznych (np. erytropoetyna, G-CSF, trombopoetyna) nie powinno być rozpoczynane (lub dawka stosowanego leczenia nie powinna być zmieniana) w trakcie okresu oceny wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących modyfikacją dawki stosowanego leczenia – po tym okresie, rozpoczęcie leczenia tymi lekami lub zmiana ich dawkowania była dozwolona ▪ profilaktyka przeciw zakażeniom wirusowym, bakteryjnym oraz grzybicznym powinna być stosowana według praktyk danego ośrodka ▪ objawowe leczenie zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem MOS było dozwolone

Mosunetuzumab (MOS) stosowano dożylnie, w cyklach 21-dniowych. W pierwszym cyklu stopniowo zwiększano dawkę stosowanego leczenia – rozpoczynano leczenie od podawania 1 mg leku w pierwszym dniu pierwszego cyklu, następnie dawkę zwiększano do 2 mg w 8 dniu pierwszego cyklu oraz do 60 mg w 15 dniu pierwszego cyklu i w 1 dniu drugiego cyklu. Od pierwszego dnia 3 cyklu stosowano dawkę 30 mg. Leczenie prowadzono przez ustaloną z góry liczbę cykli: chorzy uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie otrzymywali 8 cykli leczenia, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną choroba – 17 cykli leczenia. W przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, a następnie odnotowano u nich progresję, można było wprowadzić ponowne leczenie (ang. *retreatment*). Opóźnienie podania lub modyfikacje dawkowania w celu zarządzania zdarzeniami niepożądanymi były dozwolone.

Pacjenci otrzymywali dodatkowo kortykosteroidy (deksametazon 20 mg lub metyloprednizolon 80 mg) dożylnie 1 godzinę przed wlewem MOS w cyklach 1 oraz 2 – począwszy od trzeciego cyklu leczenia, premedykacja kortykosteroidowa była opcjonalna. W badaniu dopuszczono dodatkowe leczenie, w szczególności terapie przewlekłe stosowane u pacjenta (terapia hormonalna zastępcza, środki antykoncepcyjne) oraz leczenie zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie wlewu MOS; zastosowanie

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

dodatkowego leczenia musiało być każdorazowo zgłoszone lekarzom prowadzącym badanie i udokumentowane. Zabronione natomiast było stosowanie terapii ukierunkowanych na leczenie choroby nowotworowej (np. chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii, radioterapii, ziołolecznictwa), z wyjątkiem adjuwantowej terapii hormonalnej nieprzerzutowego raka piersi (rak HR+).

Badania obrazowe TK oraz PET-TK wykonywano w trakcie skryningu, a następnie po 6 tygodniach (opcjonalne badanie), po 3 miesiącach i następnie co 3 miesiące w trakcie leczenia. W trakcie obserwacji prowadzonej po zakończeniu leczenia, badania te wykonywano raz na 3 miesiące w trakcie pierwszych 18 miesięcy, potem w 24 miesiącu i następnie co 12 miesięcy aż do momentu odnotowania progresji choroby, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej lub zakończenia udziału w badaniu.

Odpowiedź na leczenie oceniano centralnie (niezależna komisja, IRC) oraz lokalnie przez badaczy, na podstawie wyników badań obrazowych, według kryteriów IHP (ang. *International Harmonization Project*). Badanie szpiku kostnego wykonywano wyjściowo i wymagano potwierdzenia odpowiedzi kolejnym badaniem szpiku, w ciągu 42 dni od stwierdzenia całkowitej odpowiedzi w obrazie radiologicznym, jeśli wyjściowo badanie szpiku ujawniało zmiany białaczkowe. Pacjenci bez dostępnej oceny odpowiedzi byli klasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie.

Zdarzenia niepożądane monitorowano od momentu rozpoczęcia leczenia mosunetuzumabem do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki ocenianego leczenia lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Szczegóły odnośnie ekspozycji pacjentów na leczenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ekspozycja na leczenie w badaniu GO29781.

Oceniany parametr	Pacjenci otrzymujący MOS (N = 90)
Mediana liczby cykli leczenia (IQR)	8 (8; 8)
Chorzy otrzymujący <8 cykli, n (%)	21 (23,3%)
Chorzy otrzymujący 8 cykli, n (%)	53 (58,9%)
Chorzy otrzymujący >8 ^{^^} cykli i <17 cykli, n (%)	5 (5,6%)
Chorzy otrzymujący 17 cykli, n (%)	11 (12,2%)
Względna intensywność dawkowania [^] w %, mediana (IQR)	98,7% (94,3%; 100,0%)
Chorzy z intensywnością dawkowania [^] >90%, n (%)	73 (81,1%)

[^] obliczono jako stosunek: (otrzymana dawka/rzeczywisty czas leczenia)/(planowana dawka/planowany czas leczenia);

^{^^} w badaniu 2 (2,2%) chorych otrzymało ponowne leczenie mosunetuzumabem, po uzyskaniu wcześniej całkowitej odpowiedzi w trakcie pierwszych 8 cykli terapii i progresji choroby w dalszym okresie obserwacji.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

5.4 Skuteczność kliniczna – ocena jednoramienna

5.4.1 Przeżycie całkowite

W badaniu GO29781 przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od pierwszego podania mosunetuzumabu do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu GO29781.

Oceniany parametr	Odcięcie danych: 27 sierpnia 2021 (<i>Budde 2022</i>) (N = 90)	Odcięcie danych: 3 stycznia 2022 (<i>GBA 2022</i>) (N = 90)
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	8 (9,0%)	10 (11,1%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	NO (NO; NO)
12-miesięczne przeżycie całkowite (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	93,0% (87,6%; 98,4%)	-
18-miesięczne przeżycie całkowite (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	89,6% (82,5%; 96,6%)	-

Ogółem, odnotowano jedynie 8 (9%) zdarzeń w trakcie okresu obserwacji w opublikowanej analizie – z uwagi na niską liczbę zdarzeń nie udało się wyznaczyć mediany przeżycia całkowitego. Roczne przeżycie (oszacowane metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 93%, natomiast 18-miesięczne – 89,6%. W analizie z odcięciem danych 3 stycznia 2022 roku mediana OS wciąż nie została osiągnięta; zaobserwowano 10 (11,1%) zgonów.

Dodatkowe informacje odnośnie przeżycia całkowitego w dłuższym okresie obserwacji przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Sehn 2023* dla podgrupy chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na końcu okresu leczenia (n = 49). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki oceny przeżycia całkowitego (OS) w dłuższym okresie obserwacji w podgrupie chorych z CR na końcu leczenia, ocena badaczy; doniesienie *Sehn 2023*.

Oceniany efekt	MOS (N = 90)
Podgrupa chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu leczenia (n = 49): mediana OS (95% CI) [miesiące] (doniesienie <i>Sehn 2023</i>)	NO (NO; NO)
Podgrupa chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu leczenia (n = 49): 24-miesięczne przeżycie całkowite (<i>event-free rate</i>), % (95% CI) (doniesienie <i>Sehn 2023</i>)	100% (100%; 100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W opisywanej podgrupie chorych mediana OS nie została osiągnięta, natomiast 24-miesięczne przeżycie wyniosło 100%.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby zostało zdefiniowane w badaniu GO29781 jako czas od pierwszego podania mosunetuzumabu do pierwszej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocena została przeprowadzona zarówno przez niezależną komisję, jak i lokalni badacze. Uzyskane wyniki odnośnie tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby, badanie GO29781.

Oceniany parametr	Odcięcie danych 27 sierpnia 2021 (Budde 2022)		Odcięcie danych: 3 stycznia 2022 (GBA 2022), ocena niezależnej komisji (N = 90)
	Ocena niezależnej komisji (N = 90)	Ocena badaczy (N = 90)	
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	42 (47%)	41 (46%)	42 (46,7%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	17,9 (10,12; NO)	21,1 (11,8; NO)	17,9 (10,9; NO)
12-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu (event-free rate), % (95% CI)	57,7% (46,9%; 68,4%)	57,6% (46,8%; 68,4%)	-
18-miesięczna częstość braku zdarzenia (event-free rate), % (95% CI)	47,0% (34,4%; 59,6%)	51,0% (38,9%; 63,0%)	-

Zdarzenia progresji choroby lub zgonu odnotowano u 42/90 (47%) pacjentów w ocenie niezależnej komisji i podobny odsetek raportowano w ocenie lokalnych badaczy (41/90, 46%). Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 17,9 (95% CI: 10,12; NO) miesięcy. Prawdopodobieństwo pozostania bez zdarzenia progresji lub zgonu (estymacja metodą Kaplan-Meiera) po 12 miesiącach wynosiło 57,7%, natomiast po 18 miesiącach – 47,0%. W ocenie badaczy mediana PFS była nieco dłuższa i wynosiła 21,1 (95% CI: 11,8; NO) miesięcy, a 12-miesięczne i 18-miesięczne prawdopodobieństwa pozostania bez zdarzenia progresji lub zgonu wynosiły odpowiednio 57,6% oraz 51,0%. W analizie z odcięciem danych 3 stycznia 2022 roku (GBA 2022) mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła tyle samo co w podstawowej analizie, 17,9 (95% CI: 10,9; NO) miesięcy.

Wyniki oceny PFS w dłuższym okresie obserwacji odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023* (mediany okresu obserwacji odpowiednio 26,7 oraz 28,6 miesięcy) – w doniesieniach tych przedstawiono porównanie z poprzednio stosowanym leczeniem (*Bartlett 2022*) oraz wyniki w podgrupie chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu leczenia (*Sehn 2023*). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki oceny PFS w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienia *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*.

Odpowiedź na leczenie	MOS (N = 90)	Ostatnia stosowana wcześniej linia leczenia (N = 90)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	NO (12,0; NO)	12,6 (10,3; 16,3)
24-miesięczna częstość braku zdarzenia progresji lub zgonu (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	51,4% (39,4%; 63,3%)	23,5% (14,5%; 32,5%)
Podgrupa chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu leczenia (n = 49): mediana PFS (95% CI) [miesiące] (doniesienie <i>Sehn 2023</i>)	NO (26; NO)	-
Podgrupa chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu leczenia (n = 49): 24-miesięczna częstość braku zdarzenia progresji lub zgonu (<i>event-free rate</i>), % (95% CI) (doniesienie <i>Sehn 2023</i>)	77% (63%; 91%)	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W doniesieniu *Bartlett 2022* 24-miesięczne przeżycie wolne od progresji lub zgonu wynosiło 51,4% (95% CI: 39,4%; 63,3%). Autorzy przeprowadzili także porównanie mosunetuzumabu z **wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, którą u większości (63%) stanowiła chemioimmunoterapia, natomiast u pozostałych inhibitory PI3K (8%), anty-CD20 z lenalidomidem (2%), leczenie CAR-T (2%) lub inne. Zaobserwowano znaczące wydłużenie PFS po zastosowaniu MOS – dla porównania, mediana PFS na ostatniej poprzedzającej linii leczenia wynosiła 12,6 (95% CI: 10,3; 16,3) miesięcy, a 24-miesięczne PFS było o połowę niższe i wynosiło 23,5% (95% CI: 14,5%; 32,5%).

W doniesieniu *Sehn 2023* podano wyniki dla podgrupy chorych, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na końcu okresu leczenia (n = 49) – mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 26; NO miesięcy), natomiast 24-miesięczne PFS wyniosło 77% (95% CI: 63%; 91%). Autorzy doniesienia zaznaczyli, że po 2 latach od zakończenia leczenia ustaloną liczbą cykli, 67% z 49 (n = 33) chorych pozostawało bez zdarzeń progresji lub zgonu.

5.4.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu *GO29781* ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono na podstawie wyników badań obrazowych (TK, PET-TK), według kryteriów zdefiniowanych przez autorów projektu *International Harmonization Project (Cheson 2007)*. Ocenę prowadzono zarówno w ramach niezależnej komisji, powołanej przez sponsora badania, jak i w lokalnej ocenie badaczy z danego ośrodka. W ocenie odpowiedzi rozpatrywano całkowitą odpowiedź, obiektywną odpowiedź na leczenie (sumę odpowiedzi częściowej i całkowitej), a

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

także czas do wystąpienia tak zdefiniowanych odpowiedzi na leczenie. Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu GO29781.

Odpowiedź na leczenie	Odcięcie danych 27 sierpnia 2021 (Budde 2022)		Odcięcie danych: 3 stycznia 2022 (GBA 2022)	
	Ocena niezależnej komisji (N = 90)	Ocena badaczy (N = 90)	Ocena niezależnej komisji (N = 90)	Ocena badaczy (N = 90)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	72 (80%) 95% CI: 70,3%; 87,7%	70 (77,8%) 95% CI: 67,8%; 85,9%	73 (81,1%) 95% CI: 71,8%; 87,9%	70 (77,8%)* 95% CI: bd.
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), n (%)	54 (60,0%) 95% CI: 49,1%; 70,2%	54 (60,0%) 95% CI: 49,1%; 70,2%	54 (60,0%) 95% CI: 49,7%; 69,5%	54 (60,0%) 95% CI: 49,7%; 69,5%
Odpowiedź częściowa (PR), n (%)	-	-	19 (21,1%) 95% CI: 14,0%; 30,6%	16 (17,8%) 95% CI: 11,2%; 26,9%
Choroba stabilna (SD), n (%)	-	-	7 (7,8%) 95% CI: 3,8%; 15,2%	8 (8,9%) 95% CI: 4,6%; 16,6%
Progresja (PD), n (%)	-	-	9 (10,0%) 95% CI: 5,4%; 17,9%	10 (11,1%) 95% CI: 6,1%; 19,3%
Brak danych, n (%)	-	-	1 (1,1%) 95% CI: 0,2%; 6,0%	Nie oceniane: 1 (1,1%) 95% CI: 0,2%; 6,0% Brak danych: 1 (1,1%) 95% CI: 0,2%; 6,0%
Czas do odpowiedzi, mediana (IQR) [miesiące]	1,4 (1,2; 2,9)	1,4 (1,2; 2,8)	-	-
Czas do całkowitej odpowiedzi, mediana (IQR) [miesiące]	3,0 (1,4; 5,7)	3,0 (1,4; 5,7)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w momencie odcięcia danych w głównej publikacji (27 sierpnia 2021, mediana obserwacji 18,3 miesiące) obserwowano redukcję rozmiarów guza u 84 (95%) spośród 88 pacjentów, u których była dostępna ocena radiologiczna po rozpoczęciu leczenia. W ocenie niezależnej komisji, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 72/90 (80%, 95% CI: 70,3%; 87,7%), natomiast całkowitą odpowiedź – 54/90 (60%, 95% CI: 49,1%; 70,2%). Obserwacje te potwierdzały również wyniki oceny lokalnej badaczy. Każdy przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie został potwierdzony badaniem PET oraz badaniem szpiku kostnego (jeśli wyjściowo obserwowano zajęcie szpiku). Odnotowano istotną różnicę w porównaniu mosunetuzumabu do **historycznej kontroli** otrzymującej kopanlisyb: 60% vs 14%, $p < 0,0001$. W dłuższym okresie obserwacji raportowanym w dokumencie GBA 2022 odnotowano zbliżone wyniki – obiektywną

odpowieź na leczenie w ocenie niezależnej komisji uzyskało 73 (81,1%) chorych, z czego całkowitą, podobnie jak w ocenie raportowanej w publikacji, uzyskało 54 (60%) chorych. W dokumencie podano również częstość występowania innych kategorii odpowiedzi na leczenie: częściową odpowiedź odnotowano u 19 (21,1%) chorych, chorobę stabilną – u 7 (7,8%), natomiast progresję stwierdzono u 9 (10,0%) pacjentów. W przypadku 1 (1,1%) pacjenta dane odnośnie odpowiedzi na leczenie nie były dostępne.

Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,4 (IQR: 1,2; 2,9) miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi – 3,0 (IQR: 1,4; 5,7) miesięcy. Wśród 16 chorych, którzy otrzymywali leczenie dłużej niż 8 cykli (do maksymalnie 17), uzyskanie odpowiedzi lub poprawa uzyskanej odpowiedzi były obserwowane u 6 (38%) chorych, w tym u 5 (31%) z całkowitą odpowiedzią uzyskaną po 8 cyklu leczenia.

Autorzy publikacji *Budde 2022* podali również wyniki oceny odpowiedzi na leczenie (CR lub ORR, w ocenie niezależnej komisji) w wybranych podgrupach chorych – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena odpowiedzi na leczenie (według niezależnej komisji) w wybranych podgrupach chorych badania GO29781, publikacja *Budde 2022*.

Podgrupa	Liczebność podgrupy	CR (95% CI)	ORR (95% CI)
Wszyscy pacjenci	90	60% (49%; 70%)	80% (70%; 88%)
Płeć: kobiety	35	71% (54%; 85%)	86% (70%; 95%)
Płeć: mężczyźni	55	53% (39%; 66%)	76% (63%; 87%)
Wiek: <65 lat	60	55% (42%; 68%)	77% (64%; 87%)
Wiek: ≥65 lat	30	70% (51%; 85%)	87% (69%; 96%)
Czynnik ryzyka FLIP1: 0-1 (niskie ryzyko)	26	58% (37%; 77%)	81% (61%; 93%)
Czynnik ryzyka FLIP1: 2 (średnie ryzyko)	24	63% (41%; 81%)	75% (53%; 90%)
Czynnik ryzyka FLIP1: 3-5 (wysokie ryzyko)	40	60% (43%; 75%)	83% (67%; 93%)
Stopień zaawansowania (Ann Arbor): I/II	21	62% (38%; 82%)	71% (48%; 89%)
Stopień zaawansowania (Ann Arbor): III/IV	69	59% (46%; 72%)	83% (71%; 92%)
Duża objętość guza (<i>bulky disease</i>): tak	31	61% (42%; 78%)	74% (55%; 88%)
Duża objętość guza (<i>bulky disease</i>): nie	59	59% (46%; 72%)	83% (71%; 92%)
Liczba wcześniejszych terapii: 2	34	74% (56%; 87%)	85% (69%; 95%)
Liczba wcześniejszych terapii: ≥3	56	52% (38%; 65%)	77% (64%; 87%)
Oporność na ostatnią linię wcześniejszego leczenia: tak	62	52% (39%; 65%)	77% (65%; 87%)

Lunsumio (mosunetuzumab)

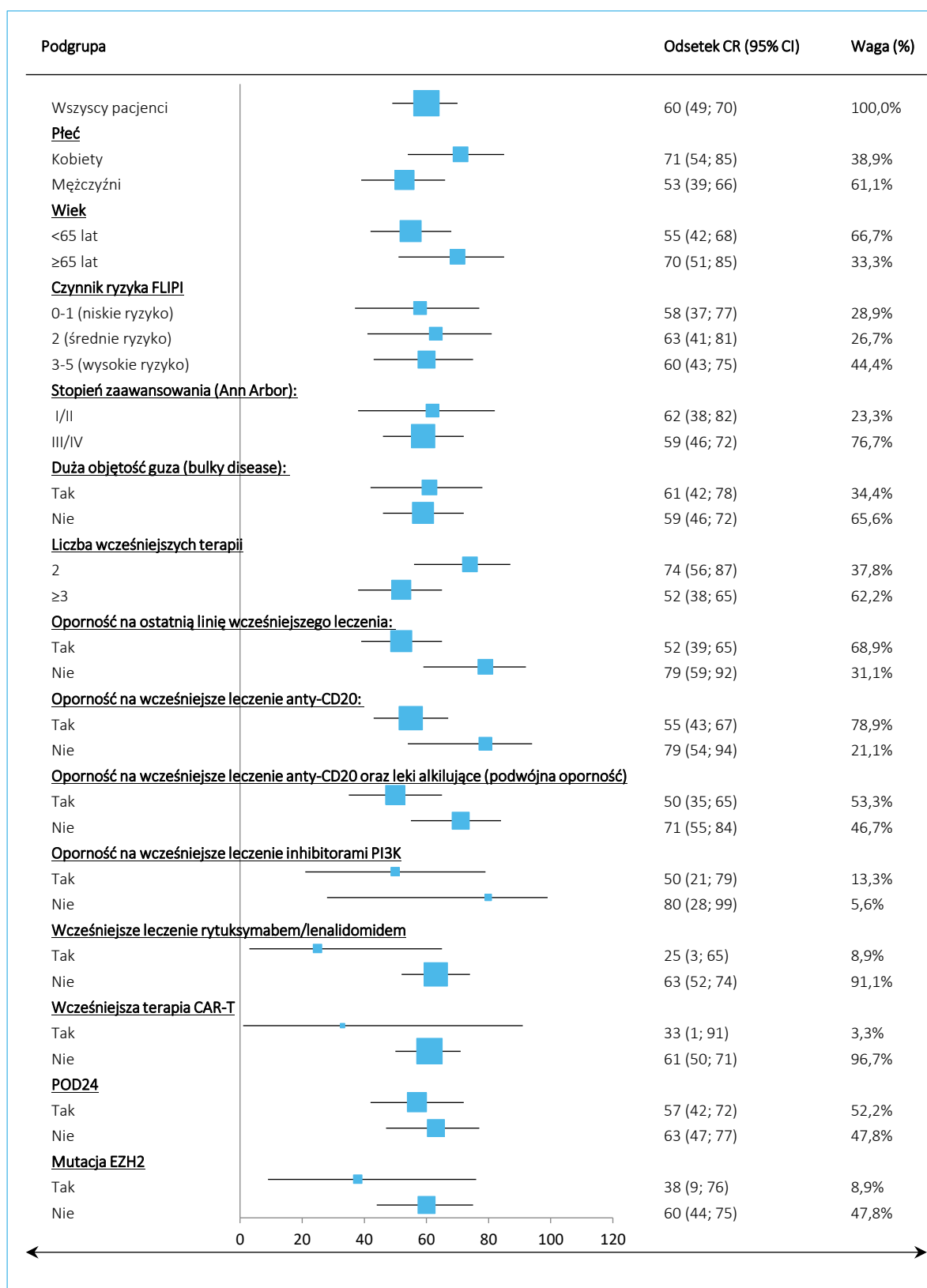
w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Podgrupa	Liczebność podgrupy	CR (95% CI)	ORR (95% CI)
Oporność na ostatnią linię wcześniejszego leczenia: nie	28	79% (59%; 92%)	86% (67%; 96%)
Oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20: tak	71	55% (43%; 67%)	77% (66%; 87%)
Oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20: nie	19	79% (54%; 94%)	89% (67%; 99%)
Oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 oraz leki alkilujące (podwójna oporność): tak	48	50% (35%; 65%)	71% (56%; 83%)
Oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 oraz leki alkilujące (podwójna oporność): nie	42	71% (55%; 84%)	90% (77%; 97%)
Oporność na wcześniejsze leczenie inhibitorami PI3K: tak	12	50% (21%; 79%)	75% (43%; 95%)
Oporność na wcześniejsze leczenie inhibitorami PI3K: nie	5	80% (28%; 99%)	100% (48%; 100%)
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem/lenalidomidem: tak	8	25% (3%; 65%)	75% (35%; 97%)
Wcześniejsze leczenie rytuksymabem/lenalidomidem: nie	82	63% (52%; 74%)	80% (70%; 88%)
Wcześniejsza terapia CAR-T: tak	3	33% (1%; 91%)	100% (29%; 100%)
Wcześniejsza terapia CAR-T: nie	87	61% (50%; 71%)	79% (69%; 87%)
POD24 [^] : tak	47	57% (42%; 72%)	85% (72%; 94%)
POD24 [^] : nie	43	63% (47%; 77%)	74% (59%; 86%)
Mutacja EZH2: tak	8	38% (9%; 76%)	75% (35%; 97%)
Mutacja EZH2: nie	43	60% (44%; 75%)	79% (64%; 90%)

[^] progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od początkowej terapii.

Ogólnie, odpowiedź na leczenie zbliżoną do tej obserwowanej w całej analizowanej populacji obserwowano w większości wyróżnionych podgrup, nawet wśród chorych o charakterystyce wskazującej na obecność zwiększonego ryzyka rozwoju choroby. Wyniki oceny w podgrupach podsumowano również na wykresach poniżej.

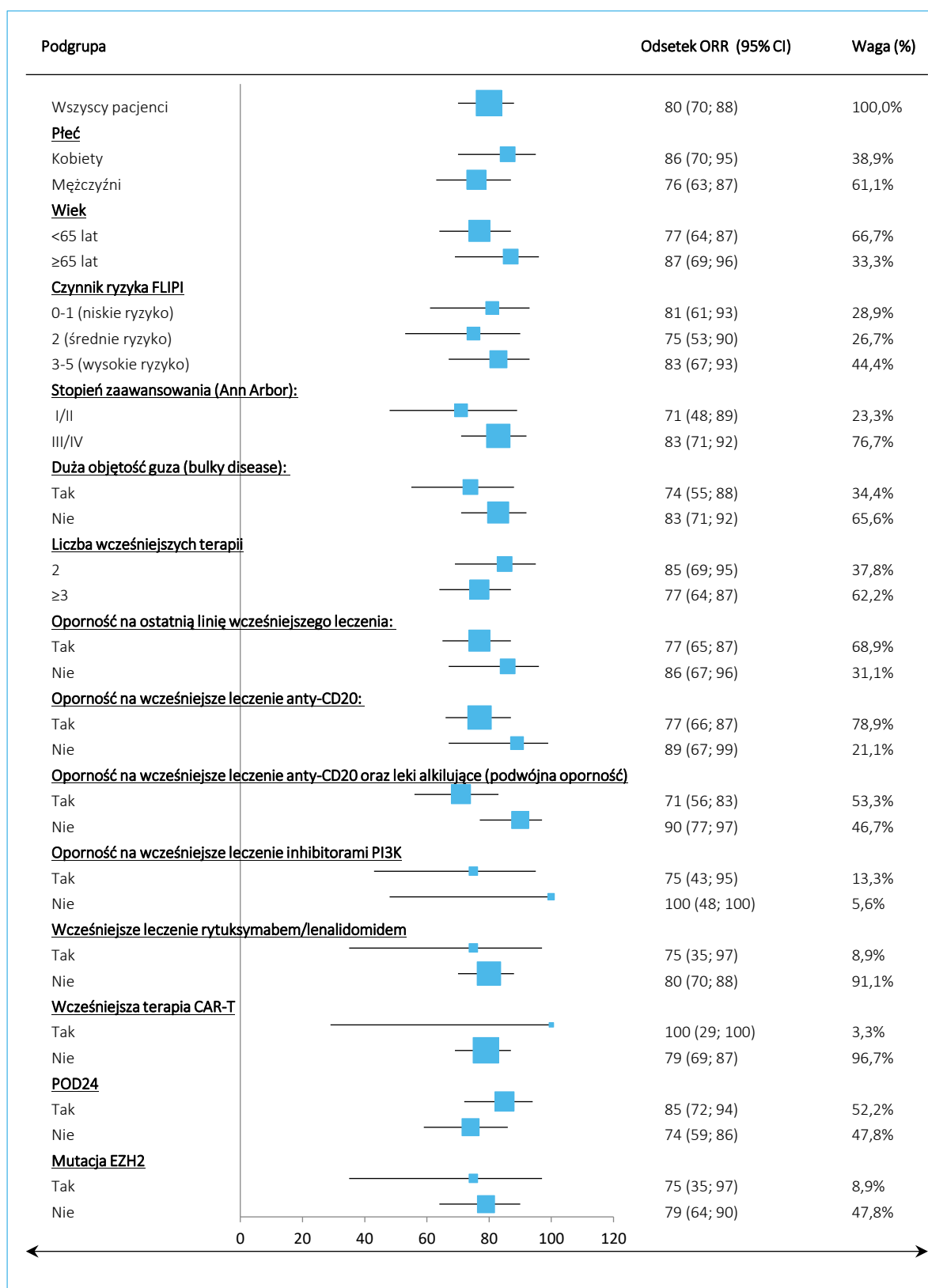
Wykres 2. Ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, według niezależnej komisji) w wybranych podgrupach chorych badania GO29781, publikacja Budde 2022.



Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wykres 3. Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, według niezależnej komisji) w wybranych podgrupach chorych badania GO29781, publikacja Budde 2022.



Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

W doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022* przedstawiono uaktualnione wyniki oceny odpowiedzi na leczenie (w ocenie badaczy), z odcięciem danych 20 maja 2022 roku, po okresie obserwacji o medianie 26,7 (zakres: 2,0; 36,2) miesięcy – wyniki te zestawiono z odpowiedzią po ostatnio stosowanej linii leczenia. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienie *Bartlett 2022*.

Odpowiedź na leczenie	MOS (N = 90)	Ostatnia stosowana wcześniej linia leczenia (N = 90)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)	70 (77,8%) 95% CI: 67,8%; 85,9%	50* (55,6%) 95% CI: 44,7%; 66,0%
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), n (%)	54 (60,0%) 95% CI: 49,1%; 70,2%	32* (35,6%) 95% CI: 25,7%; 46,4%

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W dłuższym okresie obserwacji liczby pacjentów uzyskujących określoną odpowiedź na leczenie pozostały takie same w porównaniu z publikacją *Budde 2022* (77,8% odpowiedź obiektywna, 60,0% odpowiedź całkowita). W porównaniu z wynikami **ostatniej poprzedzającej linii leczenia** odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w przypadku mosunetuzumabu był wyraźnie wyższy – ORR: 77,8% vs 55,6%, CR: 60,0% vs 35,6%.

W doniesieniu *Sehn 2023* przedstawiono dane odnośnie odpowiedzi na leczenie z jeszcze dłuższego okresu obserwacji – o medianie 28,6 miesięcy (odcięcie danych 8 lipca 2022). Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w tym okresie były takie same jak te raportowane już w publikacji *Budde 2022* oraz doniesieniu *Bartlett 2022*, ale autorzy dodatkowo przedstawili liczbę oraz odsetek chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na końcu okresu leczenia (a nie kiedykolwiek w okresie leczenia, jak poprzednio raportowane) – ogółem, takich pacjentów było 49 (54%): spośród 54 chorych uzyskujących kiedykolwiek całkowitą odpowiedź na leczenie, u 1 chorego z CR nastąpiła progresja w cyklu 8, natomiast u 4 chorych stwierdzenie CR nastąpiło po zakończeniu leczenia, z uwagi na opóźnienie wyników potwierdzających odpowiedź w badaniu szpiku kostnego. Autorzy doniesienia podali również, że spośród 54 chorych z ogólnie uzyskaną CR, 33 (61,1%) uzyskało taką odpowiedź przed pierwszą obowiązkową oceną nowotworu po 3 ($\pm 0,5$) miesiącach (wczesna CR), natomiast 21 (38,9%) uzyskało taką odpowiedź już po ocenie w 3 miesiącu (późna CR), włączając 5 chorych z początkową progresją, którzy uzyskali CR po >8 cyklach leczenia. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy wyjściową całkowitą metaboliczną objętością guza (TMTV, ang. *total metabolic tumor volume*), a ogólną odpowiedzią na leczenie.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

5.4.4 Czas trwania odpowiedzi

Autorzy badania GO29781 rozpatrywali również czas trwania odpowiedzi na leczenie wśród wszystkich pacjentów oraz wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią, który zdefiniowano jako czas od początkowego uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi do zdarzenia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowo, oceniano również czas trwania całkowitej odpowiedzi, który został zdefiniowany jako czas od początkowego uzyskania całkowitej odpowiedzi do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przedstawiono również wyniki estymacji 12 miesięcznego oraz 18 miesięcznego przeżycia bez utraty odpowiedzi na leczenie (metoda Kaplan-Meiera). Wyniki uzyskane w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie, badanie GO29781.

Oceniany parametr	Odciecie danych 27 sierpnia 2021 (Budde 2022)		Odciecie danych: 3 stycznia 2022 (GBA 2022), ocena niezależnej komisji (N = 90)
	Ocena niezależnej komisji (N = 90)	Ocena badaczy (N = 90)	
Czas trwania odpowiedzi			
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	29/72 (40,0%)	27/70 (39,0%)	29/72 (40,0%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	22,8 (9,7; NO)	22,8 (18,7; NO)	22,8 (13,7; NO)
12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi na leczenie (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	61,8% (50,0%; 73,7%)	64,8% (53,1%; 76,5%)	-
18-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi na leczenie (<i>event-free rate</i>), % (95% CI) [^]	56,9% (44,1%; 69,6%)	62,5% (50,4%; 74,7%)	-
Czas trwania odpowiedzi wśród chorych z całkowitą odpowiedzią			
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	16/54 (30,0%)	12/54 (22,0%)	-
Mediana (95% CI) [miesiące]	22,8 (18,7; NO)	22,8 (19,9; NO)	-
12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi na leczenie (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	76,4% (64,6%; 88,1%)	84,3% (74,3%; 94,3%)	-
18-miesięczna częstość braku zdarzenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	70,2% (56,7%; 83,8%)	81,3% (70,0%; 92,5%)	-
Czas trwania całkowitej odpowiedzi wśród chorych z całkowitą odpowiedzią			
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	16/54 (30,0%)	12/54 (22,0%)	16/54 (30,0%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	NO (14,6; NO)	NO (17,8; NO)	NO (18,7; NO)
12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi całkowitej (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	71,4% (57,9%; 84,9%)	80,4% (68,8%; 92,0%)	73,65% (61,25%; 86,05%)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Oceniany parametr	Odcięcie danych 27 sierpnia 2021 (<i>Budde 2022</i>)		Odcięcie danych: 3 stycznia 2022 (<i>GBA 2022</i>), ocena niezależnej komisji (N = 90)
	Ocena niezależnej komisji (N = 90)	Ocena badaczy (N = 90)	
18-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi całkowitej (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	63,7% (48,0%; 79,4%)	66,6% (45,5%; 87,8%)	67,63% (53,71%; 81,55%)
24-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi całkowitej (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	-	-	62,43% (46,27%; 78,58%)

[^] w doniesieniu *Matasar 2022* podano również 18-miesięczną częstość braku zdarzenia utraty odpowiedzi w podziale na podgrupy wiekowe pacjentów – częstość ta wyniosła 54% (95% CI: 31%; 76%) wśród chorych w wieku ≥ 65 lat oraz 59% (95% CI: 43%; 74%) u chorych w wieku < 65 lat.

W okresie obserwacji raportowanym w publikacji *Budde 2022*, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w całej ocenianej populacji w ocenie niezależnej komisji wynosiła 22,8 (95% CI: 9,7; NO), wartości raportowane w ocenie badaczy były bardzo zbliżone. 12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi na leczenie wyniosło 62%, a 18-miesięczne – 60%. Wśród chorych z całkowitą odpowiedzią mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 22,8 miesiąca (95% CI: 18,7; NO), 12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi wyniosło 76%, a 18-miesięczne – 70%, natomiast przeżycie bez utraty całkowitej odpowiedzi wyniosło odpowiednio 71% i 64%.

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie 3 stycznia 2022 roku) mediana czasu trwania odpowiedzi była zbliżona i wynosiła 22,8 miesięcy (95% CI: 13,7; NO), a 24-miesięczne przeżycie wśród chorych z całkowitą odpowiedzią bez utraty odpowiedzi całkowitej wyniosło 62%.

Informacje odnośnie oceny czasu trwania odpowiedzi odnaleziono również w doniesieniach konferencyjnych *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, prezentujących wyniki z dłuższych okresów obserwacji, o medianach odpowiednio 26,7 oraz 28,6 miesięcy. W doniesieniu *Bartlett 2022* wyniki z dłuższego okresu obserwacji porównano z wynikami na ostatniej stosowanej wcześniej linii leczenia, natomiast w doniesieniu *Sehn 2023* skupiono się na wynikach w podgrupie chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź na końcu okresu leczenia. Wyniki raportowane w obu doniesieniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienia *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*.

Odpowiedź na leczenie	MOS (N = 90)	Ostatnia stosowana wcześniej linia leczenia (N = 90)
Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]	NO (22,8; NO)	11,8 (10,3; 16,9)
24-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	60,8% (46,8%; 74,2%)	28,6% (16,0%; 41,3%)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Odpowiedź na leczenie	MOS (N = 90)	Ostatnia stosowana wcześniej linia leczenia (N = 90)
Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	15,1 (11,2; 26,3)
24-miesięczne przeżycie bez utraty całkowitej odpowiedzi (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	79,5% (66,7%; 92,2%)	34,4% (17,9%; 50,8%)
Podgrupa chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu leczenia (n = 49): mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi (95% CI) [miesiące] (doniesienie <i>Sehn 2023</i>)	NO (23; NO)	-
Podgrupa chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu leczenia (n = 49): 24-miesięczne przeżycie bez utraty całkowitej odpowiedzi (<i>event-free rate</i>), % (95% CI) (doniesienie <i>Sehn</i> <i>2023</i>)	65% (39%; 90%)	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W doniesieniu *Bartlett 2022* dla porównania podano wyniki **ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, gdzie mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła tylko 11,8 miesiący, czasu trwania całkowitej odpowiedzi – 15,1 miesiący. Wyraźne różnice obserwowano także porównując mosunetuzumab z poprzedzającą linią w 24-miesięcznym przeżyciu bez utraty odpowiedzi – 60,8% (95% CI: 46,8%; 74,2%) versus 28,6% (95% CI: 16,0%; 41,3%) oraz w 24-miesięcznym przeżyciu bez utraty odpowiedzi całkowitej – 79,5% (95% CI: 66,7%; 92,2%) versus 34,4% (95% CI: 17,9%; 50,8%).

W doniesieniu *Sehn 2023* podano, że mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wśród 49 chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu okresu leczenia nie została osiągnięta: NO (95% CI: 23; NO) miesiące, natomiast 24-miesięczne przeżycie bez utraty tej odpowiedzi wynosiło 65% (95% CI: 39%; 90%). Mediany czasu trwania odpowiedzi nie zostały osiągnięte w podgrupach chorych z wczesną całkowitą odpowiedzią (przed oceną w 3 miesiącu) lub późną całkowitą odpowiedzią (po 3 miesiącu). Wśród pacjentów z częściową odpowiedzią (n = 16), mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 4 (95% CI: 3; 7) miesiące.

5.4.5 Czas do kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego

Czas do kolejnej linii leczenia (TTNT, ang. *time to next treatment*) definiowano jako czas od zakończenia terapii mosunetuzumabem do rozpoczęcia nowej terapii ukierunkowanej na leczenie chłoniaka lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Tabela 19. Ocena czasu do kolejnej linii leczenia, badanie GO29781.

Odpowiedź na leczenie	N = 90
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	33 (37,0%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	NO (16,2; NO)
12-miesięczne przeżycie bez kolejnej linii leczenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	68,1% (58,3%; 77,9%)
18-miesięczne przeżycie bez kolejnej linii leczenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	61,0% (50,0%; 72,0%)

Ogółem, odnotowano 33 (37,0%) pacjentów z zdefiniowanym zdarzeniem (kolejna linia leczenia lub zgon), a mediana czasu do wystąpienia kolejnej linii leczenia nie została osiągnięta: NO (95% CI: 16,2; NO). Skumulowane prawdopodobieństwo pozostania bez kolejnej linii leczenia lub zgonu (oszacowane metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 68,1% po 12, oraz 61,0% po 18 miesiącach.

W doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022* przedstawiono wyniki oceny opisywanego punktu końcowego w dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 20 maja 2022 roku, po okresie obserwacji o medianie 26,7 [zakres: 2,0; 36,2] miesięcy) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki oceny czasu do kolejnej linii leczenia (TTNT) w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienie *Bartlett 2022*.

Odpowiedź na leczenie	MOS (N = 90)	Ostatnia stosowana wcześniej linia leczenia (N = 90)
Mediana czasu do kolejnej terapii (95% CI) [miesiące]	NO (18,0; NO)	16,8 (14,4; 20,4)
24-miesięczne przeżycie bez kolejnej linii leczenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	55,3% (44,6%; 66,1%)	33,3% (23,6%; 43,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W dłuższym okresie obserwacji mediana czasu do kolejnej terapii nie została osiągnięta (95% CI: 18,0; NO miesięcy), natomiast 24-miesięczna częstość pozostawania bez konieczności wprowadzenia kolejnej linii leczenia wynosiła 55,3% (95% CI: 44,6%; 66,1%). Czas do kolejnej linii leczenia był więc wyraźnie dłuższy w przypadku mosunetuzumabu w porównaniu do ostatnio stosowanej linii leczenia, gdzie mediana czasu do kolejnej terapii została osiągnięta i wynosiła 16,8 (95% CI: 14,4; 20,4) miesięcy, natomiast 24-miesięczne przeżycie bez ocenianych zdarzeń było 3-krotnie niższe i wyniosło 33,3% (95% CI; 23,6%; 43,1%).

5.4.6 Ocena jakości życia (punkty końcowe raportowane przez pacjenta, PROs)

Informacje odnośnie oceny punktów końcowych raportowanych przez pacjenta, które w zasadzie oceniały jakość życia chorego, odnaleziono w dokumencie *GBA 2022*, gdzie przedstawiono wyniki z odcięciem danych 3 stycznia 2022 roku. W ocenie jakości życia pacjentów wykorzystano trzy kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, EQ-5D oraz FACT-Lym. Uzyskane wyniki podsumowano w rozdziałach poniżej.

5.4.6.1 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

5.4.6.1.1 Zmiana wyniku kwestionariusza

W tabeli poniżej podsumowano średnie wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) wyjściowo oraz na końcu leczenia (planowe zakończenie lub przerwanie), a także zmianę wyniku oceny od wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne podskale, klasyfikowane w ramach oceny objawów oraz oceny funkcjonowania – wyższy wynik w ramach oceny objawów choroby oznaczał pogorszenie jakości życia pacjenta, natomiast w ocenie funkcjonowania – poprawę jakości życia. Szczegółowe informacje odnośnie kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 21. Wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu *GO29781* (dokument *GBA 2022*)

Oceniany element	Średnia (SD) wartość wyjściowa	Średnia (SD) wartość na końcu leczenia ^A	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)
Ocena objawów			
Utrata apetytu	1,22 (0,56) N = 85	1,36 (0,66) N = 70	0,147 (0,081) N = 68
Zaparcia	1,37 (0,72) N = 84	1,26 (0,56) N = 70	-0,104 (0,063) N = 67
Biegunka	1,25 (0,53) N = 84	1,34 (0,63) N = 70	0,060 (0,076) N = 67
Duszności	1,66 (0,93) N = 83	1,44 (0,77) N = 70	-0,212 (0,094) N = 66
Zmęczenie	30,59 (24,62) N = 85	29,52 (26,54) N = 70	-1,144 (3,005) N = 68
Nudności/wymioty	3,33 (8,83) N = 85	4,76 (9,89) N = 70	0,735 (1,187) N = 68
Ból	16,86 (23,50)	15,00 (23,08)	-1,716 (2,612)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Oceniany element	Średnia (SD) wartość wyjściowa N = 85	Średnia (SD) wartość na końcu leczenia [^] N = 70	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE) N = 68
Bezsenność	1,89 (1,01) N = 85	1,72 (0,89) N = 69	-0,134 (0,097) N = 67
Ocena funkcjonowania			
Ogólny stan zdrowia (GHS)	67,25 (27,28) N = 72	71,20 (26,31) N = 57	3,546 (3,315) N = 47
Funkcjonowanie poznawcze	86,55 (15,93) N = 83	84,52 (19,52) N = 70	-1,515 (2,010) N = 66
Funkcjonowanie emocjonalne	79,82 (19,13) N = 81	81,67 (22,14) N = 70	1,641 (2,380) N = 66
Funkcjonowanie fizyczne	83,78 (20,41) N = 85	83,52 (20,98) N = 70	-0,270 (2,116) N = 68
Pełnienie ról	79,22 (29,42) N = 85	79,76 (25,04) N = 70	0,490 (2,739) N = 68
Funkcjonowanie społeczne	77,71 (27,08) N = 83	80,0 (27,16) N = 70	2,778 (2,872) N = 66

[^] moment planowego zakończenia leczenia lub jego przerwania.

W ramach oceny jakości życia w zależności od objawów choroby, obserwowano liczbą poprawę (zmniejszenie wyniku) w zakresie takich objawów jak zaparcia (zmiana -0,104 [SE: 0,063]), duszności (zmiana -0,212 [SE: 0,094]), zmęczenie (zmiana -1,1444 [SE: 3,005]) oraz ból (zmiana -1,716 [SE: 2,612]) i bezsenność (zmiana -0,134 [SE: 0,097]). W pozostałych kategoriach (utrata apetytu, biegunka, nudności/wymioty) obserwowano liczbowe pogorszenie. Nie przedstawiono statystycznej oceny istotności obserwowanych zmian.

W ramach oceny funkcjonowania pacjentów, obserwowano liczbą poprawę w większości ocenianych podskal, w tym w ocenie ogólnego stanu zdrowia: zmiana 3,546 (SE: 3,315). Poprawę obserwowano również w zakresie funkcjonowania emocjonalnego (zmiana 1,641 [SE: 2,380]), pełnienia ról (zmiana 0,490 [SE: 2,739]) oraz funkcjonowania społecznego (zmiana 2,778 [SE: 2,872]). W ramach oceny funkcjonowania poznawczego oraz funkcjonowania fizycznego obserwowano niewielkie pogorszenie, wyrażone liczbą zmniejszeniem wyniku. W analizie nie przedstawiono istotności statystycznej obserwowanych zmian.

5.4.6.1.2 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku

W dokumencie *GBA 2022* przedstawiono informacje odnośnie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Klinicznie istotne pogorszenie rozpatrywano w oparciu o dwa progi: pogorszenie o przynajmniej 10 punktów, oraz pogorszenie o przynajmniej 15 punktów. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena czasu do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30, badanie *GO29781* (dokument *GBA 2022*).

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Ocena objawów, czas do pogorszenia o ≥ 10 punktów			
Utrata apetytu	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zaparcia	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Biegunka	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Duszności	80	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zmęczenie	82	57 (69,5%)	1,0 (0,8; 3,5)
Nudności/wymioty	82	23 (28,0%)	NO (11,1; NO)
Ból	82	42 (51,2%)	6,4 (2,2; NO)
Bezsennaść	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Ocena objawów, czas do pogorszenia o ≥ 15 punktów			
Utrata apetytu	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zaparcia	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Biegunka	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Duszności	80	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zmęczenie	82	36 (43,9%)	9,1 (3,3; NO)
Nudności/wymioty	82	23 (28,0%)	NO (11,1; NO)
Ból	82	42 (51,2%)	6,4 (2,2; NO)
Bezsennaść	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Ocena funkcjonowania, czas do pogorszenia o ≥ 10 punktów			
Ogólny stan zdrowia (GHS)	68	31 (45,6%)	NO (3,5; NO)
Funkcjonowanie poznawcze	80	43 (53,8%)	5,1 (2,1; NO)
Funkcjonowanie emocjonalne	80	27 (33,8%)	12,0 (6,4; NO)
Funkcjonowanie fizyczne	82	36 (43,9%)	7,7 (5,6; NO)
Pełnienie ról	82	48 (58,5%)	3,5 (1,0; 5,7)
Funkcjonowanie społeczne	80	42 (52,5%)	5,6 (1,0; NO)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Ocena funkcjonowania, czas do pogorszenia o ≥ 15 punktów			
Ogólny stan zdrowia (GHS)	68	31 (45,6%)	NO (3,5; NO)
Funkcjonowanie poznawcze	80	43 (53,8%)	5,1 (2,1; NO)
Funkcjonowanie emocjonalne	80	27 (33,8%)	12,0 (6,4; NO)
Funkcjonowanie fizyczne	82	21 (25,6%)	NO (8,3; NO)
Pełnienie ról	82	48 (58,5%)	3,5 (1,0; 5,7)
Funkcjonowanie społeczne	80	42 (52,5%)	5,6 (1,0; NO)

W większości podskal oceniających objawy choroby mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia nie zostały osiągnięte i nie obserwowano żadnych zdarzeń klinicznie istotnego pogorszenia – jedyne obserwowane wartości dotyczyły objawów zmęczenia, nudności/wymiotów oraz bólu, niezależnie od przyjętego progu klinicznej istotności. W szczególności, przy progu klinicznie istotnej zmiany o przynajmniej 15 punktów, klinicznie istotne pogorszenie objawu zmęczenia obserwowano u 36 (43,9%) chorych, natomiast mediana czasu do wystąpienia takiego pogorszenia zmęczenia wynosiła 9,1 (95% CI: 3,3; NO) miesięcy. Klinicznie istotne pogorszenie objawu nudności/wymiotów stwierdzono u 23 (28,0%) chorych, przy czym mediana czasu do takiego zdarzenia nie została osiągnięta: NO (95% CI: 11,1; NO). Klinicznie istotne pogorszenie objawu bólu stwierdzono u 42 (51,2%) chorych, a mediana czasu do takiego zdarzenia wynosiła 6,4 (95% CI: 2,2; NO) miesięcy.

W przypadku podskal oceniających funkcjonowanie pacjenta udało się wyznaczyć mediany czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w większości przypadków i wynosiły one od 3,5 do 12 miesięcy. Mediana klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w związku z ogólnym stanem zdrowia nie została jednak osiągnięta, zarówno gdy próg pogorszenia zdefiniowano jako pogorszenie wyniku o przynajmniej 10 punktów, jak i gdy próg zdefiniowano przez pogorszenie o przynajmniej 15 punktów: w obu przypadkach odnotowano 31 (45,6%) chorych ze zdarzeniem, a mediana wynosiła NO (95% CI: 3,5; NO) miesięcy.

5.4.6.2 Kwestionariusz EQ-5D

5.4.6.2.1 Zmiana wyniku kwestionariusza

W tabeli poniżej przedstawiono wynik oceny skali VAS kwestionariusza EQ-5D – wyższy wynik oznaczał poprawę jakości życia (szczegóły odnośnie kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy).

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Tabela 23. Wyniki oceny jakości życia według skali EQ-5D VAS w badaniu GO29781 (dokument GBA 2022).

Oceniany element	Średnia (SD) wartość wyjściowa	Średnia (SD) wartość na końcu leczenia [^]	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)
EQ-5D VAS	73,41 (20,09) N = 81	78,34 (16,74) N = 68	4,169 (1,970) N = 65

[^] moment planowego zakończenia leczenia lub jego przerwania.

W trakcie leczenia mosunetuzumabem obserwowano poprawę jakości życia według skali EQ-5D VAS – zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza wynosiła 4,169 (SE: 1,970) punktów, nie oceniano jednak statystycznej istotności tej zmiany.

5.4.6.2.2 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku

W dokumencie GBA 2022 przedstawiono dane odnośnie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D. Klinicznie istotne pogorszenie zdefiniowano w oparciu o dwa progi: pogorszenie o przynajmniej 10 punktów oraz pogorszenie o przynajmniej 15 punktów. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia oceny jakości życia według skali EQ-5D VAS w badaniu GO29781 (dokument GBA 2022).

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Czas do pogorszenia EQ-5D VAS o ≥ 10 punktów	78	39 (50,0%)	4,9 (2,3; NO)
Czas do pogorszenia EQ-5D VAS o ≥ 15 punktów	78	25 (32,1%)	NO (11,3; NO)

Zdarzenia pogorszenia wyniku EQ-5D o przynajmniej 10 punktów doświadczyła połowa pacjentów otrzymujących mosunetuzumab i biorących udział w ocenie jakości życia (n = 39/78, 50,0%), a mediana czasu do pogorszenia EQ-5D wyniosła 4,9 (95% CI: 2,3; NO). Z kolei, 25/78 (32,1%) chorych doświadczyło pogorszenia wyniku EQ-5D o przynajmniej 15 punktów – wśród nich, mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według skali EQ-5D nie została osiągnięta: NO (95% CI: 11,3; NO).

5.4.6.3 Kwestionariusz FACT-Lym

5.4.6.3.1 Zmiana wyniku kwestionariusza

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*) wyjściowo oraz na końcu leczenia, a

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

także informacje odnośnie średniej zmiany wyniku oceny. Wyższy wynik oznaczał poprawę jakości życia – szczegóły odnośnie kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 25. Wyniki oceny jakości życia według skali FACT-Lym w badaniu GO29781.

Oceniany element	Średnia (SD) wartość wyjściowa	Średnia (SD) wartość na końcu leczenia [^]	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)
FACT-Lym ogólny wynik	47,10 (8,93) N = 84	50,02 (8,28) N = 70	1,846 (0,934) N = 67

[^] moment planowego zakończenia leczenia lub jego przerwania.

W trakcie leczenia mosunetuzumabem obserwowano poprawę jakości życia – zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza FACT-Lym wynosiła 1,846 (SE: 0,934), nie oceniano jednak istotności statystycznej tej zmiany.

5.4.6.3.2 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku oceny jakości życia w skali FACT-Lym. Wyróżniono dwa progi klinicznie istotnego pogorszenia – pogorszenie wyniku o przynajmniej 3 punkty, oraz pogorszenie o przynajmniej 9 punktów.

Tabela 26. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia oceny jakości życia według skali FACT-Lym w badaniu GO29781 (dokument GBA 2022).

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Czas do pogorszenia wyniku FACT-Lym o 3 punkty	81	39 (48,1%)	6,6 (3,3; NO)
Czas do pogorszenia wyniku FACT-Lym o 9 punktów	81	14 (17,3%)	NO (NO; NO)

Niemal połowa pacjentów doświadczyła pogorszenia wyniku FACT-Lym o przynajmniej 3 punkty – takie pogorszenie odnotowano u 39/81 (48,1%) chorych, a mediana czasu do wystąpienia takiego pogorszenia wynosiła 6,6 (95% CI: 3,3; NO) miesięcy. W przypadku gdy klinicznie istotne pogorszenie wyniku FACT-Lym zdefiniowano jako pogorszenie o przynajmniej 9 punktów, zdarzenie to było stwierdzane u 14/81 (17,3%) chorych, a mediana czasu do wystąpienia takiego zdarzenia nie była osiągnięta.

5.5 Skuteczność kliniczna – porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opublikowanych badań z randomizacją, które bezpośrednio porównywałyby mosunetuzumab z leczeniem kontrolnym w ramach terapii 3 lub późniejszych linii opornego lub nawrotowego chłoniaka grudkowego. Niemniej jednak, w przeglądzie doniesień konferencyjnych odnaleziono abstrakt *McGough 2022*, w którym autorzy przedstawili wyniki porównania terapii mosunetuzumabem w badaniu *GO29781* z zewnętrzną grupą kontrolną obejmującą terapie stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii), wykonane po dopasowaniu kohorty otrzymującej leczenie w ramach rzeczywistej praktyki do kohorty ocenianej przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*.

W celu utworzenia kohorty otrzymującej leczenie stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, autorzy doniesienia *McGough 2022* posłużyli się rekordami pacjentów uwzględnionych w dużej bazie danych pacjentów z USA, prowadzonej przez firmę Flatiron Health. Z bazy tej wybrano wstępnie rekordy pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego od stycznia 2011 roku, otrzymujących standardowe leczenie stosowane w USA w 3 lub kolejnej linii leczenia opisywanego schorzenia, następnie wyselekcjonowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania *GO29781* – dane dla tych pacjentów cenzorowano w sposób pozwalający na ocenę w okresie obserwacji nie późniejszym niż najdłuższy okres obserwacji odnotowany w badaniu. Wybraną w ten sposób kohortę dopasowano pod względem kluczowych czynników prognostycznych do kohorty badania *GO29781*, wykorzystując metodę *propensity score matching*. Czynniki branymi pod uwagę w procesie dopasowania były: wiek w momencie rozpoczęcia ocenianej terapii, status progresji choroby w ostatnich 24 miesiącach (progresja lub jej brak), status podwójnej oporności na leczenie (tzn. oporność zarówno na wcześniejsze leczenie anty-CD20, jak i leczenie alkilujące), oporność na ostatnią wcześniejszą linię leczenia, liczba wcześniejszych terapii systemowych, oraz czas pomiędzy diagnozą chłoniaka grudkowego a momentem rozpoczęcia ocenianej terapii – przy czym ten ostatni czynnik został usunięty post-hoc z dopasowania (według autorów, celem poprawy zbalansowania pozostałych czynników i uniknięcia ekstremalnych wag przypisywanych do pacjentów w dopasowywanej kohorcie) i był jedynie wykorzystywany w modelach oszacowania analizowanych punktów końcowych. Ostatnia nadająca się linia leczenia z kompletem danych dla wszystkich czynników prognostycznych i dostępnością wyników klinicznych została wybrana jako informacja wskaźnikowa dla danego pacjenta w analizie podstawowej.

Głównym punktem końcowym analizy była ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast dodatkowymi ocenianymi punktami końcowymi były: uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz (jako punkt eksploracyjny) czas do następnej linii leczenia (TTNT).

Autorzy wykonali także analizy wrażliwości uwzględniające bardziej restrykcyjne kryteria odnośnie kohorty z badania *GO29781*, używając jako linii wskaźnikowej nie ostatniej nadającej się, ale pierwszej, oraz ograniczając kohortę RWD do pacjentów leczonych chemioimmunoterapią anty-CD20. Analizy wrażliwości potwierdziły prezentowane wyniki.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki pacjentów wykorzystane w dopasowaniu, a także terapie jakie otrzymywali pacjenci w poszczególnych kohortach, u chorych otrzymujących mosunetuzumab oraz u chorych z kohorty kontrolnej (kohorta otrzymująca leczenie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, określana jako RWD – *real world data*) przed i po dopasowaniu.

Tabela 27. Wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz terapie stosowane w porównywanych kohortach pacjentów, doniesienie *McGough 2022*.

Oceniany parametr	MOS, N = 90	RWD przed dopasowaniem, N = 158 [^]	RWD po dopasowaniu, N = 88 [^]	SMD przed dopasowaniem	SMD po dopasowaniu
Czynniki wykorzystane w dopasowaniu <i>propensity score matching</i>					
Wiek w momencie rozpoczęcia ocenianego leczenia; mediana (IQR) [lata]	60 (53; 66)	68 (57; 75)	59 (53; 69)	0,44	0,01
Progresja w trakcie ostatnich 24 miesięcy, n (%)	47 (52%)	74 (47%)	42 (48%)	0,11	0,08
Oporność na ostatnią stosowaną linię leczenia, n (%)	62 (69%)	102 (65%)	59 (67%)	0,09	0,04
Podwójna oporność na leczenie*, n (%)	48 (53%)	121 (77%)	48 (55%)	0,50	0,03
Liczba wcześniejszych linii leczenia: 2, n (%)	34 (38%)	111 (70%)	33 (37%)		
Liczba wcześniejszych linii leczenia: 3, n (%)	28 (31%)	34 (22%)	30 (34%)	0,75	0,07
Liczba wcześniejszych linii leczenia: 4+, n (%)	28 (31%)	13 (8,2%)	25 (29%)		

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Oceniany parametr	MOS, N = 90	RWD przed dopasowaniem, N = 158 [^]	RWD po dopasowaniu, N = 88 [^]	SMD przed dopasowaniem	SMD po dopasowaniu
Czynniki nie wykorzystywane w dopasowaniu <i>propensity score matching</i>					
Czas od diagnozy chłoniaka grudkowego do rozpoczęcia terapii, mediana (IQR) [miesiące]	81 (51; 129)	44 (22; 64)	40 (19; 76)	-	-
Stosowany schemat leczenia					
Anty-CD20 + chemioterapia ^{^^}	0 (0%)	58 (37%)	38 (43%)	-	-
Anty-CD20 + lenalidomid	0 (0%)	26 (16%)	12 (14%)	-	-
Anty-CD20 w monoterapii	0 (0%)	23 (15%)	13 (15%)	-	-
Inhibitory PI3K	0 (0%)	26 (16%)	11 (12%)	-	-
Mosunetuzumab	90 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Inne ^{^^^, **}	0 (0%)	25 (16%)	14 (16%)	-	-

[^] w ocenie odpowiedzi uwzględniono 125 chorych (87 po dopasowaniu), dla których dostępne były dane pozwalające ocenić odpowiedź na leczenie;

^{^^} 1 otrzymał przeszczep komórek autologicznych w ramach terapii anty-CD20 + chemioterapia;

^{^^^} 1 otrzymał przeszczep komórek autologicznych w ramach terapii „Inne”;

* oporność zarówno na wcześniejsze leczenie anty-CD20, jak i leczenie alkilujące

** w kategorii „Inne” uwzględniono leczenie zawierające przynajmniej 1 składnik zalecany w leczeniu chłoniaka grudkowego przez organizację National Comprehensive Cancer.

MOS – mosunetuzumab, RWD – kohorta otrzymująca leczenie rzeczywistej praktyki klinicznej (*real world data*), SMD – standaryzowana różnica średnich (*standardized mean difference*).

Kohortę chorych otrzymujących mosunetuzumab stanowiło 90 pacjentów opisanych w publikacji *Budde 2022*, natomiast kohorta RWD obejmowała 158 chorych z możliwą oceną punktów końcowych typu czas do zdarzenia, w tym 125 z danymi pozwalającymi na ocenę odpowiedzi na leczenie – po dopasowaniu kohort liczebności te zmniejszyły się do odpowiednio 88 oraz 87 pacjentów.

Przed dopasowaniem, kohorta MOS miała bardziej intensywne wcześniejsze leczenie, w porównaniu z kohortą RWD (większy odsetek pacjentów z 4 lub więcej liniami leczenia: 31,0% vs 8,2%), charakteryzowała się również większym odsetkiem chorych z progresją w ciągu ostatnich 24 miesięcy: 52% vs 47%. Z kolei, większy odsetek pacjentów otrzymujących leczenie reprezentujące rzeczywistą praktykę kliniczną charakteryzował się podwójną opornością: 77% vs 53%. Po dopasowaniu charakterystyk udało się jednak poprawić zbalansowanie obu grup – standaryzowana różnica średnich nie przekraczała wartości 0,1.

W ramach kohorty z badania *GO29781*, wszyscy pacjenci otrzymywali mosunetuzumab w monoterapii, natomiast w kohorcie RWD pacjenci otrzymywali różnego rodzaju terapie. W grupie po dopasowaniu,

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

najczęściej stosowano schemat w postaci leku anti-CD20 wraz z chemioterapią (43% chorych), natomiast w dalszej kolejności pacjenci otrzymywali leki anti-CD20 w monoterapii (15% chorych) oraz w skojarzeniu z lenalidomidem (14%), a także inhibitory PI3K (12% chorych). Leczenie określane jako „Inne”, które obejmowało terapie rekomendowane przez *National Comprehensive Cancer Network*, otrzymywało 16% chorych.

Wyniki porównania mosunetuzumabu z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej po dopasowaniu analizowanych kohort, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki porównania mosunetuzumabu z leczeniem stosowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej, doniesienie *McGough 2022*.

Punkt końcowy	MOS, N = 90	RWD, N = 87 (efektywnie: 47)	Efekt (95% CI) MOS vs RWD
ORR	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 80% (72%; 88%)	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 75% (63%; 86%)	OR = 1,23 (0,52; 2,93)
CR	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 60% (50%; 70%)	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 33% (19%; 47%)	OR = 3,18 (1,41; 7,17)
PFS	Mediana (95% CI) [miesiące]: 17,9 (10,1; NO)	Mediana (95% CI) [miesiące]: 10,1 (6,54; 22,8)	HR = 0,82 (0,53; 1,27)
OS	Mediana (95% CI) [miesiące]: NO (NO; NO)	Mediana (95% CI) [miesiące]: NO (NO; NO)	HR = 0,43 (0,19; 0,94)
TTNT	Mediana (95% CI) [miesiące]: NO (16,2; NO)	Mediana (95% CI) [miesiące]: 19,4 (8,98; 22,6)	HR = 0,77 (0,47; 1,26)

W żadnej z ocenianych grup mediana OS nie została osiągnięta, oszacowany hazard względny wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu mosunetuzumabu w monoterapii w porównaniu do grupy kontrolnej: 0,43 (95% CI: 0,19; 0,94).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była wyższa wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab: 17,9 (95% CI: 10,1; NO) vs 10,1 (95% CI: 6,54; 22,8) miesięcy, ale różnice nie przekroczyły progu znaczenia statystycznego: HR = 0,82 (95% CI: 0,53; 1,27).

Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był wyższy wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab w porównaniu do zewnętrznej grupy kontrolnej: 80% (95% CI: 72%; 88%) vs 75% (95% CI: 63%; 86%), OR = 1,23 (95% CI: 0,52; 2,93), wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej. Natomiast całkowitą odpowiedź obserwowano blisko 2-krotnie częściej wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab i wynik był znamieny statystycznie: 60% (95% CI: 50%; 70%) vs 33% (95% CI: 19%; 47%): OR = 3,18 (95% CI: 1,41; 7,17).

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wśród pacjentów otrzymujących mosunetuzumab nie osiągnięto mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, podczas gdy w grupie otrzymującej leczenie kontrolne mediana ta została osiągnięta i wynosiła 19,4 (95% CI: 8,98; 22,6) miesięcy – różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, HR = 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26).

5.6 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny bezpieczeństwa, raportowane w badaniu GO29781, dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu, zarówno w całej populacji, jak również wśród chorych wyróżnionych pod względem wieku oraz wskaźnika obciążenia choroby (SPD – poniżej i powyżej mediany).

Tabela 29. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, badanie GO29781.

Zdarzenie niepożądane	Cała populacja N = 90	Wiek 18-65 lat N = 62	Wiek >65 lat N = 28	Wiek >70 lat N = 15	SPD <me- diany (3014 mm ²) N = 45	SPD ≥me- diany (3014 mm ²) N = 45
AEs ogółem	90 (100%)	62 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	45 (100%)	45 (100%)
AEs związane z leczeniem mosunetuzumabem	83 (92,2%)	58 (93,5%)	25 (89,3%)	13 (86,7%)	40 (88,9%)	43 (95,6%)
AEs 3-4 stopnia	63 (70,0%)	42 (67,7%)	21 (75,0%)	11 (73,3%)	35 (77,8%)	28 (62,2%)
AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem mosunetuzumabem	46 (51,1%)	31 (50,0%)	15 (53,6%)	4 (46,7%)	25 (55,6%)	21 (46,7%)
SAEs	42 (46,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
SAEs związane z leczeniem mosunetuzumabem	30 (33,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zgony w wyniku AEs	2 (2,2%)	1 (1,6%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgony w wyniku AEs związane z leczeniem mosunetuzumabem	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	4 (4,4%)	3 (4,8%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (8,9%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia związane z leczeniem mosunetuzumabem	2 (2,2%)	1 (1,6%)	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,4%)
AEs prowadzące do modyfikacji dawki	5 (5,6%)	3 (4,8%)	2 (7,1%)	0 (0%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)
AEs prowadzące do prowadzący do modyfikacji dawki związane z leczeniem mosunetuzumabem	5 (5,6%)	3 (4,8%)	2 (7,1%)	0 (0%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)

Ogółem odnotowano AEs związane z leczeniem mosunetuzumabem u 83 (92,2%) chorych, przy czym u około połowy tych pacjentów zdarzenia te obserwowano w 3-4 stopniu nasilenia – takie zdarzenia wystąpiły u 46 (51,1%) chorych. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, niezależnie od stopnia

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

nasilenia oraz związku ze stosowanym leczeniem zaobserwowano u każdego z 90 chorych. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano z kolei u 42 (46,7%) chorych, z czego związek ze stosowanym leczeniem stwierdzono u 30 (33,3%) pacjentów. Zgon odnotowano u 2 (2,2%) pacjentów, ale żaden nie został uznany za związany z prowadzonym leczeniem. Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 4 (4,4%) chorych, przy czym u 2 (2,2%) uznano je za związane ze stosowanym leczeniem. Konieczność modyfikacji dawki stosowanego leczenia wystąpiła z kolei u 5 (5,6%) chorych i u wszystkich zdarzenia te uznano za związane ze stosowanym leczeniem. Wyniki w rozpatrywanych podgrupach były podobne do wyniku w całej analizowanej populacji.

W tabeli poniżej przedstawiono z kolei wyniki oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w podziale na poszczególne stopnie ciężkości.

Tabela 30. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w badaniu GO29781.

Zdarzenie niepożądane	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4
Poszczególne zdarzenia niepożądane (N = 90)			
Zespół uwalniania cytokin	38 (42%)	1 (1%)	1 (1%)
Zmęczenie	33 (37%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból głowy	27 (30%)	1 (1%)	0 (0%)
Neutropenia lub zmniejszona liczba neutrofilii	2 (2%)	12 (13%)	12 (13%)
Gorączka	25 (28%)	1 (1%)	0 (0%)
Hipofosfatemia	9 (10%)	15 (17%)	0 (0%)
Świąd	19 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipokaliemia	15 (17%)	2 (2%)	0 (0%)
Kaszel	16 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
Zaparcia	16 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
Biegunka	15 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Nudności	15 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Wysypka	13 (14%)	1 (1%)	0 (0%)
Sucha skóra	14 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
Niedokrwistość	5 (6%)	7 (8%)	0 (0%)
Dreszcze	11 (12%)	1 (1%)	0 (0%)
Hipomagnezemia	11 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększona aktywność ALT	6 (7%)	4 (4%)	1 (1%)
Bezsenna	11 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból stawów	10 (11%)	0 (0%)	0 (0%)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Zdarzenie niepożądane	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4
Obrzęk obwodowy	10 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból brzucha	8 (9%)	1 (1%)	0 (0%)
Ból pleców	8 (9%)	1 (1%)	0 (0%)
Zawroty głowy	9 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Zakażenia układu moczowego	8 (9%)	1 (1%)	0 (0%)
Łuszczenie się skóry	9 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Trombocytopenia lub zmniejszona liczba płytek krwi	5 (6%)	0 (0%)	4 (4%)

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin u 40 (44%) chorych, zmęczenie u 33 (37%) chorych oraz ból głowy u 28 (31%) chorych. Z kolei, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w 3-4 stopniu nasilenia były neutropenia lub zmniejszona liczba neutrofilii u 24 (27%) chorych, hipofosfatemia u 15 (17%) chorych, hiperglikemia u 7 (8%) chorych oraz niedokrwistość u 7 (8%) chorych. Zaznaczyć należy, że zespół uwalniania cytokin występował głównie w 1 cyklu leczenia, a jego skutki były dobrze kontrolowane z uwagi na wprowadzone w tym cyklu stopniowe zwiększanie stosowanej dawki leczenia.

W doniesieniu konferencyjnym *Matasar 2022* przedstawiono dodatkowo informacje o bezpieczeństwie pacjentów w podziale na chorych w wieku <65 lat (n = 60) oraz 65 lat lub więcej (n = 30). W takich podgrupach, częstość występowania zdarzeń 3-4 stopnia nasilenia była podobna, odpowiednio 68% vs 73%. Odnotowano jednak mniejszą częstość SAEs (bez względu na stopień) u starszych pacjentów: 37% vs 52%. Po jednym pacjencie w obu tych podgrupach przerwało leczenie z uwagi na zdarzenia niepożądane związane z mosunetuzumabem. Zespół uwalniania cytokin występował rzadziej u pacjentów w wieku ≥65 lat, niż u młodszych pacjentów: 30% vs 52%, przy czym zdarzenia zespołu uwalniania cytokin w obu podgrupach miały najczęściej niski stopień nasilenia. Wśród pacjentów nie odnotowano przypadków afazji, napadów padaczkowych, encefalopatii lub obrzęku mózgu. Częstość występowania zakażeń klasyfikowanych jako SAEs była porównywalna w obu podgrupach: 17% vs 22%, pacjenci ≥65 lat vs <65 lat. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych względem wieku; doniesienie konferencyjne *Matasar 2022*.

Zdarzenie niepożądane	Wiek <65 lat N = 60	Wiek ≥65 lat N = 30
AEs 3-4 stopnia	41 (68%)	22 (73%)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Zdarzenie niepożądane	Wiek <65 lat N = 60	Wiek ≥65 lat N = 30
SAEs	31 (52%)	11 (37%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia związane z leczeniem mosunetuzumabem	1 (1,7%)	1 (3,3%)
Zespół uwalniania cytokin	31 (52%) Stopień 1: 17 (28%) Stopień 2: 13 (22%) Stopień 3-4: 1 (1,7%)	9 (30%) Stopień 1: 6 (20%) Stopień 2: 2 (7%) Stopień 3-4: 1 (3,3%)
Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia	13 (22%)	5 (17%)

W dłuższym okresie obserwacji (mediana 26,7 miesięcy), raportowanym w doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022*, obserwacje odnośnie profilu bezpieczeństwa mosunetuzumabu były podobne do tych przedstawionych w publikacji *Budde 2022*. Ogółem, w stosunku do poprzednio raportowanych danych, w dłuższej obserwacji nie stwierdzono nowych przypadków zdarzeń zespołu uwalniania cytokin, zgonów, ciężkich AEs oraz zdarzeń w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, nie obserwowano również przejawów przewlekłej toksyczności stosowanego leczenia. Częstość zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia była niska (4,4%), i nie obserwowano przypadków zgonu uznanych za związane z leczeniem. Zespół uwalniania cytokin wystąpił u 44,4% chorych, w większości przypadków ograniczony był do 1 cyklu leczenia (84,5% zdarzeń) i większość tych zdarzeń (97,2%) miała nasilenie 1/2 stopnia; wszystkie zdarzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin uległy poprawie. Nie obserwowano korelacji pomiędzy zdarzeniami zespołu uwalniania cytokin a odpowiedzią na leczenie: ORR wynosiła 77,5% oraz 78,0% u chorych odpowiednio z i bez zespołu uwalniania cytokin. W doniesieniu *Sehn 2023*, również prezentującym dane z dłuższego okresu obserwacji, odnośnie oceny bezpieczeństwa podano jedynie, że odnotowano zwiększoną częstość zespołu uwalniania cytokin w stopniu nasilenia ≥2 u chorych z obciążeniem choroby (wyrażonym przez metaboliczną objętością guza [TMTV, ang. *total metabolic tumor volume*]), n = 24, w porównaniu do tych, którzy nie mieli stwierdzonego takiego obciążenia (n = 58): 33% vs 14%.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lunsumio z dnia 20 kwietnia 2023 roku (*ChPL Lunsumio 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zidentyfikowano na podstawie wyników kluczowego badania klinicznego *GO29781* u pacjentów leczonych zalecaną dawką (n=218). U pacjentów występował chłoniak grudkowy (41,3%), chłoniak rozlany z dużych komórek B/przekształcony chłoniak grudkowy (40,4%), chłoniak z komórek płaszczka (11,5%), transformacja Richtera (6,4%) oraz inne zmiany histologiczne (0,5%). Mediana liczby otrzymanych cykli produktu leczniczego Lunsumio wynosiła 8 (zakres 1-17), 37% pacjentów otrzymało 8 cykli, 15% otrzymało więcej niż 8 cykli do 17 cykli.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były zespół uwalniania cytokin, neutropenia, gorączka, hipofosfatemia i ból głowy. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zespół uwalniania cytokin (CRS) (21% zgodnie z klasyfikacją ASTCT), gorączka (5%) oraz zapalenie płuc (3%). Dziewięciu spośród 218 pacjentów (4,1%) przerwało leczenie produktem leczniczym Lunsumio z powodu zdarzeń niepożądanych. Jedynym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia przez więcej niż jednego pacjenta był CRS (2 pacjentów [0,9%]).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 32. Działania niepożądane u chorych otrzymujących preparat Lunsumio (*ChPL Lunsumio 2023*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień	Zdarzenia w stopniu 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień	Zdarzenia w stopniu 3-4
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często	Często
Zakażenie dróg moczowych	Często	Często
Zapalenie płuc	Często	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Zaostrzenie objawów nowotworu	Często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia [^]	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość	Bardzo często	Często
Trombocytopenia ^{^^}	Bardzo często	Często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin ^{^^^}	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia	Bardzo często	Często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Bardzo rzadko
Zespół rozpadu guza	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	Bardzo często	Niezbyt często
Świąd	Bardzo często	Bardzo rzadko
Suchość skóry	Bardzo często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Dreszcze	Bardzo często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często

[^] Neutropenia, w tym neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii;

^{^^} Trombocytopenia, w tym trombocytopenia i zmniejszenie liczby płytek krwi;

^{^^^} Według Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

CRS (zgodnie z klasyfikacją ASTCT) jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 39% (86/218) pacjentów, przy czym stopnia 2. wystąpił u 14% pacjentów, stopnia 3. u 2,3% pacjentów i stopnia 4. u 0,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio. U jednego pacjenta ze zdarzeniem 4. Stopnia występował chłoniak grudkowy w fazie białaczkowej i u pacjenta tego jednocześnie wystąpił zespół rozpadu guza.

CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 15% pacjentów po podaniu dawki w dniu 1. cyklu 1.; u 5% pacjentów po podaniu dawki w dniu 8. cyklu 1.; u 33% pacjentów po podaniu dawki w dniu 15. Cyklu 1., u 5% pacjentów po podaniu dawki w cyklu 2. oraz u 1% pacjentów po podaniu dawki w cyklu 3. i kolejnych. Mediana czasu do wystąpienia objawów CRS od rozpoczęcia podawania leku w dniu 1. cyklu 1. wynosiła 5 godzin (zakres: 1-73 godziny), w dniu 8. cyklu 1. wynosiła 28 godzin (zakres: 5- 81 godzin), w dniu 15. cyklu 1. wynosiła 25 godzin (zakres: 0,1-391 godzin), a w dniu 1. cyklu 2. wynosiła 46 godzin (zakres: 12-82 godziny). Objawy CRS ustąpiły u wszystkich pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wynosiła 3 dni (zakres: 1-29 dni).

U 86 pacjentów, u których wystąpił CRS, najczęściej występującymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi CRS były gorączka (98%), dreszcze (36%), niedociśnienie (35%), tachykardia (24%), niedotlenienie (22%) oraz ból głowy (16%).

W celu opanowania objawów CRS tocilizumab i (lub) kortykosteroidy zastosowano u 16% pacjentów: 6% otrzymało sam tocilizumab, 6% otrzymało same kortykosteroidy, a 4% otrzymało zarówno tocilizumab, jak i kortykosteroidy. Spośród 10% pacjentów, którzy otrzymali tocilizumab (z lub bez kortykosteroidów), 86% otrzymało tylko jedną dawkę tocilizumabu, a w przypadku jednego zdarzenia CRS nie podano więcej niż dwóch dawek tocilizumabu. Spośród pacjentów, u których wystąpił CRS stopnia 2., 48% było leczonych objawowo bez kortykosteroidów lub tocilizumabu, 18% otrzymało sam tocilizumab, 21% otrzymało same kortykosteroidy, a 12% otrzymało zarówno kortykosteroidy, jak i tocilizumab. Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub stopnia 4. otrzymali tocilizumab, kortykosteroidy, leki wywołujące skurcz naczyń krwionośnych i (lub) suplementację tlenem. U trzech procent pacjentów po podaniu produktu leczniczego Lunsumio wystąpiło niedociśnienie i (lub) niedotlenienie bez gorączki; 2% pacjentów przy braku gorączki otrzymało tocilizumab i (lub) kortykosteroidy.

21% pacjentów było hospitalizowanych z powodu CRS, mediana czasu trwania hospitalizacji wynosiła 5 dni (zakres: 0-30 dni).

Neutropenia

Neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 28% pacjentów, w tym u 24% wystąpiły zdarzenia stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów neutropenii lub zmniejszenia liczby neutrofilii wynosiła 48 dni (zakres: 1-280 dni), z medianą czasu trwania wynoszącą 8 dni (zakres: 1- 314 dni). Spośród 60 pacjentów, u których wystąpiła neutropenia lub zmniejszenie liczby neutrofilii, 68% otrzymało leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF)

Ciężkie zakażenia

Ciężkie zakażenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 17% pacjentów. U 1,8% pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia jednocześnie z neutropenią stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia wynosiła 50 dni (zakres: 1-561 dni) z medianą czasu trwania wynoszącą 12 dni (zakres: 2-174 dni). Zdarzenia stopnia 5., w tym zapalenia płuc i posocznica, wystąpiły u 0,9% pacjentów.

Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. *tumour flare*)

Zaostrzenie objawów nowotworu (w tym wysięki opłucnowe i zapalenie guza) wystąpiły u 4% pacjentów, w tym u 1,8% zdarzenia stopnia 2. i u 2,3% zdarzenia stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 13 dni (zakres: 5-84 dni), a mediana czasu trwania wynosiła 10 dni (zakres: 1-77 dni).

Zespół rozpadu guza (TLS) TLS wystąpił u 0,9% pacjentów, jednocześnie z CRS. U jednego pacjenta z chłoniakiem grudkowym w fazie białaczkowej wystąpił TLS stopnia 4. Początek objawów TLS występował w dniach 2. i 24., natomiast objawy ustępowały odpowiednio w ciągu 4 i 6 dni.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2023).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 2/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Lunsumio były: zespół uwalniania cytokin, neutropenia, gorączka, niski poziom fosforanów we krwi oraz bóle głowy. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowane podczas terapii to najczęściej zespół uwalniania cytokin, gorączka oraz zapalenie płuc (EMA 2023). W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat dostępnych na stronie EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Lunsumio (PRAC 2023).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) działania niepożądane: zespół uwalniania cytokin, zmęczenie, wysypka, gorączka oraz ból głowy. Z kolei najczęściej raportowanymi ($\geq 10\%$) nieprawidłowościami laboratoryjnymi stopnia 3-4 były: zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszona zawartość fosforanów, wzrost stężenia glukozy, zmniejszona liczba neturofili, zwiększone stężenie kwasu moczowego, zmniejszenie ogólnej liczby białych ciałek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz

płytek krwi. W dokumencie wyróżniono zespół uwalniania cytokin jako potencjalne zdarzenie niepożądane wymagające szczególnej uwagi (tzw. „boxed warning”) (FDA 2023).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 23 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem mosunetuzumabu (produkt Lunsumio) (stan na 4 września 2023 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia układu immunologicznego (n = 12; 42,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 8; 28,6%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 5; 17,9%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 5; 17,9%), zaburzenia serca oraz nowotwory (po n = 3 przypadków; 10,7%) (*EudraVigilance 2023*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem (tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 275 działaniach niepożądanych u 160 chorych stosujących produkt Lunsumio (mosunetuzumab) (stan na 3 września 2023 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia układu immunologicznego (n = 48; 17,5% wszystkich zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 39; 14,2% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 37; 13,5% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 23; 8,4% wszystkich zdarzeń), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 21; 7,6% wszystkich zdarzeń), (*VigiAccess 2023*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 30 czerwca 2023 r.) odnotowano łącznie 30 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 24 (80,0%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1 (3,3%) przypadek zgonu. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Lunsumio (mosunetuzumab), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 15; 50,0%), zaburzenia układu immunologicznego (n = 13; 43,3%), badania diagnostyczne (n = 10; 33,3%), zaburzenia serca (n = 4; 13,3%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz występujące z równą częstością nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (po n = 3; 10%) (*FAERS 2023*).

Data ostatniego dostępu: 7 września 2023 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających mosunetuzumab, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (mosunetuzumab OR lunsumio). Poszukiwano badań klinicznych oceniających mosunetuzumab stosowany w monoterapii w podaniu dożylnym, u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, po niepowodzeniu przynajmniej 2 terapii systemowych (choroba nawrotowa lub oporna na leczenie). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 7 września 2023 r. i otrzymano 33 trafienia w bazie clinicaltrials.gov oraz 5 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie w toku spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tego badania przedstawiono w tabeli poniżej. Zaznaczyć należy, że odnaleziona i włączona w niniejszej analizie publikacja *Budde 2022* przedstawiała wyniki części tego badania, w której oceniono dożylnie podawany mosunetuzumab w populacji pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym.

Tabela 33. Badania w toku oceniające mosunetuzumab.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02500407	An Open-Label, Multicenter, Phase I/II Trial Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia	Eskperymentalne badanie fazy 1/2, bez grupy kontrolnej, z fazą eskalacji dawkowania (badanie 1 fazy) oraz fazą oceny ustalonego dawkowania we wskazanych populacjach (badanie 2 fazy) Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mosunetuzumabu w monoterapii lub skojarzonego z innymi lekami w leczeniu chłoniaków z komórek B	Rozpoczęcie: 15 września 2015 roku Zakończenie: 15 listopada 2023 roku Liczba uczestników: 836 Sponsor: Genentech Badanie aktywne, zakończono rekrutację pacjentów

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		lub przewlekłej białaczki limfocytowej	

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

9 Wyniki

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia. Odnalaziono jedno jednoramienne badanie kliniczne oceniające mosunetuzumab w monoterapii w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym – *GO29781*, w którym przeprowadzono także porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo mosunetuzumabu – badanie *GO29781*

Badanie *GO29781* było jednoramienną, wieloośrodkową (49 ośrodków w 7 krajach) próbą kliniczną, sponsorowaną przez firmę Roche/Genentech. W badaniu uwzględniono 90 chorych i wszyscy ci pacjenci zostali poddani ocenie zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 18,3 (IQR: 13,8; 23,3) miesiąca, w momencie odcięcia danych 27 sierpnia 2021 roku (publikacja *Budde 2022*). W odnalezionych doniesieniach konferencyjnych przedstawiono oceny z dłuższych okresów obserwacji: w doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022* w okresie obserwacji o medianie 26,7 (zakres: 2,0; 36,2) z odcięciem danych 20 maja 2022 roku – przedstawiono także porównanie mosunetuzumabu z wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia, natomiast w doniesieniu *Sehn 2023* w okresie o medianie 28,6 miesięcy (odcięcie danych 8 lipca 2022 r.). W doniesieniu konferencyjnym *Matasar 2022* zaprezentowano wyniki w podgrupach wiekowych, a w dokumencie *GBA 2022* uaktualnione (odcięcie danych 3 stycznia 2022 r.) wyniki badania *GO29781* oraz nie prezentowane wcześniej wyniki oceny jakości życia. W doniesieniu konferencyjnym *McGough 2022* przedstawiono wyniki porównania mosunetuzumabu w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii), wykonanym po dopasowaniu kohorty otrzymującej leczenie w ramach rzeczywistej praktyki do kohorty ocenianej w badaniu *GO29781* przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*.

Głównym punktem końcowym badania *GO29781* była ocena częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Dodatkowymi punktami końcowymi były: częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi w lokalnej ocenie badaczy, częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź) w ocenie niezależnej komisji oraz lokalnej ocenie badaczy, czas trwania odpowiedzi oraz czas trwania całkowitej odpowiedzi (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy), przeżycie wolne od progresji choroby (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy) oraz

przeżycie całkowite. Jako eksploracyjny punkt końcowy oceniono czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

W badaniu GO29781 uwzględniono dorosłych (wiek przynajmniej 18 lat) pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stadium zaawansowania 1-3a, z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia anty-CD-20 oraz leku alkilującego. Wymagano obecności choroby mierzalnej, pacjenci musieli być w dobrym stanie sprawności (ocena ECOG 0-1), a wyniki ich badań laboratoryjnych musiały wykazywać odpowiednią czynność wątroby, układu krwiotwórczego oraz nerek. Mediana wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosiła 60 (IQR: 53; 67) lat i większość (61%) stanowili mężczyźni. Większość pacjentów nie miała upośledzonej sprawności fizycznej (59% ocena 0 w skali ECOG). Niemal połowa pacjentów (49%) miała IV stopień zaawansowania nowotworu (skala Ann Arbor) i większość (96%) miała obecne od 1 do 4 czynników ryzyka według skali FLIPI. Ogółem, mediana zastosowanych wcześniej linii leczenia u pacjentów wynosiła 3 (IQR: 2; 4), a najwięcej chorych (38%) otrzymywało 2 wcześniejsze linie leczenia, przy czym odsetek pacjentów otrzymujących 3, lub więcej niż 3 linie leczenia wynosił 31%.

Mosunetuzumab (MOS) stosowano dożylnie, w cyklach 21-dniowych. Leczenie prowadzono przez ustaloną z góry liczbę cykli: chorzy uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie otrzymywali 8 cykli leczenia, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą – 17 cykli leczenia. W przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, a następnie odnotowano u nich progresję, można było wprowadzić ponowne leczenie. Opóźnienie podania lub modyfikacje dawkowania w celu zarządzania zdarzeniami niepożądanymi były dozwolone.

Skuteczność kliniczna – ocena jednoramienna

Przeżycie całkowite. Odnotowano jedynie 8 (9%) zdarzeń zgonu w okresie obserwacji w publikacji *Budde 2022* – z uwagi na niską liczbę zdarzeń i niedojrzałość danych nie udało się wyznaczyć mediany przeżycia całkowitego. Roczne przeżycie (oszacowane metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 93%, natomiast 18-miesięczne – 89,6%. Dodatkowe informacje odnośnie przeżycia całkowitego w dłuższym okresie obserwacji przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Sehn 2023* dla podgrupy chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na końcu okresu leczenia (n = 49). W opisywanej podgrupie chorych mediana OS nie została osiągnięta, natomiast 24-miesięczne przeżycie wyniosło 100%

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Przeżycie wolne od progresji choroby. Zdarzenia progresji choroby lub zgonu odnotowano u 42/90 (47%) pacjentów w ocenie niezależnej komisji i podobny odsetek raportowano w ocenie lokalnych badaczy (41/90, 46%). Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wynosiła 17,9 (95% CI: 10,12; NO) miesięcy. Prawdopodobieństwo 12- miesięcznego przeżycia bez progresji choroby lub zgonu (estymacja metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 57,7%, natomiast 18-miesięcznego – 47,0%. W ocenie badaczy mediana PFS była nieco dłuższa i wynosiła 21,1 (95% CI: 11,8; NO) miesięcy, a 12-miesięczne i 18-miesięczne prawdopodobieństwa pozostania bez zdarzenia progresji lub zgonu wynosiło odpowiednio 57,6% oraz 51,0%.

W doniesieniu *Bartlett 2022* 24-miesięczne przeżycie wolne od progresji lub zgonu wynosiło 51,4% (95% CI: 39,4%; 63,3%). Autorzy przeprowadzili także porównanie mosunetuzumabu z **wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, którą u większości (63%) stanowiła chemioimmunoterapia, natomiast u pozostałych inhibitory PI3K (8%), anty-CD20 z lenalidomidem (2%), leczenie CAR-T (2%) lub inne. Zaobserwowano znaczące wydłużenie PFS po zastosowaniu MOS – dla porównania, mediana PFS na ostatniej poprzedzającej linii leczenia wynosiła 12,6 (95% CI: 10,3; 16,3) miesięcy, a 24-miesięczne PFS było o połowę niższe i wynosiło 23,5% (95% CI: 14,5%; 32,5%).

W doniesieniu *Sehn 2023* podano wyniki dla podgrupy chorych, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na końcu okresu leczenia (n = 49) – mediana PFS nie została osiągnięta (95% CI: 26; NO miesięcy), natomiast 24-miesięczne PFS wyniosło 77% (95% CI: 63%; 91%).

Odpowiedź na leczenie. Ogółem, w momencie odcięcia danych w głównej publikacji (27 sierpnia 2021, mediana obserwacji 18,3 miesiące) w ocenie niezależnej komisji, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 72/90 (80%, 95% CI: 70,3%; 87,7%), natomiast całkowitą odpowiedź – 54/90 (60%, 95% CI: 49,1%; 70,2%). Obserwacje te potwierdzały również wyniki oceny lokalnej badaczy. Odnotowano istotną różnicę w porównaniu mosunetuzumabu do **historycznej kontroli** otrzymującej kopanlisyb: 60% vs 14%, $p < 0,0001$. Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,4 (IQR: 1,2; 2,9) miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania całkowitej odpowiedzi – 3,0 (IQR: 1,4; 5,7) miesięcy.

W dłuższym okresie obserwacji liczby pacjentów uzyskujących określoną odpowiedź na leczenie pozostały takie same w porównaniu z publikacją *Budde 2022* (77,8% odpowiedź obiektywna, 60,0% odpowiedź całkowita). W porównaniu z wynikami **ostatniej poprzedzającej linii leczenia** odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w przypadku mosunetuzumabu był wyraźnie wyższy – ORR: 77,8% vs 55,6%, CR: 60,0% vs 35,6%.

W doniesieniu *Sehn 2023* przedstawiono dane odnośnie odpowiedzi na leczenie z jeszcze dłuższego okresu obserwacji – o medianie 28,6 miesięcy. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w tym okresie były takie same jak te raportowane już w publikacji *Budde 2022* oraz doniesieniu *Bartlett 2022*, ale autorzy dodatkowo przedstawili liczbę oraz odsetek chorych, u których występowała całkowita odpowiedź na końcu okresu leczenia – ogółem, takich pacjentów było 49 (54%).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w całej ocenianej populacji w ocenie niezależnej komisji wynosiła 22,8 (95% CI: 9,7; NO), wartości raportowane w ocenie badaczy były bardzo zbliżone. 12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi na leczenie wyniosło 62%, a 18-miesięczne – 60%. Wśród chorych z całkowitą odpowiedzią mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 22,8 miesiąca (95% CI: 18,7; NO), 12-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi wyniosło 76%, a 18-miesięczne – 70%, natomiast przeżycie bez utraty całkowitej odpowiedzi wyniosło odpowiednio 71% i 64%.

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie 3 stycznia 2022 roku) mediana czasu trwania odpowiedzi u zbliżona i wynosiła 22,8 miesięcy (95% CI: 13,7; NO), a 24-miesięczne przeżycie wśród chorych z całkowitą odpowiedzią bez utraty odpowiedzi całkowitej wyniosło 62%.

W doniesieniu *Bartlett 2022* dla porównania podano wyniki **ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, gdzie mediany czasu trwania odpowiedzi wyniosła tylko 11,8 miesięcy, czasu trwania całkowitej odpowiedzi – 15,1 miesięcy. Wyraźne różnice obserwowano także porównując mosunetuzumab z poprzedzającą linią w 24-miesięcznym przeżyciu bez utraty odpowiedzi – 60,8% (95% CI: 46,8%; 74,2%) versus 28,6% (95% CI: 16,0%; 41,3%) oraz w 24-miesięcznym przeżyciu bez utraty odpowiedzi całkowitej – 79,5% (95% CI: 66,7%; 92,2%) versus 34,4% (95% CI: 17,9%; 50,8%).

W doniesieniu *Sehn 2023* podano, że mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wśród 49 chorych z całkowitą odpowiedzią na końcu okresu leczenia nie została osiągnięta: NO (95% CI: 23; NO) miesiące, natomiast 24-miesięczne przeżycie bez utraty tej odpowiedzi wynosiło 65% (95% CI: 39%; 90%).

Czas do kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego. Odnotowano 33 (37,0%) pacjentów z zdefiniowanym zdarzeniem (kolejna linia leczenia przeciwchłoniakowego lub zgon), mediana czasu nie została osiągnięta: NO (95% CI: 16,2; NO). 12-miesięczne przeżycie bez konieczności kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego lub zgonu (oszacowane metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 68,1%, a 18 miesięczne – 61,0%.

W dłuższym okresie obserwacji (*Bartlett 2022*) mediana czasu do kolejnej terapii nadal nie została osiągnięta (95% CI: 18,0; NO miesięcy), natomiast 24-miesięczne przeżycie bez kolejnej linii leczenia wynosiło 55,3% (95% CI: 44,6%; 66,1%). W doniesieniu tym dla porównania podano wyniki **ostatniej poprzedzającej linii leczenia**, gdzie mediana wyniosła 16,8 miesiąca (95% CI: 14,4; 20,4), a 24-miesięczne przeżycie bez kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego lub zgonu było ponad 3-krotnie niższe – 33,3% (95% CI; 23,6%; 43,1%).

Ocena jakości życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30. W ramach oceny jakości życia kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) w podskalach objawów choroby, obserwowano liczbową poprawę (zmniejszenie wyniku) w zakresie takich objawów jak zaparcia (zmiana -0,104 [SE: 0,063]), duszności (zmiana -0,212 [SE: 0,094]), zmęczenie (zmiana -1,1444 [SE: 3,005]) oraz ból (zmiana -1,716 [SE: 2,612]) i bezsenność (zmiana -0,134 [SE: 0,097]). W pozostałych kategoriach (utrata apetytu, biegunka, nudności/wymioty) obserwowano liczbowe pogorszenie. W ramach oceny funkcjonowania pacjentów, obserwowano liczbową poprawę w większości ocenianych podskal, w tym w ocenie ogólnego stanu zdrowia: zmiana 3,546 (SE: 3,315).

W większości podskal oceniających objawy choroby mediany czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia nie zostały osiągnięte i nie odnotowano przypadków klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w okresie obserwacji. W przypadku podskal oceniających funkcjonowanie pacjenta udało się wyznaczyć mediany czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w większości przypadków i wynosiły one od 3,5 do 12 miesięcy. Mediana klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w związku z ogólnym stanem zdrowia nie została osiągnięta, NO (95% CI; 3,5; NO).

Ocena jakości życia – kwestionariusz EQ-5D. W trakcie leczenia mosunetuzumabem obserwowano poprawę ogólnej jakości życia według skali EQ-5D VAS – zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza wynosiła 4,169 (SE: 1,970) punktów, nie podano jednak statystycznej istotności tej zmiany. Pogorszenie wyniku EQ-5D VAS o przynajmniej 10 punktów wystąpiło u połowy pacjentów otrzymujących mosunetuzumab i biorących udział w ocenie jakości życia (n = 39/78, 50,0%), a mediana czasu do pogorszenia EQ-5D o ≥ 10 punktów wyniosła 4,9 miesiąca (95% CI: 2,3; NO). Z kolei, 25/78 (32,1%) chorych doświadczyło pogorszenia wyniku EQ-5D o przynajmniej 15 punktów – wśród nich, mediana czasu do tego zdarzenia nie została osiągnięta: NO (95% CI: 11,3; NO).

Ocena jakości życia – kwestionariusz FACT-Lym. W trakcie leczenia mosunetuzumabem obserwowano poprawę jakości życia – zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza FACT-Lym (ang.

Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) wynosiła 1,846 (SE: 0,934), nie podano jednak istotności statystycznej wyniku. Niemal połowa pacjentów doświadczyła pogorszenia wyniku FACT-Lym o przynajmniej 3 punkty – 39/81 (48,1%) chorych, a mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia wynosiła 6,6 (95% CI: 3,3; NO) miesięcy. W przypadku, gdy klinicznie istotne pogorszenie wyniku FACT-Lym zdefiniowano jako pogorszenie o przynajmniej 9 punktów odnotowano je u 14/81 (17,3%) chorych, a mediana czasu nie została osiągnięta.

Skuteczność kliniczna – porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej

W celu utworzenia kohorty otrzymującej leczenie stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, autorzy doniesienia *McGough 2022* posłużyli się rekordami uwzględnionych w dużej bazie danych pacjentów z USA, prowadzonej przez firmę *Flatiron Health*. Z bazy tej wybrano rekordy pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania *GO29781* – dane dla tych pacjentów cenzorowano w sposób pozwalający na ocenę w okresie obserwacji nie późniejszym niż najdłuższy okres obserwacji odnotowany w badaniu. Następnie tę kohortę dopasowano pod względem kluczowych czynników prognostycznych do kohorty badania *GO29781*, wykorzystując metodę *propensity score matching*. Czynniki brany pod uwagę w procesie dopasowania były: wiek w momencie rozpoczęcia ocenianej terapii, status progresji choroby w ostatnich 24 miesiącach (progresja lub jej brak), status podwójnej oporności na leczenie (tzn. oporność zarówno na wcześniejsze leczenie anty-CD20, jak i leczenie alkilujące), oporność na ostatnią wcześniejszą linię leczenia, liczba wcześniejszych terapii systemowych, oraz czas pomiędzy diagnozą chłoniaka grudekowego a rozpoczęciem ocenianej terapii – przy czym ten ostatni czynnik został usunięty *post-hoc* z dopasowania (według autorów, celem poprawy zbalansowania pozostałych czynników i uniknięcia ekstremalnych wag przypisywanych do pacjentów w dopasowywanej kohorcie) i był jedynie wykorzystywany w modelach oszacowania analizowanych punktów końcowych.

Kohortę chorych otrzymujących mosunetuzumab stanowiło 90 pacjentów opisanych w publikacji *Budde 2022*, natomiast kohorta RWD obejmowała 158 chorych z możliwą oceną punktów końcowych typu czas do zdarzenia, w tym 125 z danymi pozwalającymi na ocenę odpowiedzi na leczenie – po dopasowaniu kohort liczebności te zmniejszyły się do odpowiednio 88 oraz 87 pacjentów w zewnętrznej grupie kontrolnej.

Głównym punktem końcowym analizy była ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast dodatkowymi ocenianymi punktami końcowymi były: uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR),

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudekowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz (jako punkt eksploracyjny) czas do następnej linii leczenia (TTNT).

Przed dopasowaniem, kohorta MOS miała bardziej intensywne wcześniejsze leczenie, w porównaniu z kohortą RWD (większy odsetek pacjentów z 4 lub więcej liniami leczenia: 31,0% vs 8,2%), charakteryzowała się również większym odsetkiem chorych z progresją w ciągu ostatnich 24 miesięcy: 52% vs 47%. Z kolei, większy odsetek pacjentów otrzymujących leczenie reprezentujące rzeczywistą praktykę kliniczną charakteryzował się podwójną opornością: 77% vs 53%. Po dopasowaniu charakterystyk udało się jednak poprawić zbalansowanie obu grup – standaryzowana różnica średnich nie przekraczała wartości 0,1.

W zewnętrznej grupie kontrolnej po dopasowaniu, najczęściej stosowano schemat w postaci leku anty-CD20 wraz z chemioterapią (43% chorych), natomiast w dalszej kolejności pacjenci otrzymywali leki anty-CD20 w monoterapii (15% chorych) oraz w skojarzeniu z lenalidomidem (14%), a także inhibitory PI3K (12% chorych). Leczenie określane jako „inne”, które obejmowało terapie rekomendowane przez *National Comprehensive Cancer Network*, otrzymywało 16% chorych.

Przeprowadzone analizy wrażliwości, w tym uwzględniająca ograniczenie zewnętrznej grupy kontrolnej tylko do pacjentów stosujących chemioimmunoterapię anty-CD20, wykazały spójne wyniki do prezentowanych.

Przeżycie całkowite. W żadnej z ocenianych grup mediana OS nie została osiągnięta, oszacowany hazard względny wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu mosunetuzumabu w monoterapii w porównaniu do grupy kontrolnej: 0,43 (95% CI: 0,19; 0,94).

Przeżycie wolne od progresji choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była wyższa wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab: 17,9 (95% CI: 10,1; NO) vs 10,1 (95% CI: 6,54; 22,8) miesięcy, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: HR = 0,82 (95% CI: 0,53; 1,27).

Odpowiedź na leczenie. Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie był wyższy wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab w porównaniu do zewnętrznej grupy kontrolnej: 80% (95% CI: 72%; 88%) vs 75% (95% CI: 63%; 86%), OR = 1,23 (95% CI: 0,52; 2,93), wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej. Natomiast całkowitą odpowiedź obserwowano blisko 2-krotnie częściej wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab i wynik był znamienny statystycznie: 60% (95% CI: 50%; 70%) vs 33% (95% CI: 19%; 47%): OR = 3,18 (95% CI: 1,41; 7,17).

Czas do następnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Wśród pacjentów otrzymujących mosunetuzumab nie osiągnięto mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, podczas gdy w zewnętrznej grupie kontrolnej wyniosła ona 19,4 (95% CI: 8,98; 22,6) miesiąca, częstość rozpoczynania kolejnej linii leczenia była niższa w grupie mosunetuzumabu, ale różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej: HR = 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26).

Bezpieczeństwo

Ogółem odnotowano AEs związane z leczeniem mosunetuzumabem u 83 (92,2%) chorych, przy czym u około połowy tych pacjentów zdarzenia te obserwowano w 3-4 stopniu nasilenia – takie zdarzenia wystąpiły u 46 (51,1%) chorych. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, niezależnie od stopnia nasilenia oraz związku ze stosowanym leczeniem zaobserwowano u każdego z 90 chorych. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane odnotowano z kolei u 42 (46,7%) chorych, z czego związek ze stosowanym leczeniem stwierdzono u 30 (33,3%) pacjentów. Zgon odnotowano u 2 (2,2%) pacjentów, ale żaden nie został uznany za związany z prowadzonym leczeniem. Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 4 (4,4%) chorych, przy czym u 2 (2,2%) uznano je za związane ze stosowanym leczeniem. Konieczność modyfikacji dawki stosowanego leczenia wystąpiła z kolei u 5 (5,6%) chorych i u wszystkich zdarzenia te uznano za związane ze stosowanym leczeniem.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin u 40 (44%) chorych, zmęczenie u 33 (37%) chorych oraz ból głowy u 28 (31%) chorych. Z kolei, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w 3-4 stopniu nasilenia były neutropenia lub zmniejszona liczba neutrofilów u 24 (27%) chorych, hipofosfatemia u 15 (17%) chorych, hiperglikemia u 7 (8%) chorych oraz niedokrwistość u 7 (8%) chorych. Zaznaczyć należy, że zespół uwalniania cytokin występował głównie w 1 cyklu leczenia, a jego skutki były dobrze kontrolowane z uwagi na wprowadzone w tym cyklu stopniowe zwiększanie stosowanej dawki leczenia.

W dłuższym okresie obserwacji (mediana 26,7 miesięcy), raportowanym w doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022*, obserwacje odnośnie profilu bezpieczeństwa mosunetuzumabu były podobne do tych przedstawionych w głównej publikacji *Budde 2022*.

10 Dyskusja

Chłoniak grudkowy jest wywodzącym się z komórek limfocytów B nowotworem, będącym podtypem chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*). W większości przypadków jest to nowotwór z powolnym rozwojem, z okresami remisji oraz nawrotów/progresji, choć w przypadku niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (około 20% wszystkich przypadków) obserwuje się agresywny przebieg – remisje są najczęściej krótkotrwałe i obserwowane są częste nawroty choroby, a mediany przeżycia pacjentów są wyraźnie krótsze niż u chorych z powolnym przebiegiem choroby. Ponadto pomimo długich median przeżycia bez progresji w początkowych liniach leczenia, z każdym nawrotem czy po wystąpieniu oporności na leczenie stają się one coraz krótsze (*APD Lunsumio 2023*). Obecnie w dalszych liniach leczenia brak jest jednolitych standardów postępowania, chorzy rozpoczynający terapię od rytuksymabu z chemioterapią w przypadku szybkiej progresji mogą otrzymać w dalszej linii w ramach programu lekowego obinutuzumab z bendamustyną, a ci rozpoczynający od obinutuzumabu z chemioterapią – rytuksymab z chemioterapią, w ramach krzyżowej immunochemioterapii. W kolejnych liniach leczenia (od trzeciej) pozostaje zatem ponowna immunochemioterapia z lekiem anti-CD20, rytuksymab w monoterapii lub chemioterapia (*APD Lunsumio 2023*).

█ Lek ten jest zarejestrowany w Unii Europejskiej jako lek sierocy, decyzją z 12 listopada 2021 roku (*EMA 2021*).

W celu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mosunetuzumabu w docelowej populacji chorych, przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych, a także przejrano aktualnie prowadzone badania kliniczne nad tym lekiem

oraz doniesienia z konferencji towarzystw naukowych zajmujących się badaniem nowotworów, w tym chłoniaków.

W wyniku tego przeglądu odnaleziono tylko jedno opublikowane badanie kliniczne – próbę *GO29781*: jednoramienne badanie I/II fazy prowadzone bez zaślepienia, w którym oceniano monoterapię lekiem mosunetuzumab w populacji dorosłych chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym, po niepowodzeniu 2 wcześniejszych linii leczenia, w tym zawierających leki ukierunkowane przeciw antygenowi CD20 oraz leki alkilujące. Opublikowane badanie stanowiło w istocie część większego projektu wciąż trwających badań (NCT02500407), w ramach których najpierw oceniano optymalne dawkowanie mosunetuzumabu (badanie 1 fazy), a następnie – skuteczność i bezpieczeństwo wybranego dawkowania ocenianego leku w szeregu populacji pacjentów ogólnie z chłoniakami niezziarniczymi NHL oraz przewlekłą białaczką limfocytową. Odnalezione badanie prezentowało podsumowanie wyników dla monoterapii mosunetuzumabu wśród pacjentów z chłoniakiem grudkowym i prezentowano wyniki z odcięciem danych w sierpniu 2021 roku – dane z dłuższych okresów obserwacji uzyskano z doniesień konferencyjnych (odcięcie danych w maju 2022 roku oraz lipcu 2022 roku). Obserwacja wciąż trwa, a zakończenie badania planowane w listopadzie 2023 roku.

Głównym celem badania była ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (zarówno ogólnej, jak i całkowitej) – pomimo że badanie było próbą jednoramienną i nie uwzględniono w nim grupy kontrolnej, w ramach głównej analizy badania autorzy założyli porównanie (ocena statystycznej istotności różnic) odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź z odsetkiem pacjentów uzyskujących taką odpowiedź podczas terapii lekiem kopanlisybem w innym badaniu, która wynosiła 14%. Ogółem, w badaniu *GO29781* odnotowano stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi – 80% pacjentów uzyskało jakąkolwiek odpowiedź, z czego 60% – odpowiedź całkowitą i stanowiło to o istotnej ($p < 0,0001$) różnicy wobec historycznej grupy kontrolnej. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był krótki i wynosił (mediana) około 1,4 miesiąca w przypadku odpowiedzi ogólnej oraz 3 miesiące w przypadku odpowiedzi całkowitej. Odpowiedź utrzymywała się stosunkowo długo, a mediana czasu nie została osiągnięta, przy czym około 61% pozostawało bez utraty odpowiedzi obiektywnej po 12 miesiącach, a 80% – odpowiedzi całkowitej po 24 miesiącach badania. W najbardziej aktualnych dostępnych okresach obserwacji nie osiągnięto mediany OS, co świadczy o lepszej skuteczności mosunetuzumabu, w przypadku PFS mediana wyniosła 17,9 miesięcy w ocenie niezależnej komisji, a 24-miesięczne przeżycie bez progresji choroby było o połowę wyższe w porównaniu do ostatniej poprzedzającej linii leczenia. W ramach badania obserwowano również odsunięcie w czasie konieczności zastosowania kolejnej linii

leczenia ukierunkowanego na chłoniaka grudkowego – po okresie obserwacji o medianie około 27 miesięcy, wciąż nie obserwowano osiągnięcia mediany czasu do kolejnego leczenia.

W doniesieniu konferencyjnym *McGough 2022* porównano mosunetuzumabu z zewnętrzną grupą kontrolną w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, wykorzystując metodę *propensity score matching* i dopasowując dane kohorty pacjentów zidentyfikowanej w ramach dużej bazy danych ubezpieczyciela zdrowotnego z USA (Flatiron Health) do badania *GO29781*. W kohorcie rzeczywistej praktyki klinicznej stosowano głównie leczenie anty-CD20 wraz z chemioterapią. Pacjenci otrzymujący mosunetuzumab istotnie częściej uzyskiwali całkowitą odpowiedź na leczenie (szansa uzyskania takiej odpowiedzi była 3-krotnie wyższa). W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi obiektywnej oraz czasu do kolejnej linii leczenia obserwowano podobny trend, ale wyniki nie przekroczyły znamienności statystycznej, natomiast odnotowano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego przy zastosowaniu mosunetuzumabu, choć należy zaznaczyć, że mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte ani wśród chorych otrzymujących mosunetuzumab, ani wśród leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Profil bezpieczeństwa leku wskazywał na dość znaczny udział w obserwowanych AEs zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia (70% wszystkich zdarzeń), przy czym około połowa pacjentów (51%) doświadczała zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia uznanych za związane z leczeniem mosunetuzumabem. Również, niemal połowa pacjentów (46,7%) doświadczała zdarzeń niepożądanych klasyfikowanych jako ciężkie (*serious*). Pomimo stosunkowo dużego udziału takich zdarzeń niepożądanych, w badaniu zgon pacjenta obserwowano rzadko (2 przypadki, 2,2% wszystkich chorych), podobnie jak zdarzenia prowadzące do zakończenia leczenia (4,4%) lub modyfikacji dawkowania (5,6%). Najczęściej obserwowanymi ogólnie zdarzeniami niepożądanymi były zespół uwalniania cytokin (44% chorych), zmęczenie (37%) oraz ból głowy (31%), natomiast najczęstszym AEs obserwowanym w stopniu nasilenia 3-4 była neutropenia lub zmniejszona liczba neutrofilów (27% chorych). Zaznaczyć należy, że zespół uwalniania cytokin występował głównie w 1 cyklu leczenia, a jego skutki były dobrze kontrolowane z uwagi na wprowadzone w tym cyklu stopniowe zwiększanie stosowanej dawki leczenia.

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia (opracowania wtórne o cechach przeglądu systematycznego, oceniające mosunetuzumab w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym). Brak przeglądów systematycznych (i obecność jedynie opracowań wtórnych, niesystematycznych dotyczących ocenianego zagadnienia) mógł wynikać z faktu, że terapia mosunetuzumabem w leczeniu ocenianej populacji jest

stosunkowo nowa (dopuszczenie do stosowania na rynku Unii Europejskiej w kwietniu 2022 roku) i nie była jeszcze przedmiotem wnikliwej analizy podsumowującej jakościowo i ilościowo dostępne dane kliniczne. Wyniki analizy badań w toku ponadto sugerują, że poza uwzględnionym w niniejszej analizie badaniem NCT02500407, obecnie nie są prowadzone inne próby kliniczne, które oceniałyby mosunetuzumab w monoterapii stosowany w populacji docelowej przyjętej w niniejszej analizie (wspomnieć należy, że prowadzone jest badanie nad mosunetuzumabem w 3 linii chłoniaka grudkowego, ale w skojarzeniu z lenalidomidem – badanie bez randomizacji fazy Ib/II o numerze NCT04246086; trwa również badanie bez randomizacji oceniające mosunetuzumab w 3 linii leczenia NHL lub chłoniaka grudkowego, podawany podskórnie w skojarzeniu z tiragolumabem i atezolizumabem, NCT05315713). Dane odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianego leku są więc skąpe, i w celu pełniejszej i bardziej wiarygodnej oceny należy oczekiwać kolejnych badań, w tym prób oceniających porównawczą skuteczność mosunetuzumabu wobec stosowanego obecnie leczenia.

Podsumowując, obecnie brak jest badań klinicznych z randomizacją pozwalających porównać skuteczność i bezpieczeństwo mosunetuzumabu wobec innych terapii, stosowanych w 3 lub późniejszych liniach leczenia chłoniaka grudkowego. Należy jednak pamiętać, że Lunsumio ma status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (EMA 2021), a ocena dotyczy jego zastosowania w dalszych liniach leczenia, gdzie są ograniczone opcje terapeutyczne i silne niezaspokojone potrzeby medyczne. Autorzy badania GO29781 przeprowadzili także liczne dodatkowe porównania – względem historycznej grupy kontrolnej leczonej kopanlisybem (analiza zaplanowana w protokole); względem wyników ostatniej poprzedzającej linii leczenia przeciwichłoniakowego oraz względem zewnętrznej grupy kontrolnej na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej dopasowanej przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*.

Badanie jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mosunetuzumabu (GO29781) było stosunkowo dużą próbą dobrej jakości i w ramach analizy odnotowano wysoki odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (w tym całkowitą odpowiedź), znacząco (i istotnie w przypadku odpowiedzi całkowitej) wyższy niż obserwowany w historycznej grupie kontrolnej leczonej kopanlisybem oraz w porównaniu do podczas ostatniej wcześniejszej linii terapii przeciwnowotworowej. Mediany przeżycia całkowitego oraz czasu do kolejnej terapii nie były osiągnięte w ramach najbardziej aktualnego raportowanego okresu obserwacji. Dwuletnie przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu o połowę wyższe w porównaniu do ostatniej poprzedzającej linii leczenia. Zdarzenia niepożądane, w tym te o 3-4 stopniu nasilenia, obserwowano często, ale zgony i przypadki zakończenia leczenia z powodu zdarzeń

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

niepożądanych nie były częste. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym był zespół uwalniania cytokin, a zdarzeniem niepożądanym w 3-4 stopniu nasilenia – neutropenia.

Informacje odnośnie porównawczej oceny mosunetuzumabu w odniesieniu do rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie przeżycia całkowitego.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach wyszukiwania odnaleziono tylko jedno opublikowane badanie kliniczne *GO29781*, oceniające mosunetuzumab w monoterapii w docelowej populacji chorych – badanie to było jednoramienną próbą kliniczną prowadzoną bez zaślepienia, o stosunkowo dobrej jakości, niemniej obecność tylko 1 badania bez randomizacji ogranicza możliwość wnioskowania; należy jednak pamiętać, że Lunsumio ma status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (*EMA 2021*), a ocena dotyczy jego zastosowania w dalszych liniach leczenia, gdzie są ograniczone opcje terapeutyczne i silne niezaspokojone potrzeby medyczne. Autorzy przeprowadzili także liczne dodatkowe porównania – względem historycznej grupy kontrolnej leczonej kopanlisybem (analiza zaplanowana w protokole); względem wyników ostatniej poprzedzającej linii leczenia przeciwcłoniakowego oraz względem zewnętrznej grupy kontrolnej na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej dopasowanej przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*.
- W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia, co ogranicza możliwość weryfikacji wyników prowadzonego przeglądu – niemniej jednak, dostępne źródła (*ChPL Lunsumio 2023, EPAR 2022*) wskazują na obecność tylko jednego opublikowanego badania w rozpatrywanym wskazaniu.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Odnalezione i opisane badanie *GO29781* było próbą kliniczną bez randomizacji i grupy kontrolnej oraz bez zaślepienia, co ograniczało możliwość porównawczego wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa mosunetuzumabu w monoterapii; autorzy przeprowadzili jednak dodatkowe porównania:
 - w zakresie głównego punktu końcowego (odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji) względem historycznej grupy kontrolnej (analizę tą zaplanowano w protokole, testowano hipotezę *superiority* i zapewniono odpowiednią moc statystyczną do wykazania takiego efektu); porównanie miało ograniczony zakres (jedynie

- z lekiem kopanlisyb) i ograniczoną wiarygodność wnioskowania (historyczna grupa kontrolna nie zapewnia takiej kontroli dodatkowych czynników wpływających na oceniany efekt, jak jednoczesna grupa kontrolna);
- z wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia przed mosunetuzumabem, którą u większości (63%) stanowiła chemioimmunoterapia, natomiast u pozostałych przypadkach inhibitory PI3K (8%), anty-CD20 z lenalidomidem (2%), leczenie CAR-T (2%) lub inne. Wykazano poprawę przy zastosowaniu mosunetuzumabu w porównaniu do wyników poprzedzającego leczenia w zakresie odpowiedzi na leczenie, PFS, czasu trwania odpowiedzi i odpowiedzi całkowitej oraz czasu do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, niemniej autorzy nie przeprowadzili oceny statystycznej różnic;
 - z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii) w doniesieniu konferencyjnym *McGough 2022*, analizę wykonano po dopasowaniu kohorty otrzymującej leczenie w ramach rzeczywistej praktyki do kohorty ocenianej w badaniu *GO29781* przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*. Wyniki były spójne w przeprowadzonych analizach wrażliwości, ale należy je interpretować z ostrożnością, ze względu na stosunkowo małą efektywną wielkość grup.
- W badaniu *GO29781* nie zastosowano zaślepienia, ale ocenę odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi i PFS przeprowadzono także przez niezależną komisję celem obiektywizacji wyników, natomiast przeżycie całkowite oraz czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego należy uznać za obiektywne punktu końcowe.

- Porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną obejmowało zbiór różnych terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia, należy jednak pamiętać, że analiza wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że brak jest jednolitego i powszechnie aprobowanego schematu postępowania właściwego dla pacjentów z opornym/nawrotowym FL, którzy otrzymywali już 2 linie leczenia, zatem takie porównanie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej, poza tym jest duża zgodność terapii składających się na zewnętrzną grupę kontrolną z leczeniem stosowanych w polskich warunkach (najczęściej leczenie anty-CD20 z chemioterapią), ponadto przeprowadzona przez autorów analiza wrażliwości, gdzie uwzględniono tylko schematy z zastosowaniem anty-CD20 z chemioterapią dała spójne wyniki.
- W badaniu *GO29781* przeżycie całkowite nie było głównym efektem ocenianym w badaniu – głównym punktem końcowym była ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie; fakt ten może stanowić pewne ograniczenie badania, niemniej jednak przeżycie całkowite było oceniane jako dodatkowy punkt końcowy, jednak z uwagi na niską śmiertelność mediany OS nie zostały osiągnięte, a odsetek chorych pozostających przy życiu był znaczny, co uzasadnia wybór oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie jako głównej, bardziej wiarygodnej w takich warunkach miary efektywności leczenia. Całkowita odpowiedź na leczenie jest odpowiednim głównym punktem końcowym w badaniach prowadzonych w populacji chorych z chłoniakiem grudkowym – w dwóch dużych metaanalizach, obejmujących 73 badania (*Mangal 2018*) oraz 108 badań (*Zhu 2017*), odnotowano korelację pomiędzy całkowitą odpowiedzią na leczenie a medianą PFS; dodatkowo całkowita odpowiedź jako główny punkt końcowy badań nad chłoniakiem została zarekomendowana przez zespół amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka do badań klinicznych (*NCI Lymphoma Clinical Trials Planning Meeting Follicular Subcommittee [Maddocks 2017]*).
- Mediana okresu obserwacji raportowanego w głównej odnalezionej publikacji (18,3 miesiąca) była stosunkowo krótka jak dla badania nad chłoniakiem grudkowym (*Budde 2022*), niemniej jednak badanie wciąż jest prowadzone (badanie w toku), a opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych dane z dłuższego okresu obserwacji potwierdzają obserwacje poczynione już w początkowym okresie obserwacji raportowanym w głównej publikacji. Należy również zwrócić uwagę, że w badaniach prowadzonych dla innych leków stosowanych w 3 linii leczenia chłoniaka grudkowego okresy obserwacji były podobne, np. mediana 17,5 (IQR: 14,1; 22,6) miesięcy w badaniu *ZUMA-5* (ocena technologii CAR-T, produkt Yescarta, 84% populacji z chłoniakiem grudkowym, *Jacobson 2022*) oraz 16,59 (IQR: 13,8; 20,21) miesięcy w analizie podstawowej i 28,9

miesiący w najbardziej aktualnej analizie uaktualnionej w badaniu *ELARA* (CAR-T, produkt Ky-mriah, chłoniak grudkowy, *Fowler 2022* oraz doniesienie *Dreyling 2022*).

12 Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Pomimo pewnych ograniczeń dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej tego leku sierocego stosowanego w chorobie rzadkiej, w populacji o silnie niezaspokojonych potrzebach medycznych, bez ustalonego standardu postępowania, można wnioskować o stosunkowo wysokim odsetku chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie, w tym całkowitą odpowiedź oraz długich medianach przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do kolejnej linii terapii przeciwchłoniakowej – które wszystkie są znacząco lepsze od wyników uzyskiwanych podczas ostatniej wcześniejszej linii leczenia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa – obserwowano co prawda stosunkowo duży odsetek chorych ze zdarzeniami niepożądanymi, w tym ciężkimi, ale odsetek zgonów oraz przypadków zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był niewielki. Porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej (obejmującą głównie zastosowanie leczenia anty-CD20 z chemioterapią) wskazuje w przypadku mosunetuzumabu na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego oraz znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia całkowitej odpowiedzi, przy spójnym trendzie w przypadku przeżycia bez progresji choroby.

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 34. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

13.1.2 EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status/QoL*), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków). Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (*Global health status/QoL*) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Wynik

domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów (Dancey 2004).

13.1.3 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, przyjmującej wartości 0-100, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobraźalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (HUI, z ang. *Health utility index*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (QoL).

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (Brooks 1996).

13.1.4 FACT-Lym

Kwestionariusz FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*) jest narzędziem oceny jakości życia opracowanym przez organizację FACIT, ukierunkowanym na ocenę chorych z chłoniakami nieziarniczymi, czyli innymi niż chłoniak Hodgkina (NHL, ang. *non-Hodgkin's lymphoma*). Kwestionariusz obejmuje 15 pytań, uwzględniających zarówno objawy choroby, jak i potencjalną toksyczność stosowanej terapii. Wartość punktowa kwestionariusza mieści się w zakresie od 0-60, a osoba odpowiadająca na pytania proszona jest o wskazanie, w jakim stopniu zgadza się z przedstawioną kwestią (5-stopniowa skala typu Likert, gdzie 0 oznacza „wcale nie”, a 4 „bardzo się zgadzam”). Pytania dotyczą różnych aspektów choroby obserwowanych w ciągu ostatnich 7 dni. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Budde 2022, FACIT 2023).

13.2 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Budde 2022** Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruville J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1055-1065
- Bartlett 2022 (doniesienie konferencyjne)** Nancy L. Bartlett, Laurie H. Sehn, Matthew J. Matasar, Stephen J. Schuster, Sarit Assouline, Pratyush Giri, John Kuruville, Miguel Canales, Sascha Dietrich, Keith Fay, Matthew Ku, Loretta J. Nastoupil, Michael C. Wei, Shen Yin, Iris To, Huang Huang, Juliana Min, Elicia Penuel, L. Elizabeth Budde; Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1467–1470. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157691>
- Matasar 2022 (doniesienie konferencyjne)** Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruville J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil LJ, Wei MC, Yin S, To I, Turner D, Huang H, Min J, Penuel E, Budde LE. MOSUNETUZUMAB IS EFFICACIOUS AND WELL TOLERATED IN PATIENTS AGED <65 AND ≥ 65 YEARS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND ≥ 2 PRIOR THERAPIES: SUBGROUP ANALYSIS OF A PIVOTAL PHASE II STUDY. *HemaSphere* 2022; 6:1955-1956
- McGough 2022 (doniesienie konferencyjne)** Sarah F. McGough, Natasha Shamas, Jue Wang, Mahmoud Jaber, Binay Swarup, Marie-Helene Blanchet Zumofen, Bertrand Lautié, Joana Parreira, Michael C. Wei, Ashwini Shewade; An External Control for Mosunetuzumab Using Real-World Data in Follicular Lymphoma in the Third or Subsequent Lines of Systemic Therapy. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 3658–3660. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159640>
- Sehn 2023 (doniesienie konferencyjne)** Sehn LH, Bartlett NL, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruville J, Shadman M, Cheah CY, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Wei MC, Yin S, To I, Hu N, Min J, Penuel E, Belousov A, Coimbra A, Jemaa S, Bender B, Turner D, Budde LE. Mosunetuzumab Demonstrates Durable Responses in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and ≥ 2 Prior Therapies: Updated Analysis of a Pivotal Phase II Study. *Hematological Oncology*. 2023;41(S2):122-125. doi:10.1002/hon.3163_83
- GBA 2022 (dodatek dokument)** Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). Modul4A, Anhang 4G
Dostępne pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5839/2022_06_13_Modul4A_Mosunetuzumab_Anhang4G.pdf
Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.

13.3 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bartlett NL, Assouline S, Giri P, Schuster SJ, Cheah CY, Matasar MJ, Gregory GP, Yoon DH, Shadman M, Fay K, Yoon SS, Panizo C, Flinn IW, Johnston A, Bosch F, Sehn LH, Wei MC, Yin S, To I, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Budde EE. Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023

Nieodpowiednia populacja - jedna z kohort badania *GO29781*, w której oceniano stosowanie mosunetuzumabu w podaniu dożylnym w zalecanym dawkowaniu, ale w populacji chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B; u części pacjentów nastąpiła transformacja do chłoniaka grudekowego, ale nie podano osobno wyników dla takiej podgrupy chorych

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudekowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Munakata W, Izutsu K, Mishima Y, Nagai H, Ishihara Y, Suzumiya J, Kanakura Y, Nanki T, Miyake T, Kawasaki A, Yoshinaga T, Ishizawa K. Dose-escalation part of Phase I study of single-agent mosunetuzumab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2023

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie I fazy oceniające różne kohorty eskalacji dawkowania mosunetuzumabu w populacji japońskich pacjentów; w badaniu uwzględniono mieszaną populację obejmującą różne chłoniaki, w tym chłoniaka grudkowego, ale w kohorcie otrzymującej obecnie zalecany schemat dawkowania (liczącej jedynie 3 pacjentów) nie podano osobno wyników dla chorych z chłoniakiem grudkowym

13.4 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia do raportu.

13.5 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Buske C. Mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):967-969

Brak znamion przeglądu systematycznego - krótki komentarz odnośnie badania *GO29781*, nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Lopedote P, Shadman M. Targeted Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Focus on the Therapeutic Potential of Mosunetuzumab. *Cancer Manag Res* 2023; 15:257-264

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia opracowanie wtórne, w ramach którego oceniano potencjał terapeutyczny mosunetuzumabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego; w ramach opracowania przytoczono dane z badania *GO29781*, ale nie podano żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

13.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 5 września 2023 roku.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mosunetuzumab[all]	34
2	follicular lymphoma[all] OR "lymphoma, follicular"[mh]	13754
3	#1 AND #2	18

Tabela 36. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'mosunetuzumab'/exp AND [embase]/lim	211
2	(follicular AND lymphoma OR 'follicular lymphoma'/exp) AND [embase]/lim	26402
3	#1 AND #2	103

Tabela 37. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mosunetuzumab	18
2	follicular lymphoma OR [mh "follicular lymphoma"]	1649
3	#1 AND #2	11

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

13.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 38. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GO29781.

Metodyka			
Rodzaj badania	Jednoramiennie, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy bez randomizacji		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 (1.+; 2.+; 3.+; 4.+; 5.+; 6.-; 7.+; 8.+)	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	49 w 7 krajach (Australia, Kanada, Niemcy, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche/Genentech, INC.
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Mediana okresu obserwacji wyniosła 18,3 mies. (data odcięcia: 27.08.2021) w przypadku publikacji <i>Budde 2022</i> W dokumencie <i>GBA 2022</i> przedstawiono wyniki z odcięciem danych 3 stycznia 2022 roku W odnalezionych doniesieniach konferencyjnych przedstawiono oceny z dłuższych okresów obserwacji: w doniesieniu konferencyjnym <i>Bartlett 2022</i> po okresie obserwacji o medianie 26,7 (zakres: 2,0; 36,2) z odcięciem danych 20 maja 2022 roku, natomiast w doniesieniu <i>Sehn 2023</i> po okresie o medianie 28,6 miesięcy (odcięcie danych 8 lipca 2022) 		
Oszacowanie wielkości próby	Do fazy randomizacji zostało włączonych 90 uczestników. Do wykrycia 14% wzrostu wskaźnika odpowiedzi całkowitej (CR) z mocą statystyczną >90% w porównaniu z kontrolą historyczną wymagane było włączenie 90 pacjentów przy założeniu dwustronnego poziomu istotności $\alpha = 0,5$.		
Analiza statystyczna	<p>Wszyscy pacjenci zostali włączeni zarówno do analizy skuteczności, jak i bezpieczeństwa.</p> <p>Do obliczenia przedziałów ufności drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych skuteczności stosowano metodę Cloppera-Pearsona. Metoda Kaplana-Meiera była wykorzystywana w celu oszacowania median i wskaźników wolnych od zdarzeń w przypadku czasu trwania odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.</p> <p>Analizy eksploracyjne zostały określone dla obiektywnego odsetka odpowiedzi i całkowitego odsetka odpowiedzi w podgrupach pacjentów.</p> <p>Przeprowadzono analizy <i>post hoc</i> w celu oceny czasu do pierwszej odpowiedzi i czasu do pierwszej całkowitej odpowiedzi według niezależnej komisji (IRC) i oceny badacza. Analizy dotyczące bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w sposób opisowy.</p> <p>Analiza <i>primary</i> została zaplanowana na około 6 miesięcy po tym, jak ostatni pacjent otrzymał pierwszą dawkę mosunetuzumabu.</p>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź (z ang. <i>Complete Response</i>, CR) na leczenie w ocenie niezależnej komisji (ICR) – zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź całkowitą na podstawie oceny ICR Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź (z ang. <i>Complete Response</i>, CR) na leczenie w ocenie badacza – zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź całkowitą na podstawie oceny badacza Obiektywna odpowiedź (z ang. <i>Objective Response</i>, OR) na leczenie – zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź częściową (PR) lub całkowitą (CR). ORR był oceniany przez niezależną komisję oraz przez badacza 		

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

- Czas trwania całkowitej odpowiedzi (z ang. *Duration of Complete Response*, DOCR) – zdefiniowany jako czas od początkowego wystąpienia udokumentowanej CR do udokumentowanej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Czas trwania całkowitej odpowiedzi był oceniany przez IRC oraz przez badacza
- Czas trwania odpowiedzi (z ang. *Duration of Response*, DOR) – zdefiniowany jako czas od początkowego wystąpienia udokumentowanej PR lub CR do udokumentowanej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Czas trwania odpowiedzi był oceniany przez IRC oraz przez badacza
- Przeżycie wolne od progresji (z ang. *Progression Free Survival*, PFS) – zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki mosunetuzumabu do pierwszej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. PFS był oceniany przez IRF oraz przez badacza
- Przeżycie całkowite (z ang. *Overall Survival*, OS) – zdefiniowane jako czas od podania pierwszej dawki mosunetuzumabu do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- Jakość życia
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **Mosunetuzumab (MOS)** podawany dożylnie w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania:

- 1 mg w 1. dniu cyklu 1
- 2 mg w 8. dniu cyklu 1
- 60 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2
- 30 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnym

Premedykacja kortykosteroidowa (deksametazon 20 mg lub metyloprednizolon 80 mg) była podawana dożylnie 1 h przed każdą dawką mosunetuzumabu w cyklach 1 i 2, a od cyklu 3 była opcjonalna. Przyjęcie do szpitala w celu monitorowania po infuzji mosunetuzumabu nie było obowiązkowe.

Opóźnienia i modyfikacje dawki były dozwolone w celu zarządzania zdarzeniami niepożądanymi.

- **Leki zabronione w trakcie badania, chyba że zaznaczono inaczej:** jednoczesna terapia przeznaczona do leczenia raka (w tym m.in. chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia, radioterapia i terapia ziołowa), zarówno zatwierdzona przez władze sanitarne, jak i eksperymentalna, jest zabroniona w różnych okresach czasu przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, w zależności od środka, oraz w trakcie leczenia w ramach badania, do czasu udokumentowania progresji choroby lub do czasu przerwania przez uczestnika leczenia w ramach badania
- **Leki dozwolone:** terapia towarzysząca obejmuje wszelkie leki (np. leki na receptę, leki dostępne bez recepty, szczepionki, leki ziołowe lub homeopatyczne, suplementy diety) stosowane przez pacjenta od 7 dni przed badaniem przesiewowym do 90 dni po podaniu ostatniej dawki leczenia w ramach badania lub rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – każde użycie takiego leczenia powinno zostać zgłoszone lekarzowi prowadzącemu badanie (w tym również użycie kortykosteroidów, poza premedykacją przed wlewem MOS)
 - doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza oraz inne stałe terapie powinny być kontynuowane w trakcie badania
 - stosowanie leków hematopoetycznych (np. erytropoetyna, G-CSF, trombopoetyna) nie powinno być rozpoczynane (lub dawka stosowanego leczenia nie powinna być zmieniana) w trakcie okresu oceny wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących modyfikacją dawki stosowanego leczenia – po tym okresie, rozpoczęcie leczenia tymi lekami lub zmiana ich dawkowania była dozwolona

Populacja

- | | |
|--------------------|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pisemna świadoma zgoda ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza ▪ Wynik stanu sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1 |
|--------------------|--|

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

- Oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni
- Historia jednego z następujących histologicznie udokumentowanych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, w przypadku których spodziewano się ekspresji genu CD20, u których nastąpiła wznowa po lub brak odpowiedzi na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia systemowego i dla których nie było dostępnej terapii, co do której spodziewano się poprawy przeżycia (np. standardowa chemioterapia, autologiczny przeszczep komórek macierzystych, immunoterapia genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T):
 - Zwiększenie dawki:

Kohorta chłoniaka grudowego stopnia 1-3b; chłoniaka strefy brzeżnej (ang. *marginal zone lymphoma*, MZL) (w tym śledzionowy, węzłowy i pozawęzłowy), transformowany indolentnego chłoniaka nieziarnicznego (ang. *non-Hodgkin's Lymphoma*, NHL), transformacja Richtera, chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL), chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) lub chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL).

Pacjenci z transformacją Richtera, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosiła $\geq 5000/\mu\text{L}$, nie kwalifikowali się do włączenia do kohorty eskalacji dawki NHL

Chłoniak Burkitta i chłoniak limfoplazmocytowy nie były rozpoznaniem kwalifikującym do włączenia do tego badania

Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (z ang. *high grade B-cell lymphoma*, HGBL oraz) nieokreślonym inaczej (NOS) oraz HGBL z rearanżacją MYC i BCL-2 i/lub BCL-6 były kwalifikowane do kohorty eskalacji dawki
 - Rozszerzenie dawki:

Kohorta DLBCL/przekształcony FL: pacjenci musieli mieć nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia systemowego (w tym co najmniej jeden wcześniejszy schemat zawierający antracykliny i co najmniej jeden zawierający terapię skierowaną przeciwko CD20). Przekształcony FL był diagnozą kwalifikującą do włączenia do kohorty DLBCL, ale musiał być nawrotowy lub oporny na standardowe terapie dla przekształconego FL

Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (z ang. *high grade B-cell lymphoma*, HGBL oraz) nieokreślonym inaczej (NOS) oraz HGBL z rearanżacją MYC i BCL-2 i/lub BCL-6 były kwalifikowane do kohorty rozszerzenia dawki

Kohorta chłoniaków grudkowych: stopnie 1-3a FL; pacjenci musieli mieć nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej dwie wcześniejsze linie terapii systemowej i otrzymali wcześniejsze leczenie terapią ukierunkowaną na anty-CD20 i środkiem alkilującym
- Tylko pacjenci z NHL: mieli co najmniej jedną zmianę mierzalną dwuwymiarowo ($>1,5$ cm w największym wymiarze dla zmian węzłowych lub $>1,0$ cm w największym wymiarze dla zmian pozawęzłowych w badaniu tomografii komputerowej [CT] lub rezonansu magnetycznego [MRI])
- Pacjenci z DLBCL lub przekształconym FL musieli dostarczyć raport patologiczny dla początkowego rozpoznania histopatologicznego, jeśli jest dostępny. Pacjenci z przekształconym FL musieli również dostarczyć raport patologiczny w momencie transformacji choroby, jeśli jest dostępny. Należało dostarczyć wyniki wszystkich badań przeprowadzonych na tkance w momencie wstępnej diagnozy, w tym między innymi badań oceniających komórkę pochodzenia, nieprawidłowości BCL-2 i MYC, jeśli zostały wykonane
- Wymagano zgody na dostarczenie próbek guza w następujący sposób:
 - W przypadku pacjentów z NHL z więcej niż jedną zmianą mierzalną dwuwymiarowo (>1.5 cm w największym wymiarze dla zmian węzłowych lub >1.0 cm w największym wymiarze dla zmian pozawęzłowych za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego), zgoda na poddanie się biopsji z bezpiecznie dostępnego miejsca według decyzji badacza. Dopuszczalne są biopsje uzyskane w dowolnym czasie między ostatnią dawką ostatniego wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego a pierwszą dawką mosunetuzumabu

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

- o Pacjenci, którzy nie są w stanie poddać się procedurze biopsji, mogą zostać zakwalifikowani do badania po potwierdzeniu tego faktu przez Monitora Medycznego. W takich przypadkach archiwalne próbki tkanki nowotworowej (bloki parafinowe lub co najmniej 15 niebarwionych szkiełek) powinny być udostępnione Sponsorowi.
- Zdarzenia niepożądane związane z wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym ustąpiły do stopnia ≤ 1 .
- Wartości laboratoryjne jak poniżej:
 - o Czynność wątroby:

Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT): $\leq 3 \times$ GGN; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN; kwalifikowali się pacjenci z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszyło podwyższenie bilirubiny pośredniej
 - o Czynność hematologiczna:

Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu

Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$

Całkowita hemoglobina ≥ 10 g/dl bez transfuzji w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu

Pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów dotyczących funkcji hematologicznych z powodu rozległego zajęcia szpiku przez NHL/CLL i/lub cytopenii związanych z chorobą (np. małopłytkowości immunologicznej), mogli zostać włączeni do badania po omówieniu i potwierdzeniu przez Monitora Medycznego
 - o Kreatynina w surowicy \leq GGN lub szacowany klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min metodą Cockcrofta-Gaulta lub innymi standardowymi metodami instytucjonalnymi (np. na podstawie badania nerek w medycynie nuklearnej)
- Dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi $< 1\%$ rocznie, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych, w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy), w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy.
 - o Kobiety w wieku rozrodczym to kobiety, które przeszły menarche, nie osiągnęły stanu pomonopauzalnego (≥ 12 miesięcy bez miesiączki bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie zostały poddane chirurgicznej sterylizacji (usunięcie jajników i/lub macicy)
 - o Przykłady metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi $\approx 1\%$ rocznie, obejmują obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizację mężczyzn, ustalone prawidłowe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych hamujących owulację, uwalniające hormony urządzenia wewnątrzmaciczne oraz miedziane urządzenia wewnątrzmaciczne
 - o Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzowe, owulacyjne, objawowe lub poowulacyjne) oraz stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji
- W przypadku mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatywy oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia
 - o Z partnerkami w wieku rozrodczym lub partnerkami w ciąży mężczyźni muszą zachować abstynencję lub stosować prezerwatywę w okresie leczenia i przez co najmniej 60 dni po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu i tocilizumabu (jeśli dotyczy), aby uniknąć narażenia zarodka. W tym samym okresie mężczyźni muszą powstrzymać się od oddawania nasienia
 - o Okresowa abstynencja i stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji
- Pacjenci leczeni alemtuzumabem, fludarabiną, kladrybiną lub pentostatyną w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu mogą zostać włączeni do badania tylko po potwierdzeniu tego faktu przez Monitora Medycznego

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

Kryteria
wykluczenia

- Niezdolność do przestrzegania ograniczeń związanych z hospitalizacją i czynnościami wymaganymi przez protokół
- Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy)
 - Kobiety, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy bez miesiączki nie wywołanej terapią) lub nie są chirurgicznie sterylne (usunięcie jajników i/lub macicy) muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania. Jeśli test ciążowy z surowicy nie został wykonany w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania, musi być dostępny negatywny wynik testu ciążowego z moczu (wykonany w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania)
- Wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego, radioimmunokoniugatu lub koniugatu przeciwciała z lekiem w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Wcześniejsze leczenie układowymi środkami immunoterapeutycznymi, których mechanizm działania obejmuje komórki T, w tym między innymi terapia cytokinami oraz przeciwciała terapeutyczne anty-CTLA-4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*), anty-PD-1 (ang. *programmed death receptor 1*) i anty-PD-L1 (ang. *programmed cell death ligand 1*), w ciągu 12 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, związane z wcześniejszymi lekami immunoterapeutycznymi (np. terapie inhibitorami punktów kontrolnych):
 - Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 z wyjątkiem endokrynopatii stopnia 3, w przypadku której zastosowano leczenie zastępcze
 - Zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, które nie ustąpiły do poziomu wyjściowego po przerwaniu leczenia
 - W przypadku niektórych wcześniejszych terapii, takich jak terapia komórkami CAR-T, pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 związanymi z układem odpornościowym (np. zespół uwalniania cytokin) mogą zostać dopuszczeni do badania po omówieniu i potwierdzeniu przez Monitora Medycznego
- Leczenie jakimkolwiek środkiem chemioterapeutycznym lub leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwnowotworowym (badanym lub innym) w ciągu 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Leczenie radioterapią w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. Jeśli pacjenci otrzymali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć ≥ 1 mierzalną zmianę poza polem promieniowania. Kwalifikowali się pacjenci, którzy mieli tylko jedną mierzalną zmianę, która była wcześniej napromieniana, ale następnie nastąpiła progresja
- Autologiczny przeszczep szpiku kostnego w ciągu 100 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Aktualna kwalifikacja do autologicznego przeszczepu szpiku kostnego u pacjentów z R/R DLBCL lub R/R transformowanym FL
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
- Wcześniejsze przeszczepienie narządów
- Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barre'go, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek
 - Pacjenci z odległą historią lub dobrze kontrolowaną chorobą autoimmunologiczną mogą kwalifikować się do udziału w badaniu po omówieniu i potwierdzeniu przez Monitora Medycznego

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

- Dodatnie wyniki testów serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) na ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)
- Ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)- pacjenci, którzy mają dodatnie wyniki badań na obecność przeciwciał HCV, muszą mieć ujemne wyniki badań na obecność HCV metodą PCR, aby mogli uczestniczyć w badaniu
- Dodatnie wyniki testów serologicznych na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
- Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badania lub przewidywanie, że taka żywa szczepionka atenuowana będzie wymagana podczas w trakcie badania
 - Pacjentom nie wolno otrzymywać żywych, atenuowanych szczepionek podczas otrzymywania leczenia w ramach badania lub po podaniu ostatniej dawki do czasu powrotu komórek B do normalnego zakresu. Zabite szczepionki lub toksyny należy podawać co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką leczenia w ramach badania, aby umożliwić wytworzenie wystarczającej odporności
 - Inaktywowane szczepienia przeciwko grypie powinny być podawane wyłącznie w sezonie grypowym
 - Badacze powinni sprawdzić stan zaszczepienia potencjalnych pacjentów branych pod uwagę w tym badaniu i postępować zgodnie z wytycznymi U.S. Centers for Disease Control and Prevention dotyczącymi szczepienia osób dorosłych wszelkimi innymi szczepionkami niebędącymi żywymi, przeznaczonymi do zapobiegania chorobom zakaźnym przed rozpoczęciem badania
- Ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (w tym m.in. cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid i leki zwalczające czynnik martwicy nowotworów) z wyjątkiem leczenia kortykosteroidami ≤ 10 mg/dobę prednizonu lub odpowiednika w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu
 - Pacjenci, którzy otrzymali ostre, systemowe leki immunosupresyjne (np. pojedyncza dawka deksametazonu na nudności lub objawy B) mogą zostać włączeni do badania po omówieniu i potwierdzeniu przez Monitora Medycznego
 - Dozwolone jest stosowanie wziewnych kortykosteroidów
 - Dopuszcza się stosowanie mineralokortykoidów w celu opanowania niedociśnienia ortostatycznego
 - Dozwolone jest stosowanie fizjologicznych dawek kortykosteroidów w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy
- Historia nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, według oceny badacza
- Wszelkie poważne schorzenia lub nieprawidłowości w klinicznych testach laboratoryjnych, które w ocenie badacza lub monitora medycznego badacza lub monitora medycznego, które uniemożliwiają bezpieczny udział pacjenta w badaniu i jego ukończenie lub które mogłyby wpłynąć na zgodność z protokołem lub interpretację wyników

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n	Status ECOG, n	Stopniowanie Ann Arbor, n		Liczba poprzednich linii terapii, n	
				I: 5 (6%)	II: 16 (18%)		
MON, N = 90	60 (53; 67)	55 (61%)	0: 53 (59%)	III: 25 (28%)	3: 28 (31%)	2: 34 (38%)	
			1: 37 (41%)	IV: 44 (49%)	>3: 28 (31%)		
Przedwczesne zakończenie leczenia							
Przeływ chorych podczas leczenia wstępnego	Skrinyng	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenia początkowego
			Ogółem	Progresja choroby	AEs	Decyzja lekarza	

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

							prze- ciwi- nowo- tworowej		
MON, N = 90	90 (100%)	90 (100%)	36 (40,0%)	25 (27,8%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)	54 (60,0%)
Przeptyw chorych podczas leczenia	Otrzymanie leczenia (pop. bezpieczeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia					Zgon	Po- nowne leczenie	Obser- wacja
		Ogółem	Progresja choroby	Wycofanie zgody	AEs				
MON, N = 90	90 (100%)	12 (13,3%)	6 (6,7%)	4 (4,4%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	2 (2,2%)	76 (84,4%)	

Wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	Ocena niezależnej komisji (ICR)	Ocena badacza
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n, [% (95% CI)] (odcięcie danych: 27 sierpnia 2021, <i>Budde 2022</i>)	72 [80,0% (70,3; 87,7)]	70 [77,8% (67,8; 85,9)]
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n, [% (95% CI)] (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, <i>GBA 2022</i>)	73 [81,1% (71,8; 87,9)]	70 [77,8% (bd.)]
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n, [% (95% CI)] (odcięcie danych: 20 maja 2022, <i>Bartlett 2022</i>)	-	70 [77,8% (67,8; 85,9)]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n, [% (95% CI)] (odcięcie danych: 27 sierpnia 2021, <i>Budde 2022</i>)	54 [60,0% (49,1; 70,2)]	54 [60,0% (49,1; 70,2)]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n, [% (95% CI)] (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, <i>GBA 2022</i>)	54 [60,0% (49,7; 69,5)]	54 [60,0% (49,7; 69,5)]
Całkowita odpowiedź na leczenie, n, [% (95% CI)] (odcięcie danych: 20 maja 2022, <i>Bartlett 2022</i>)	-	54 [60,0% (49,1; 70,2)]
Czas do pierwszej odpowiedzi, mies., (95% CI) (<i>Budde 2022</i>)	1,4 (1,2; 2,9)	1,4 (1,2; 2,8)
Czas do pierwszej całkowitej odpowiedzi, mies., (95% CI) (<i>Budde 2022</i>)	3,0 (1,4; 5,7)	3,0 (1,4; 5,7)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), odcięcie danych: 27 sierpnia 2021, <i>Budde 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	29/72 (40%)	27/70 (39%)
Mediana, mies., (95% CI)	22,8 [†] (9,7; NO)	22,8 [†] (18,7; NO)
12-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	61,8% (50,0; 73,7)	64,8% (53,1; 76,5)
18-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	56,9% (44,1; 69,6)	62,5% (50,4; 74,7)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), odcięcie danych: 3 stycznia 2022, <i>GBA 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	29/72 (40,0%)	-
Mediana, mies., (95% CI)	22,8 (13,7; NO)	-
Czas trwania odpowiedzi (DOR), odcięcie danych: 20 maja 2022, <i>Bartlett 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	bd.	-

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

Mediana, mies., (95% CI)	NO (22,8; NO)	-
24-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	60,8% (46,8; 74,2)	-
Czas trwania odpowiedzi u pacjentów z całkowitą odpowiedzią (<i>Budde 2022</i>)		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Mediana, mies., (95% CI)	22,8 ⁺ (18,7; NO)	22,8 ⁺ (19,9; NO)
12-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	76,4% (64,6; 88,1)	84,3% (74,3; 94,3)
18-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	70,2% (56,7; 83,8)	81,3% (70,0; 92,5)
Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR), odcięcie danych: 27 sierpnia 2021, <i>Budde 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	16/54 (30%)	12/54 (22%)
Mediana, mies., (95% CI)	NO (14,6; NO)	NO (17,8; NO)
12-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	71,4% (57,9; 84,9)	80,4% (68,8; 92,0)
18-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	63,7% (48,0; 79,4)	66,6% (45,5; 87,8)
Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR), odcięcie danych: 3 stycznia 2022, <i>GBA 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	16/54 (30,0%)	-
Mediana, mies., (95% CI)	NO (18,7; NO)	-
12-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	73,65% (61,25; 86,05)	-
18-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	67,63% (53,71; 81,55)	-
24-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	62,43% (46,27; 78,58)	-
Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR), odcięcie danych 20 maja 2022, <i>Bartlett 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	bd	-
Mediana, mies., (95% CI)	NO (NO; NO)	-
24-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	79,5% (66,7%; 92,2%)	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS), odcięcie danych: 27 sierpnia 2021, <i>Budde 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	42 (47%)	41 (46%)
Mediana, mies., (95% CI)	17,9 (10,1; NO)	21,1 (11,8; NO)
12-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	57,7% (46,9; 68,4)	57,6% (46,8; 68,4)
18-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	47,0% (34,4; 59,6)	51,0% (38,9; 63,0)
Przeżycie wolne od progresji (PFS), odcięcie danych: 3 stycznia 2022, <i>GBA 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	42 (46,7%)	-
Mediana, mies., (95% CI)	17,9 (10,9; NO)	-
Przeżycie wolne od progresji (PFS), odcięcie danych 20 maja 2022, <i>Bartlett 2022</i>		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	bd.	-
Mediana, mies., (95% CI)	NO (12,0; NO)	-
24-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	51,4% (39,4; 63,3)	-

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

Czas do następnej terapii† (*Budde 2022*)

Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	33 (37%)
Mediana, mies., (95% CI)	NO (16,2; NO)
12-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	68,1% (58,3; 77,9)
18-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	61,0% (50,0; 72,0)
Przeżycie całkowite (OS)‡, odcięcie danych: 27 sierpnia 2021, <i>Budde 2022</i>	
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	8 (9%)
Mediana, mies., (95% CI)	NO (NO; NO)
12-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	93,0% (87,6; 98,4)
18-miesięczny wskaźnik wolny od zdarzeń (95% CI)	89,6% (82,5; 96,6)
Przeżycie całkowite (OS)‡, odcięcie danych: 3 stycznia 2022, <i>GBA 2022</i>	
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	10 (11,1%)
Mediana, mies., (95% CI)	NO (NO; NO)

▪ Ocena jakości życia – średnia zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, *GBA 2022*)

Oceniany element	Średnia (SD) wartość wyjściowa	Średnia (SD) wartość na końcu leczenia	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)
Utrata apetytu	1,22 (0,56), N = 85	1,36 (0,66), N = 70	0,147 (0,081), N = 68
Zaparcia	1,37 (0,72), N = 84	1,26 (0,56), N = 70	-0,104 (0,063), N = 67
Biegunka	1,25 (0,53), N = 84	1,34 (0,63), N = 70	0,060 (0,076), N = 67
Duszności	1,66 (0,93), N = 83	1,44 (0,77), N = 70	-0,212 (0,094), N = 66
Zmęczenie	30,59 (24,62), N = 85	29,52 (26,54), N = 70	-1,144 (3,005), N = 68
Nudności/wymioty	3,33 (8,83), N = 85	4,76 (9,89), N = 70	0,735 (1,187), N = 68
Ból	16,86 (23,50), N = 85	15,00 (23,08), N = 70	-1,716 (2,612), N = 68
Bezsensowność	1,89 (1,01), N = 85	1,72 (0,89), N = 69	-0,134 (0,097), N = 67
Ogólny stan zdrowia (GHS)	67,25 (27,28), N = 72	71,20 (26,31), N = 57	3,546 (3,315), N = 47
Funkcjonowanie poznawcze	86,55 (15,93), N = 83	84,52 (19,52), N = 70	-1,515 (2,010), N = 66
Funkcjonowanie emocjonalne	79,82 (19,13), N = 81	81,67 (22,14), N = 70	1,641 (2,380), N = 66
Funkcjonowanie fizyczne	83,78 (20,41), N = 85	83,52 (20,98), N = 70	-0,270 (2,116), N = 68
Pełnienie ról	79,22 (29,42), N = 85	79,76 (25,04), N = 70	0,490 (2,739), N = 68
Funkcjonowanie społeczne	77,71 (27,08), N = 83	80,0 (27,16), N = 70	2,778 (2,872), N = 66

▪ Ocena jakości życia – średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, *GBA 2022*)

Oceniany element	Średnia (SD) wartość wyjściowa	Średnia (SD) wartość na końcu leczenia	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)
EQ-5D VAS	73,41 (20,09), N = 81	78,34 (16,74), N = 68	4,169 (1,970), N = 65

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

▪ Ocena jakości życia – średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, *GBA 2022*)

Oceniany element	Średnia (SD) wartość wyjściowa	Średnia (SD) wartość na końcu leczenia	Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)
FACT-Lym wynik ogólny	47,10 (8,93), N = 84	50,02 (8,28), N = 70	1,846 (0,934), N = 67

▪ Ocena jakości życia – czas do klinicznie istotnego pogorszenia (o ≥ 10 punktów) wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, *GBA 2022*)

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Utrata apetytu	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zaparcia	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Biegunka	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Duszności	80	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zmęczenie	82	57 (69,5%)	1,0 (0,8; 3,5)
Nudności/wymioty	82	23 (28,0%)	NO (11,1; NO)
Ból	82	42 (51,2%)	6,4 (2,2; NO)
Bezsenna	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Ogólny stan zdrowia (GHS)	68	31 (45,6%)	NO (3,5; NO)
Funkcjonowanie poznawcze	80	43 (53,8%)	5,1 (2,1; NO)
Funkcjonowanie emocjonalne	80	27 (33,8%)	12,0 (6,4; NO)
Funkcjonowanie fizyczne	82	36 (43,9%)	7,7 (5,6; NO)
Pełnienie ról	82	48 (58,5%)	3,5 (1,0; 5,7)
Funkcjonowanie społeczne	80	42 (52,5%)	5,6 (1,0; NO)

▪ Ocena jakości życia – czas do klinicznie istotnego pogorszenia (o ≥ 15 punktów) wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, *GBA 2022*)

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Utrata apetytu	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zaparcia	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Biegunka	81	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Duszności	80	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Zmęczenie	82	36 (43,9%)	9,1 (3,3; NO)
Nudności/wymioty	82	23 (28,0%)	NO (11,1; NO)
Ból	82	42 (51,2%)	6,4 (2,2; NO)
Bezsenna	82	0 (0,0%)	NO (NO; NO)
Ogólny stan zdrowia (GHS)	68	31 (45,6%)	NO (3,5; NO)
Funkcjonowanie poznawcze	80	43 (53,8%)	5,1 (2,1; NO)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

Funkcjonowanie emocjonalne	80	27 (33,8%)	12,0 (6,4; NO)
Funkcjonowanie fizyczne	82	21 (25,6%)	NO (8,3; NO)
Pełnienie ról	82	48 (58,5%)	3,5 (1,0; 5,7)
Funkcjonowanie społeczne	80	42 (52,5%)	5,6 (1,0; NO)

▪ **Ocena jakości życia – czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku kwestionariusza EQ-5D (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, GBA 2022)**

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Czas do pogorszenia EQ-5D VAS o ≥ 10 punktów	78	39 (50,0%)	4,9 (2,3; NO)
Czas do pogorszenia EQ-5D VAS o ≥ 15 punktów	78	25 (32,1%)	NO (11,3; NO)

▪ **Ocena jakości życia – czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku kwestionariusza FACT-Lym (odcięcie danych: 3 stycznia 2022, GBA 2022)**

Oceniany element	N	Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]
Czas do pogorszenia wyniku FACT-Lym o 3 punkty	81	39 (48,1%)	6,6 (3,3; NO)
Czas do pogorszenia wyniku FACT-Lym o 9 punktów	81	14 (17,3%)	NO (NO; NO)

▪ **Porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną (McGough 2022)**

Punkt końcowy	MOS, N = 90	RWD, N = 87 (efektywnie: 47)	Efekt (95% CI) MOS vs RWD
ORR	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 80% (72%; 88%)	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 75% (63%; 86%)	OR = 1,23 (0,52; 2,93)
CR	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 60% (50%; 70%)	Odsetek odpowiedzi (95% CI): 33% (19%; 47%)	OR = 3,18 (1,41; 7,17)
PFS	Mediana (95% CI) [miesiące]: 17,9 (10,1; NO)	Mediana (95% CI) [miesiące]: 10,1 (6,54; 22,8)	HR = 0,82 (0,53; 1,27)
OS	Mediana (95% CI) [miesiące]: NO (NO; NO)	Mediana (95% CI) [miesiące]: NO (NO; NO)	HR = 0,43 (0,19; 0,94)
TTNT	Mediana (95% CI) [miesiące]: NO (16,2; NO)	Mediana (95% CI) [miesiące]: 19,4 (8,98; 22,6)	HR = 0,77 (0,47; 1,26)

▪ **Analiza bezpieczeństwa**

AEs	Stopień 1-2	Stopień 3	Stopień 4
Zespół uwalniania cytokin	▪ 38 (42%)	▪ 1 (1%)	▪ 1 (1%)
Zmęczenie	▪ 33 (37%)	▪ 0	▪ 0

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

▪ Ból głowy	▪ 27 (30%)	▪ 1 (1%)	▪ 0
▪ Neutropenia lub zmniejszona liczba neutrofilii	▪ 2 (2%)	▪ 12 (13%)	▪ 12 (13%)
▪ Gorączka	▪ 25 (28%)	▪ 1 (1%)	▪ 0
▪ Hipofosfatemia	▪ 9 (10%)	▪ 15 (17%)	▪ 0
▪ Świąd	▪ 19 (21%)	▪ 0	▪ 0
▪ Hipokaliemia	▪ 15 (17%)	▪ 2 (2%)	▪ 0
▪ Kaszel	▪ 16 (18%)	▪ 0	▪ 0
▪ Zaparcie	▪ 16 (18%)	▪ 0	▪ 0
▪ Biegunka	▪ 15 (17%)	▪ 0	▪ 0
▪ Nudności	▪ 15 (17%)	▪ 0	▪ 0
▪ Wysypka	▪ 13 (14%)	▪ 1 (1%)	▪ 0
▪ Suchość skóry	▪ 14 (16%)	▪ 0	▪ 0
▪ Niedokrwistość	▪ 5 (6%)	▪ 7 (8%)	▪ 0
▪ Dreszcze	▪ 11 (12%)	▪ 1 (1%)	▪ 0
▪ Hipomagnezemia	▪ 11 (12%)	▪ 0	▪ 0
▪ Zwiększona aktywność ALT	▪ 6 (7%)	▪ 4 (4%)	▪ 1 (1%)
▪ Bezsenność	▪ 11 (12%)	▪ 0	▪ 0
▪ Bóle stawów	▪ 10 (11%)	▪ 0	▪ 0
▪ Obrzęk obwodowy	▪ 10 (11%)	▪ 0	▪ 0
▪ Ból brzucha	▪ 8 (9%)	▪ 1 (1%)	▪ 0
▪ Ból pleców	▪ 8 (9%)	▪ 1 (1%)	▪ 0
▪ Zawroty głowy	▪ 9 (10%)	▪ 0	▪ 0
▪ Zakażenie dróg moczowych	▪ 8 (9%)	▪ 1 (1%)	▪ 0
▪ Złuszczenie skóry	▪ 9 (10%)	▪ 0	▪ 0
▪ Trombocytopenia lub zmniejszona liczba płytek krwi	▪ 5 (6%)	▪ 0	▪ 4 (4%)

Uwagi

- Badanie jednoramienne, wszyscy pacjenci przyjmowali mosunetuzumab (MOS)
- Brak zaślepienia – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji
- Ocena punktów końcowych była wykonywana przez niezależną komisję (IRC) i badacza, jedynie dwa punkty końcowe tj. czas do następnej terapii oraz przeżycie całkowite nie były poddawane tej ocenie z powodu obiektywnego charakteru tych punktów końcowych
- 54 (60%) pacjentów ukończyło leczenie wstępne. W momencie odcięcia danych 2 (2,2%) pacjentów było w trakcie wznowienia leczenia, 76 (84,4%) chorych było w trakcie obserwacji, a 12 (13,3%) pacjentów przerwało leczenie

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

GO29781 (NCT02500407, publikacja *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Matasar 2022*, *Bartlett 2022* oraz *Sehn 2023*, dokument *GBA 2022*)

- W dodatkowym dokumencie *GBA 2022* przedstawiono dane z późniejszym punktem odcięcia danych w porównaniu z publikacją *Budde 2022*: 3 stycznia 2022 roku, ponadto w dokumencie tym przedstawiono wyniki oceny jakości życia, nie raportowane wcześniej w publikacji *Budde 2022*
- W odnalezionych doniesieniach konferencyjnych przedstawiono oceny z dłuższych okresów obserwacji: w doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2022* po okresie obserwacji o medianie 26,7 (zakres: 2,0; 36,2) z odcięciem danych 20 maja 2022 roku, natomiast w doniesieniu *Sehn 2023* po okresie o medianie 28,6 miesięcy (odcięcie danych 8 lipca 2022), ale w przypadku tego doniesienia analiza dotyczyła chorych uzyskujących CR na końcu leczenia)
- W doniesieniu konferencyjnym *Matasar 2022* przedstawiono dodatkowo informacje o bezpieczeństwie pacjentów w podziale na chorych w wieku <65 lat (n = 60) oraz 65 lat lub więcej (n = 30)

† Oszacowane mediany zostało oparte na mniej niż 10% respondentów pozostających w grupie ryzyka i mogą nie być wiarygodne;

‡ Czas do następnej terapii i przeżycie całkowite są obiektywnymi punktami końcowymi (tj. oparte na dacie zgonu lub następnej linii leczenia) i dlatego nie wymagały oceny przez niezależną komisję lub badacza.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	19
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	19
Tabela 4. Charakterystyka metodyki badania <i>GO29781</i>	28
Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniu <i>GO29781</i>	30
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu <i>GO29781</i>	31
Tabela 7. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne pacjentów uwzględnionych w badaniu <i>GO29781</i>	34
Tabela 8. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>GO29781</i>	36
Tabela 9. Ekspozycja na leczenie w badaniu <i>GO29781</i>	38
Tabela 10. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu <i>GO29781</i>	39
Tabela 11. Wyniki oceny przeżycia całkowitego (OS) w dłuższym okresie obserwacji w podgrupie chorych z CR na końcu leczenia, ocena badaczy; doniesienie <i>Sehn 2023</i>	39
Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby, badanie <i>GO29781</i>	40
Tabela 13. Wyniki oceny PFS w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienia <i>Bartlett 2022</i> oraz <i>Sehn 2023</i>	41
Tabela 14. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>GO29781</i>	42
Tabela 15. Ocena odpowiedzi na leczenie (według niezależnej komisji) w wybranych podgrupach chorych badania <i>GO29781</i> , publikacja <i>Budde 2022</i>	43
Tabela 16. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienie <i>Bartlett 2022</i>	47
Tabela 17. Ocena czasu trwania odpowiedzi na leczenie, badanie <i>GO29781</i>	48
Tabela 18. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienia <i>Bartlett 2022</i> oraz <i>Sehn 2023</i>	49
Tabela 19. Ocena czasu do kolejnej linii leczenia, badanie <i>GO29781</i>	51
Tabela 20. Wyniki oceny czasu do kolejnej linii leczenia (TTNT) w dłuższym okresie obserwacji, ocena badaczy; doniesienie <i>Bartlett 2022</i>	51
Tabela 21. Wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu <i>GO29781</i> (dokument <i>GBA 2022</i>).....	52
Tabela 22. Ocena czasu do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30, badanie <i>GO29781</i> (dokument <i>GBA 2022</i>).....	54
Tabela 23. Wyniki oceny jakości życia według skali EQ-5D VAS w badaniu <i>GO29781</i> (dokument <i>GBA 2022</i>).....	56

Tabela 24. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia oceny jakości życia według skali EQ-5D VAS w badaniu <i>GO29781</i> (dokument <i>GBA 2022</i>).....	56
Tabela 25. Wyniki oceny jakości życia według skali FACT-Lym w badaniu <i>GO29781</i>	57
Tabela 26. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia oceny jakości życia według skali FACT-Lym w badaniu <i>GO29781</i> (dokument <i>GBA 2022</i>).....	57
Tabela 27. Wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz terapie stosowane w porównywanych kohortach pacjentów, doniesienie <i>McGough 2022</i>	59
Tabela 28. Wyniki porównania mosunetuzumabu z leczeniem stosowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej, doniesienie <i>McGough 2022</i>	61
Tabela 29. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, badanie <i>GO29781</i>	63
Tabela 30. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>GO29781</i>	64
Tabela 31. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych względem wieku; doniesienie konferencyjne <i>Matasar 2022</i>	65
Tabela 32. Działania niepożądane u chorych otrzymujących preparat Lunsumio (<i>ChPL Lunsumio 2023</i>).	67
Tabela 33. Badania w toku oceniające mosunetuzumab.	73
Tabela 34. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	93
Tabela 35. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	97
Tabela 36. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	97
Tabela 37. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	97
Tabela 38. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>GO29781</i>	98

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	27
Wykres 2. Ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, według niezależnej komisji) w wybranych podgrupach chorych badania <i>GO29781</i> , publikacja <i>Budde 2022</i>	45
Wykres 3. Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, według niezależnej komisji) w wybranych podgrupach chorych badania <i>GO29781</i> , publikacja <i>Budde 2022</i>	46

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Lunsumio 2023** Analiza Problemu Decyzyjnego. Lunsumio (mosunetuzumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Aestimo s.c. Kraków 2023
- Bartlett 2022** Nancy L. Bartlett, Laurie H. Sehn, Matthew J. Matasar, Stephen J. Schuster, Sarit Assouline, Pratyush Giri, John Kuruvilla, Miguel Canales, Sascha Dietrich, Keith Fay, Matthew Ku, Loretta J. Nastoupil, Michael C. Wei, Shen Yin, Iris To, Huang Huang, Juliana Min, Elicia Penuel, L. Elizabeth Budde; Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1467–1470. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157691>
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Budde 2022** Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1055-1065
- Cheson 2007** Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–86
- ChPL Lunsumio 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Lunsiumio 30 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka z dnia 20 kwietnia 2023 r.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Dreyling 2022** Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M, Popplewell LL, Chavez J, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Perez-Simon JA, Chen A, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer A, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Paule I, Zia A, Awasthi R, Han X, Germano D, O'Donovan D, Ramos R, Masood A, Thieblemont C, Fowler NH, Schuster SJ. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):1459-1463. doi:10.1182/blood-2022-158024

- EMA 2021** European Medicine Agency. EU/3/21/2517: Orphan designation for the treatment of follicular lymphoma. Mosunetuzumab.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2517>
Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.
- EMA 2023** European Medicines Agency. Lunsumio (mosunetuzumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio#product-information-section>
Data ostatniego dostępu: 7.09.2023 r.
- EPAR 2022** European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report: Lunsumio. Procedure No. EMEA/H/C/005680/0000.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.
- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 7.09.2023 r.
- FACIT 2023** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). FACT-Lym (Version 4) for patients with lymphoma (NHL).
Dostępne online pod adresem: <https://www.facit.org/measures/FACT-Lym>
Data ostatniego dostępu: 5 lipca 2023
- FAERS 2023** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 7.09.2023 r.
- FDA 2023** Highlights of prescribing information for Lunsumio (mosunetuzumab).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761263s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 7.09.2023 r.
- Fowler 2022** Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Poplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Zia A, Awasthi R, Masood A, Anak O, Schuster SJ, Thieblemont C. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325-332. doi:10.1038/s41591-021-01622-0
- GBA 2022** Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Folikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). Modul4A, Anhang 4G
Dostępne pod adresem: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5839/2022_06_13_Modul4A_Mosunetuzumab_Anhang4G.pdf
Data ostatniego dostępu: 04.07.2023 r.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Jacobson 2022** Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R, Leslie LA, Yakoub-Agha I, Oluwole OO, Fung HCH,

- Rosenblatt J, Rossi JM, Goyal L, Plaks V, Yang Y, Veza R, Avanzi MP, Neelapu SS. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91-103. doi:10.1016/S1470-2045(21)00591-X
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Maddocks 2017** Maddocks K, Barr PM, Cheson BD, Little RF, Baizer L, Kahl BS, Leonard JP, Fowler N, Gordon LI, Link BK, Friedberg JW, Ansell SM. Recommendations for Clinical Trial Development in Follicular Lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(3):djw255. doi:10.1093/jnci/djw255
- Mangal 2018** Mangal N, Salem AH, Li M, Menon R, Freise KJ. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):37-43. doi:10.1002/hon.2463
- Matasar 2022** Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil LJ, Wei MC, Yin S, To I, Turner D, Huang H, Min J, Penuel E, Budde LE. MOSUNETUZUMAB IS EFFICACIOUS AND WELL TOLERATED IN PATIENTS AGED <65 AND ≥65 YEARS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND ≥2 PRIOR THERAPIES: SUBGROUP ANALYSIS OF A PIVOTAL PHASE II STUDY. *HemaSphere* 2022; 6:1955-1956
- McGough 2022** Sarah F. McGough, Natasha Shamas, Jue Wang, Mahmoud Jaber, Binay Swarup, Marie-Helene Blanchet Zumofen, Bertrand Lautié, Joana Parreira, Michael C. Wei, Ashwini Shewade; An External Control for Mosunetuzumab Using Real-World Data in Follicular Lymphoma in the Third or Subsequent Lines of Systemic Therapy. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 3658–3660. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159640>
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** 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
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2023** European Medicines Agency Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights>.
Data ostatniego dostępu: 7.09.2023 r.
- Sehn 2023** Sehn LH, Bartlett NL, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Shadman M, Cheah CY, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Wei MC, Yin S, To I, Hu N, Min J, Penuel E, Belousov A, Coimbra A, Jemaa S, Bender B, Turner D, Budde LE. Mosunetuzumab Demonstrates Durable Responses in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and ≥2 Prior

- Therapies: Updated Analysis of a Pivotal Phase II Study. *Hematological Oncology*. 2023;41(S2):122-125. doi:10.1002/hon.3163_83
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobój-czych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 7.09.2023 r.
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for Inter-national Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 28.06.2023 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Zhu 2017** Zhu R, Lu D, Chu YW, Chai A, Green M, Zhang N, Jin JY. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Stud-ies. *AAPS J*. 2017;19(3):669-681. doi:10.1208/s12248-017-0056-x