



IGNORANTIA NOCET

# Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 29.03.2024 r.

Osoby do kontaktu:

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

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

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 29.03.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2024.6.MPK z dnia 8 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26.10.2023 r.

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

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



**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

Indeks skrótów .....	8
Streszczenie .....	12
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka .....	21
3. Przegląd systematyczny dla epkorytamabu .....	23
3.1. Źródła danych .....	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań .....	23
3.3. Ocena jakości badań .....	24
3.4. Strategia wyszukiwania .....	24
3.4.1. Strategia wyszukiwania dla epkorytamabu.....	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.6. Badania włączone .....	29
3.6.1. Opracowania wtórne .....	32
3.6.2. Badania pierwotne dla epkorytamabu .....	32
4. Analiza MAIC.....	46
4.1. Przegląd systematyczny dla komparatorów.....	46
4.2.  .....	46
4.3. Ocena jakości badań .....	52
4.4. Metodyka MAIC .....	52
4.4.1.  .....	52
4.4.2. Metodyka porównania.....	53

---

---

<b>5.</b>	<b>Interpretacja wyników .....</b>	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>Ekstrakcja danych .....</b>	<b>58</b>
6.1.	<i>EPCORE NHL-1</i> .....	58
6.2.	.....	59
<b>7.</b>	<b>Ocena skuteczności epkorytamabu na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i> .....</b>	<b>60</b>
7.1.	Odpowiedź na leczenie .....	60
7.1.1.	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	61
7.1.2.	Czas trwania odpowiedzi .....	62
7.1.3.	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie .....	65
7.1.	Przeżycie wolne od progresji .....	66
7.1.1.	Czas przeżycia wolnego od progresji .....	66
7.1.2.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby .....	67
7.2.	Przeżycie całkowite .....	68
7.2.1.	Czas przeżycia całkowitego.....	68
7.2.2.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.....	70
7.3.	Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej.....	71
7.4.	Negatywizacja MRD .....	72
7.5.	Jakość życia .....	72
7.5.1.	FACT-Lym.....	73
7.5.2.	EQ-5D-3L.....	76
7.5.3.	Ocena jakościowa .....	76
<b>8.</b>	.....	<b>79</b>
8.1.	.....	79

---

---

8.2.	████████████████████	.....	84
8.2.1.	████████████████████	.....	84
8.2.2.	██	.....	87
8.3.	████████████████████	.....	90
8.3.1.	██	.....	90
8.3.2.	██	.....	92
<b>9.</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i></b>	<b>.....</b>	<b>95</b>
9.1.	Analiza pierwotna w populacji LBCL.....		95
9.1.1.	Profil bezpieczeństwa ogółem .....		96
9.1.2.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....		97
9.1.3.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....		99
9.1.4.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....		101
9.1.5.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia .....		103
9.1.6.	Zakażenia .....		104
9.2.	████████████████████	.....	107
9.2.1.	██	.....	107
9.2.1.	██	.....	108
9.2.2.	██	.....	109
<b>10.</b>	<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....</b>		<b>113</b>
10.1.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....		113
10.1.1.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....		113
10.1.2.	Opis wybranych działań niepożądanych .....		118
10.2.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>FDA 2023</i> .....		119

---

---

10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC .....	119
<b>11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie EMA 2023 .....</b>	<b>120</b>
<b>12. Ograniczenia .....</b>	<b>122</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>124</b>
13.1. <i>EPCORE NHL-1</i> .....	124
13.1.1. Skuteczność .....	124
13.1.2. Bezpieczeństwo .....	126
13.2. MAIC .....	127
13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	131
13.4. Wnioski .....	131
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>132</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>138</b>
15.1. <i>EPCORE NHL-1</i> – wyniki w podgrupach .....	138
15.1.1. ORR .....	138
15.1.2. CR .....	139
15.1.3. DOR .....	141
15.1.4. Jakość życia .....	142
15.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	145
15.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	147
15.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych .....	147
15.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	149
15.4.1. <i>EPCORE NHL-1</i> .....	149

---

---

15.5.		155
15.5.1.		155
15.5.2.		162
15.6.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	164
15.6.1.	Badania wykluczone dla epkorytamabu	164
15.7.	Skale oceny jakości badań	165
15.8.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	167
15.9.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	168
<b>16.</b>	<b>Spis tabel</b>	<b>170</b>
<b>17.</b>	<b>Spis rysunków</b>	<b>174</b>
<b>18.</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>176</b>
18.1.	Publikacje włączone w ramach przeglądów systematycznych (wg PRISMA)	176
18.2.		177
18.3.	Pozostałe referencje bibliograficzne	179

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AES	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
Axi-cel	akxykabtagen cyloleucel
B	bendamustyna
b/d	brak danych
BR	Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIT	chemioimmunoterapia
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews</i> – centrum przeglądów
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
CUP	ang. <i>compassionate use program</i> – "program powodowany współczuciem"
DCO	ang. <i>data cut-off</i> – data odcięcia
DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych



Skrót	Rozwinięcie
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPCO	epkorytamab
EQ-5D-3L	ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 3-Levels</i> – pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący 3 wymiarów jakości życia
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniaki grudkowe
FL3B	ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i> – chłoniak grudkowy stopnia 3B
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplastybę
GGN	górna granica normy
HGBCL	ang. <i>high-grade B cell lymphoma</i> – chłoniak z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LBCL	ang. <i>large B cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NSAA	ang. <i>non-steroidal anti-androgen</i> – niesteroidowy antyandrogen
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
<i>Peto OR</i>	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	Placebo
PMBCL	ang. <i>primary mediastinal B cell lymphoma</i> - pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B
PMBCs	ang. <i>peripheral blood mononuclear cells</i> – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej
POLA	polatuzumab wedotyny
Pola-BR	polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	ang. <i>patient reported outcomes</i> – punkty końcowe raportowane przez chorego
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PSUSA	ang. <i>Periodic Safety Update Report single assessment</i> – procedura jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie
R	rytuksymab
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
R-DHA	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w guzach litych
R-GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatynę i gemcytabinę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatinę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RT	Radioterapia
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
Tafa-len	Tafasytamab + lenalidomid
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
tFL	ang. <i>Transformed Follicular Lymphoma</i> – transformowany chłoniak grudkowy
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
Tisa-cel	tisagenlecleucel
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Tepkinly® (epkorytamab) stosowanego w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym.

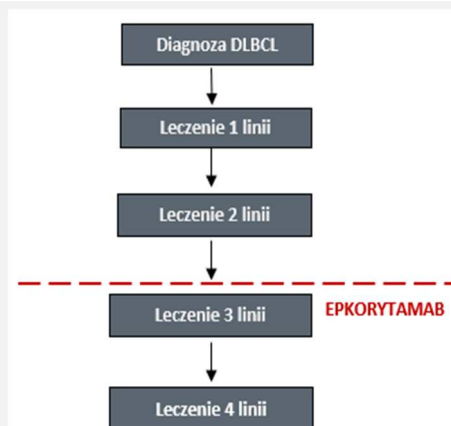
Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

### POPULACJA

Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego.

Oznacza to, że populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*.



### INTERWENCJA

#### Epkorytamab

Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w formie iniekcji podskórnych i należy go stosować w 28 dniowych cyklach zgodnie ze schematem przedstawionym w *ChPL Tepkinly®*.

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu
Co tydzień	Cykl 1.	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	48 mg (pierwsza pełna dawka)
		22	48 mg
Co tydzień	Cykle 2.-3.	1, 8, 15, 22	48 mg
Co dwa tygodnie	Cykle 4.-9.	1, 15	48 mg
Co cztery tygodnie	Cykle $\geq 10$ .	1	48 mg

## KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- **terapię CAR-T:**
  - aksykabtagen cyloleucel;
  - tisagenlecleucel;
- **terapię celowane:**
  - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR);
  - tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+len).
- **CIT/CT:**
  - R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab;
  - R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab;
  - R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;
  - Lenalidomid + rytuksymab;
  - DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna;
  - ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
  - GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).

## PUNKTY KOŃCOWE

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

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od zdarzeń;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia związana z chorobą;
- profil bezpieczeństwa.

## METODYKA

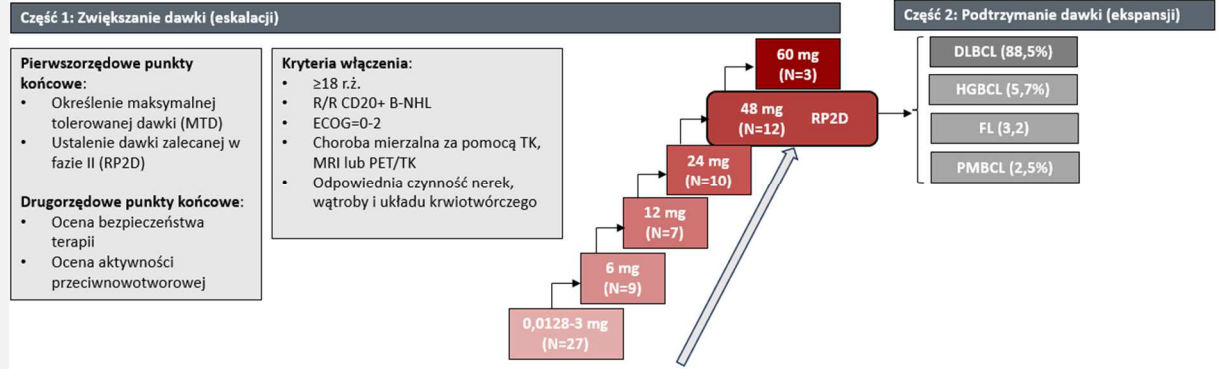
- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

## BADANIE PIERWOTNE DLA EPKORYTAMABU

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie pierwotne dla epkorytamabu:

- **EPCORE NHL-1:** otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie kliniczne, w którym oceniano stosowanie epkorytamabu w monoterapii u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (LBCL) po  $\geq 2$ . liniach terapii ogólnoustrojowej, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Badanie obejmowało część dotyczącą zwiększania dawki (eskalacji) i część podtrzymania dawki (ekspansji). W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki z II części badania (ekspansji dawki) dla populacji całkowitej z badania (LBCL) oraz populacji DLBCL.

**Schemat badania EPCORE NHL-1**



**METODYKA PORÓWNIANIA Z KOMPARATOREM**

Dla ocenianej interwencji dostępne są wyłącznie wyniki badania jednoramiennego, dlatego nie było możliwe jej bezpośrednie porównanie z komparatorami. Porównanie z komparatorami przeprowadzono za pomocą analizy MAIC. [REDACTED]

[REDACTED]

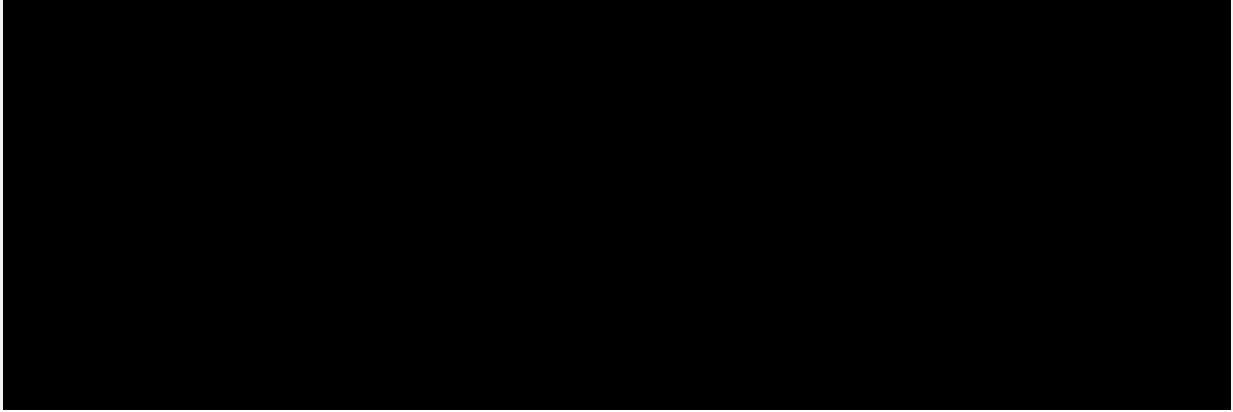
W analizie MAIC dla epkorytamabu wykorzystano dane pochodzące z badania EPCORE NHL-1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z praktyką kliniczną CAR-T mogą być stosowane wyłącznie u chorych, którzy wcześniej nie otrzymali tej terapii. Jedynie w przypadku CIT, ze względu na dostępność danych, możliwe było wykonanie porównania w populacji wcześniej nieleczonej CAR-T, choć chemioimmunoterapia w praktyce klinicznej może być podana zarówno przed jak i po leczeniu CAR-T.



## OCENA EPKORYTAMABU NA PODSTAWIE BADANIA *EPCORE NHL-1*

### Ocena skuteczności

W analizie zaprezentowano wyniki dla populacji całkowitej z badania (LBCL) oraz wyodrębniono wyniki dla populacji wnioskowanej (DLBCL).

W analizie zaprezentowano wyniki:

- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji całkowitej (LBCL) z badania *EPCORE NHL-1*, które przedstawiono w publikacji *Thieblemont 2022*;
- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji docelowej (DLBCL) w oparciu o [redacted] i dokument *EMA 2023*;

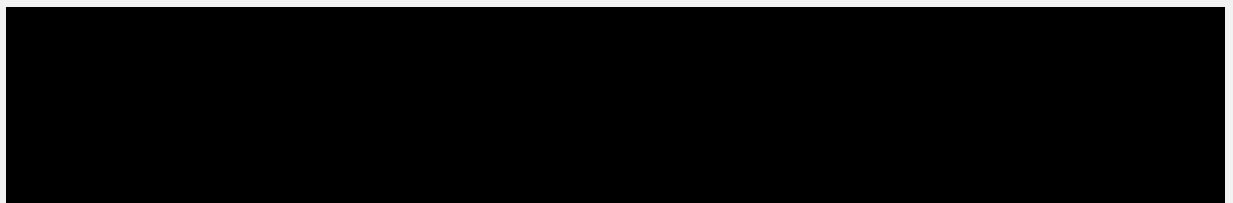
### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) odsetek ORR wg ICR (CR lub PR) wyniósł 63,1%, w tym 38,9% chorych osiągnęło CR, a 24,2% chorych PR. Mediana czasu do wystąpienia ORR (TTR) i mediana czasu do wystąpienia CR (TTCR) wyniosła kolejno 1,4 i 2,7 mies. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi ORR (DOR) i mediana czasu trwania CR (DOCR) osiągnęła 12,0 miesięcy.

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) mediana PFS wg ICR wyniosła 4,4 mies., a mediana OS nie została osiągnięta.

### Populacja DLBCL

W populacji **DLBCL** (DCO: 31.01.2022) odsetek ORR wg ICR (CR lub PR) wyniósł 61,9%, w tym 38,8% chorych osiągnęło CR, a 23,0% chorych PR.



W populacji **DLBCL** mediana PFS wg ICR wyniosła 4,4 mies. [redacted]. Dla krótszej daty odcięcia mediana OS nie została osiągnięta. [redacted]

Powyższe wyniki wskazują, że epkorytamab wiąże się z:

- szybkim osiągnięciem odpowiedzi na leczenie, co jest szczególnie ważne u chorych z zaawansowaną i postępującą chorobą;
- uzyskaniem głębokiej i trwałej odpowiedzi na leczenie;
- postępującym w czasie wzrostem skuteczności w zakresie osiągnięcia CR przez chorych;
- utrzymaniem się korzyści w zakresie PFS.

W poniższej tabeli podsumowano kluczowe wyniki z badania *EPCORE NHL-1*.

Populacja		LBCL	DLBCL	
Data odcięcia danych		DCO: 31.01.2022	DCO: 31.01.2022	
Źródło		<i>Thieblemont 2022</i>	<i>EMA 2023</i>	
N		157	139	
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR=CR lub PR) wg ICR, n (%)		99 (63,1)	86 (61,9)	
Odpowiedź całkowita (CR) wg ICR, n (%)		61 (38,9)	54 (38,8)	
Najlepsza odpowiedź (BOR) wg ICR, n (%)	Odpowiedź całkowita (CR)	61 (38,9)	54 (38,8)	
	Odpowiedź częściowa (PR)	38 (24,2)	32 (23,0)	
	Stabilizacja choroby (SD)	5 (3,2)	4 (2,9)	
	Progresja choroby (PD)	37 (23,6)	33 (23,7)	
	Nieemożliwa do oceny	16 (10,2)	16 (11,5)	
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) wg ICR, mediana (zakres) [mies.]		1,4 (1,0; 8,4)	1,4 (1,0; 8,4)	
Czas do wystąpienia CR (TTCR) wg ICR, mediana (zakres) [mies.]		2,7 (1,2; 11,1)	2,7 (1,2; 11,1)	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg ICR, mediana (95% CI) [mies.]		12,0 (6,6; n/o)	12,0 (6,6; n/o)	
Czas trwania CR (DOCR) wg ICR, mediana (95% CI) [mies.]		12,0 (9,7; n/o)	12,0 (9,7; n/o)	
PFS, mediana (95% CI) [mies.]		4,4 (3,0; 7,9)	4,4 (3,0; 8,2)	
OS, mediana (95% CI) [mies.]		n/o (11,3; n/o)	n/o (11,3; n/o)	

### Ocena bezpieczeństwa

W ramach ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa (DCO: 31.01.2022 r.) w populacji LBCL z badania *EPCORE NHL-1* zaprezentowano m.in. poniższe grupy zdarzeń, dla których częstość występowania wyniosła odpowiednio:

- TEAE prowadzące do zgonu: 5,7% (9 przypadków);
- SAE: 56,7%;
- SAE związane z leczeniem: 35,0%;
- AE: 99,4%;
- AE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 61,1%;
- AE związane z leczeniem: 82,8%;
- AE związane z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 26,8%;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 7,6%;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 7,0%.



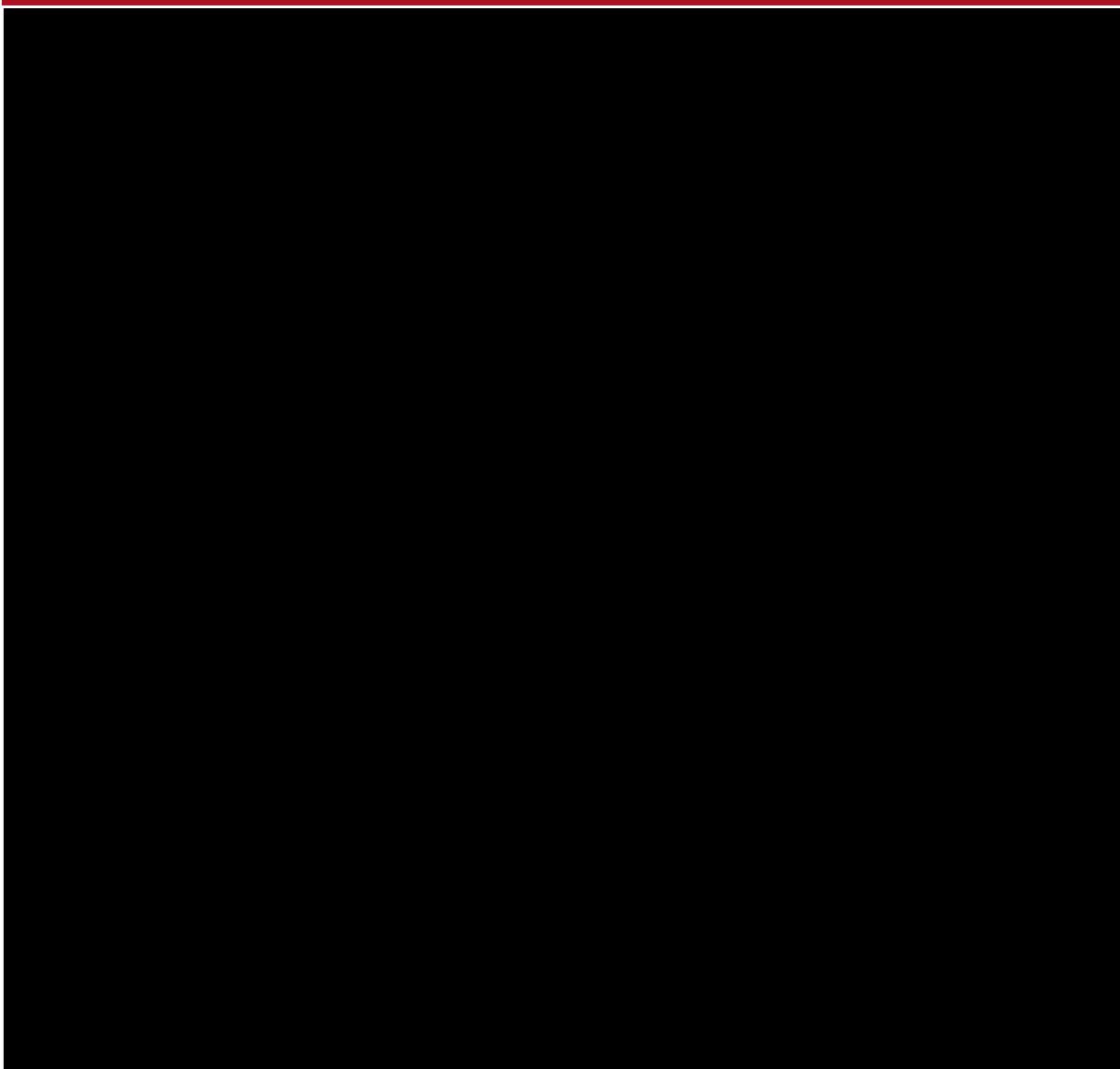
Za związane z leczeniem uznano 1 zgon z powodu ICANS. Wśród **AE związanych z leczeniem** o dowolnym stopniu nasilenia najczęściej raportowano: zespół uwalniania cytokin (49,7% chorych), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,7% chorych), neutropenię (17,8% chorych), zmęczenie (13,4% chorych) oraz gorączkę (12,1% chorych).

#### Ocena jakości życia

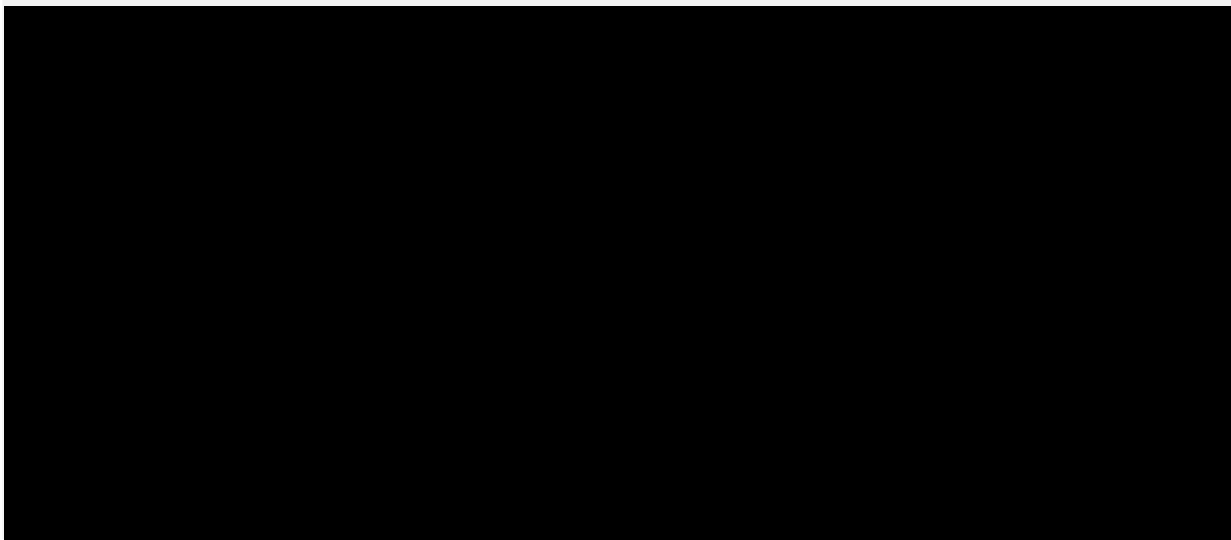
W ramach ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa (DCO: 31.01.2022 r.) w populacji LBCL z badania *EPCORE NHL-1* zaprezentowano m.in. średnią zmianę wyniku kwestionariusza dotyczącego jakości życia (EQ-5D-3L) oraz kwestionariusza dotyczącego funkcjonalnej oceny terapii nowotworowej dla chłoniaka (FACT-Lym).

Analiza wykazała, że zarówno u chorych na R/R LBCL, jak i w podgrupie R/R DLBCL, terapia epkorytamabem wiązała się z uzyskaniem trwałej, klinicznie znaczącej poprawy w zakresie objawów chłoniaka, jakości życia oraz zadowolenia. Zarówno w populacji LBCL, jak i w podgrupie DLBCL, obserwowana poprawa przekraczała wartości MID w czasie całego badania. Pozytywny wpływ terapii został ponadto potwierdzony w wywiadach jakościowych. Obecnie większość terapii DLBCL nie wykazała klinicznie znaczącej poprawy w tym zakresie, dlatego też fakt, że epkorytamab może poprawić jakość życia, odróżnia go od innych terapii i może stanowić dodatkową korzyść dla chorych.

### WYNIKI ANALIZY MAIC



W poniższej tabeli podsumowano wyniki analizy MAIC.



#### DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL Tepkinly® i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin (CRS), zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), ciężkich zakażeń oraz zespołu rozpadu guza (TLS). *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. Należy zauważyć, że powyższe zdarzenia były również oceniane w ramach monitorowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu klinicznym *EPCORE NHL-1*.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem epkorytamabu w bazie ADRReport jak i w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu immunologicznego.

Stosunek korzyści do ryzyka dla epkorytamabu oceniany w dokumencie *EMA 2023* oceniano jako **pozytywny**.

#### WNIOSKI

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny na leczenie DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. W badaniu klinicznym dla epkorytamabu chorego definiowano jako opornego na leczenie, jeśli wystąpiła u niego progresja choroby w trakcie terapii lub w czasie <6 mies. po zakończeniu terapii. Z kolei nawrót choroby określano, jeśli nastąpił w czasie ≥6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia.

Rokowania chorych z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są niekorzystne. Po niepowodzeniu terapii 1. linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w 2. linii jest to, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia komórek macierzystych. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populacja docelowa obejmuje chorych, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Wyniki chorych, niekwalifikujących się do przeszczepienia są niekorzystne, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy.

Zgodnie z przeprowadzonym wśród ekspertów klinicznych wywiadem, w populacji docelowej stosują się: terapie CAR-T, terapie celowane oraz chemioimmunoterapię/chemioterapię. Należy zauważyć, że stosowanie CAR-T jest ograniczone ze względu na:

- ściśle zdefiniowane kryteria kwalifikacji, które określają m.in. stan sprawności, funkcjonowanie narządów (w tym wątroby, nerek) czy dozwolone wcześniej leczenie;
- ograniczone możliwości produkcyjne, które powodują że czas oczekiwania na lek może wynosić u niektórych chorych nawet 250 dni;
- progresję choroby w czasie oczekiwania na dostępność leku, która może wykluczać chorych z leczenia;
- niewielką liczbę ośrodków w Polsce, w których podawana jest terapia CAR-T. Program lekowy B.12 jest realizowany przez 63 ośrodki, przy czym w Polsce działa jedynie 10 certyfikowanych ośrodków, w których może być podawana terapia CAR-T.

Co więcej, większość dostępnych opcji terapii 3. linii wymaga infuzji dożylnnej charakteryzującej się długim czasem podawania leku, co może stanowić znaczne obciążenie dla chorych. Konieczność częstych i długich wizyt w szpitalu związanych z podaniem leku może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych i stanowi znaczące obciążenie dla wykorzystania zasobów w systemie ochrony zdrowia. Ponadto liczne badania wykazały, że chorzy preferują iniekcje podskórne w porównaniu z dożylnymi, zarówno w leczeniu DLBCL, jak i innych nowotworów.

W świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do opcji terapeutycznej, która byłaby skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w leczeniu  $\geq 3$  linii., możliwa do zastosowania w krótkim czasie po ustaleniu planu leczenia.

**Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Tepkinly® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia ogólnoustrojowego.**

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Tepkinly® (epkorytamab) stosowanego w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

## 2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;

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

### 3. Przegląd systematyczny dla epkorytamabu

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

#### 3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa epkorytamabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

#### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

---

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

### 3.3. Ocena jakości badań

Badanie jednoramienne dla epkorytamabu oceniano za pomocą skali NICE [Formularz NICE].

W załączniku 15.7 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

#### 3.4.1. Strategia wyszukiwania dla epkorytamabu

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarki Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla epkorytamabu.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej



populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.3.

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po $\geq 2$ wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego. Oznacza to, że populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. I linia leczenia DLBCL.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia																										
	Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego</i> .																											
Interwencja	Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w formie iniekcji podskórnych i należy go stosować w 28 dniowych cyklach zgodnie ze schematem przedstawionym w <i>ChPL Tepkinly®</i> .	Inna niż wymieniona.																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat dawkowania</th> <th>Cykl leczenia</th> <th>Dzień</th> <th>Dawka epkorytamabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Co tydzień</td> <td rowspan="4">1</td> <td>1</td> <td>0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>48 mg (pierwsza pełna dawka)</td> </tr> <tr> <td>22</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co tydzień</td> <td>2-3</td> <td>1, 8, 15, 22</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co 2 tyg.</td> <td>4-9</td> <td>1, 15</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co 4 tyg.</td> <td>≥10</td> <td>1</td> <td>48 mg</td> </tr> </tbody> </table>		Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu	Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)	8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)	15	48 mg (pierwsza pełna dawka)	22	48 mg	Co tydzień	2-3	1, 8, 15, 22	48 mg	Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg	Co 4 tyg.	≥10	1	48 mg
	Schemat dawkowania		Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu																							
	Co tydzień		1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)																							
				8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)																							
				15	48 mg (pierwsza pełna dawka)																							
				22	48 mg																							
	Co tydzień		2-3	1, 8, 15, 22	48 mg																							
Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg																									
Co 4 tyg.	≥10	1	48 mg																									
Komparatory <sup>2</sup>	<p><b>Terapie CAR-T:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>akcykabtagen cyloleucel;</li> <li>tisagenlecleucel;</li> </ul> <p><b>Terapie celowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR);</li> <li>tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+len).</li> </ul> <p><b>CIT/CT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab;</li> <li>R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab;</li> <li>R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;</li> <li>Lenalidomid + rytuksymab;</li> <li>DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna;</li> <li>ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);</li> <li>GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).</li> </ul>	Nie zgodny z założonymi																										
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy		n/d																									
			n/d																									
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>przeżycie wolne od zdarzeń;</li> <li>przeżycie całkowite;</li> </ul>	Nie zgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne,																										

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia związana z chorobą;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	farmakodynamiczne i laboratoryjne
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>3</sup> ).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Materiały konferencyjne <b>Komentarz:</b> Materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2022 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.	Niezgodny z założonymi.
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

<sup>3</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

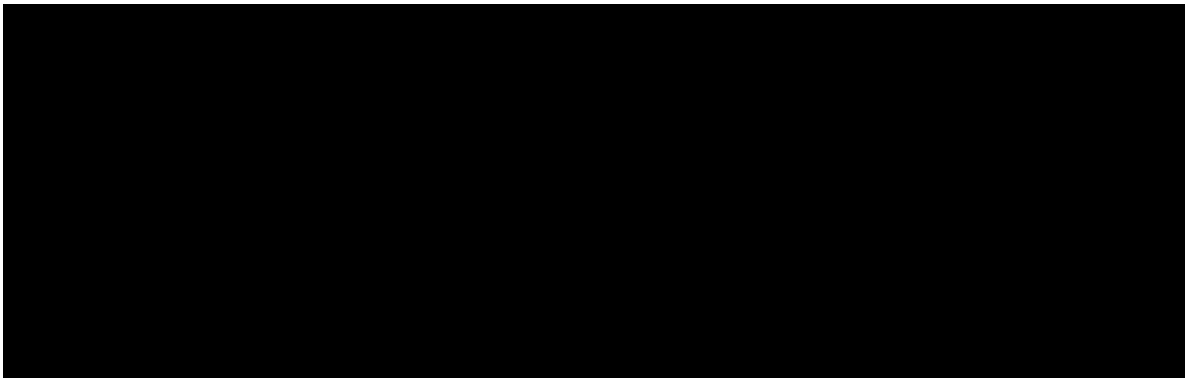
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 125 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 78 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 22 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono **14 publikacji**, w tym:

- 2 publikacje do badania pierwotnego *EPCORE NHL-1* dla epkorytamabu: *Thieblemont 2022* oraz dokument *EMA 2023*;



- 4 dokumenty do dodatkowej oceny bezpieczeństwa: *ChPL Tepkinly®*, *FDA 2023*, *ADRReports 2023* i *WHO UMC 2023*.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2024.6.MPK z dnia 8 marca 2024 r., diagram PRISMA został zaktualizowany. Poniższy diagram PRISMA uwzględnia dodatkowo opublikowaną po dacie złożenia wniosku publikację *Phillips 2024*, włączoną do niniejszej analizy w ramach uzupełnień.

---

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>4</sup> [PRISMA 2020] (Rysunek 1).

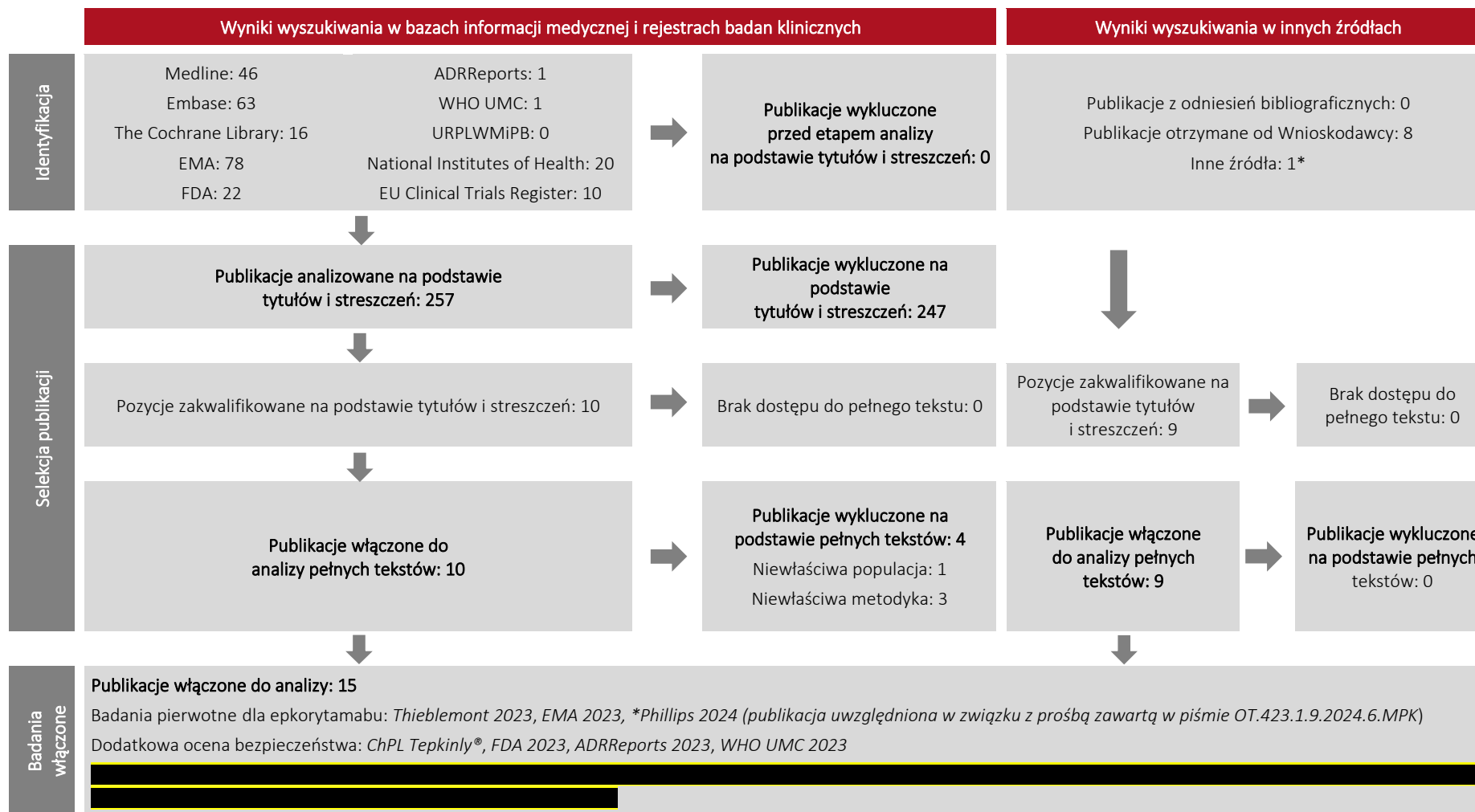
Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.6.1.

---

<sup>4</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

Rysunek 1.  
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla epkorytamabu



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji.

### 3.6.2. Badania pierwotne dla epkorytamabu

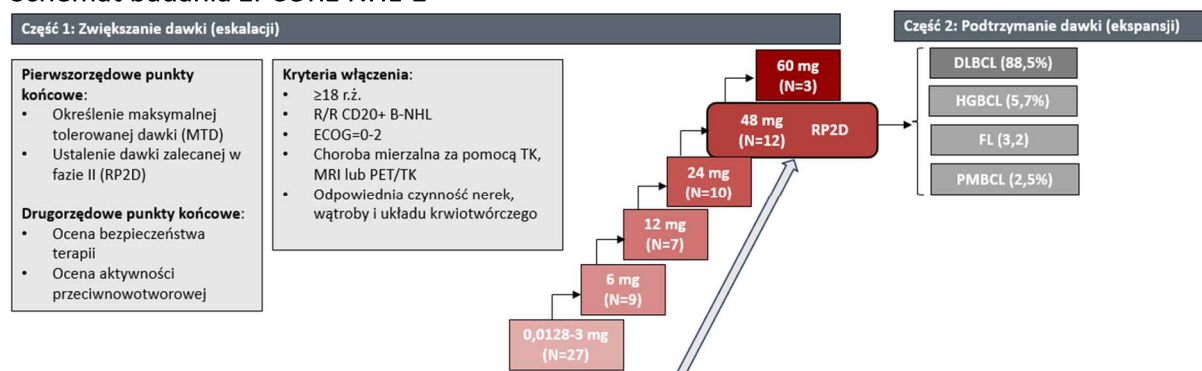
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie pierwotne dla populacji wnioskowanej **EPCORE NHL-1**, które obejmowało chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *large B cell lymphoma*, LBCL) po  $\geq 2$  liniach terapii ogólnoustrojowej, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL). Chorzy z DLBCL stanowili 88,5% populacji całkowitej z badania, a pozostałe typy histologiczne chłoniaka obejmowały: HGBCL (5,7% chorych), FL (3,2% chorych) oraz PMBCL (2,5% chorych).

Badanie **EPCORE NHL-1** to otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne badanie kliniczne. Badanie obejmowało część dotyczącą zwiększania dawki (eskalacji) i część podtrzymania dawki (ekspansji). W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki z II części badania (ekspansji dawki), w której chorzy stosowali EPCO w dawce zgodnej z zarejestrowaną. W fazie rozszerzonej epkorytamabu w monoterapii podawano w następujący sposób:

- cykl 1.: 0,16 mg epkorytamabu w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu; 48 mg w 15. dniu i 22. dniu;
- cykle 2.-3.: 48 mg epkorytamabu w 1., 8., 15. i 22. dniu;
- cykle 4.-9.: 48 mg epkorytamabu w 1. i 15. dniu;
- cykl 10. i kolejne: 48 mg epkorytamabu w 1. dniu.

Schemat badania prezentuje poniższy rysunek.

**Rysunek 2.**  
**Schemat badania EPCORE NHL-1**



Opracowanie własne na podstawie *Thieblemont 2022*



W analizie zaprezentowano wyniki:

- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji całkowitej (LBCL) z badania *EPCORE NHL-1*, które przedstawiono w publikacji *Thieblemont 2022*;
- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji docelowej (DLBCL) w oparciu o [REDACTED] i dokument *EMA 2023*;
- [REDACTED]

### Zgodność populacji docelowej z populacją wnioskowaną

Kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego obejmują m.in.:

- potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *de novo* lub transformacja z indolentnego chłoniaka);
- wiek 18 lat i powyżej;
- stan sprawności według ECOG 0-2;
- nawrót lub oporność na leczenie po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej;
- wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20;
- przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego lub wcześniejsze niepowodzenie auto-SCT.


Powyższe kryteria są zgodne z kryteriami kwalifikacji do badania *EPCORE NHL-1*. Populacja z badania *EPCORE NHL-1* jest zatem w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

### Porównanie z komparatorem

Jedynym dostępnym badaniem dla epkorytamabu to jednoramienne badanie *EPCORE NHL-1*, dlatego porównanie z komparatorem zrealizowano w ramach analizy MAIC. Szczegóły dotyczące procesu identyfikacji badań dla komparatora, badań włączonych oraz metodyki MAIC zaprezentowano w Rozdziale 4.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę badania *EPCORE NHL-1*. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku 15.4.1.

Tabela 2.  
Charakterystyka badania włączonego do analizy dla epkorytamabu

Badanie	Typ badania	Ocena	Data odcięcia Mediana OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana
<i>EPCORE NHL-1</i>	Badanie otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, fazy I/II, 2 etapowe (zwiększanie i podtrzymanie dawki)	NICE: 8/8	<p><b>DCO: 31.01.2022</b></p> <p>Populacja LBCL: 10,7 mies. (zakres: 0,3; 17,9)</p> <p>Populacja DLBCL: 11,0 mies.</p> 	Dorośli chorzy z R/R LBCL po $\geq 2$ liniach leczenia ogólnoustrojowego, u których stwierdzono przeciwwskazanie lub wcześniejsze niepowodzenie SCT.	<p><b>LBCL: N=157</b></p> <p><b>DLBCL: N=139</b></p>	<p>W fazie podtrzymania monoterapię epkorytamabem stosowano w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cykl 1.: 0,16 mg w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu; 48 mg w 15. dniu i 22. dniu</li> <li>• cykle 2.-3.: 48 mg epkorytamabu w 1., 8., 15. i 22. dniu</li> <li>• cykle 4.-9.: 48 mg epkorytamabu w 1. i 15. dniu</li> <li>• cykl 10. i kolejne: 48 mg epkorytamabu w 1. dniu.</li> </ul> <p>Podczas cyklu 1 profilaktyka zespołu uwalniania cytokin (CRS) obejmowała prednizolon w dawce 100 mg p.o. (lub odpowiednik i.v.) podawany 30-120 minut przed każdą dawką EPCO (raz na dobę w dniach 1-4 dla dawki początkowej, raz na dobę w dniach 8-11 dla dawki pośredniej, raz na dobę w dniach 15-18 dla pierwszej pełnej dawki i raz na dobę w dniach 22-25 dla drugiej pełnej dawki).</p> <p>Dodatkowo podawano difenhydraminę w dawce 50 mg p.o. lub i.v. (lub jej odpowiednik) oraz</p>

Badanie	Typ badania	Ocena	Data odcięcia Mediana OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana
						<p>acetaminofen w dawce 650-1000 mg p.o. raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1.</p> <p>Jeśli CRS <math>\geq 2</math>. stopnia wystąpił po 4. podaniu EPCO w cyklu 1, razem z EPCO podawano GKS przez 4 dni lub do ustąpienia CRS.</p>

Przedstawione dane dotyczą fazy podtrzymana dawki. W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki z fazy podtrzymania, w której chorzy stosowali EPCO w dawce zgodnej z zarejestrowaną.

---

### 3.6.2.1. Punkty końcowe w badaniu dla epkorytamabu

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 15.4.1. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 6.1.

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

Tabela 3.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badania *EPCORE NHL-1*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie	<i>EPCORE NHL-1</i>	<p>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, ang. <i>overall response rate</i>) określony według kryteriów Lugano 2014 zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC, ang. <i>Independent Review Committee</i>) stanowił <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>ORR zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR, ang. <i>complete response</i>) lub częściową odpowiedź (PR, ang. <i>partial response</i>).</p> <p>Odpowiedź CR według kryteriów Lugano stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p>	Im wyższa wartość parametru ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy, do którego zalet zalicza się możliwość oceny w badaniach bez grupy kontrolnej, a także brak wymagań dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu (w porównaniu do OS). Jest ponadto bezpośrednią miarą aktywności przeciwnowotworowej leku, którą można ocenić w badaniach jednoramiennych u chorych z opornymi na leczenie nowotworami w przypadku braku dostępnych opcji terapeutycznych. Stabilna choroba nie powinna być składową ORR [Delgado 2021, FDA 2018].</p> <p>ORR pozostaje powszechnym surogatowym klinicznym punktem końcowym dla leków przeciwnowotworowych, których dopuszczenie do obrotu jest rozważane w trybie przyspieszonym [Delgado 2021 AoMS 2017, Kilickap 2018].</p>
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	<i>EPCORE NHL-1</i>	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR, ang. <i>time to response</i> ) stanowił drugorzędowy punkt końcowy.	Im krótszy czas do uzyskania odpowiedzi, tym skuteczniejsze leczenie.	TTR jest powszechnym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności we wczesnych fazach badań klinicznych w onkologii, gdy ORR jest

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		TTR zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do pierwszego udokumentowania ORR (PR lub CR).		pierwszorzędowym punktem końcowym [Weber 2022].
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	EPCORE NHL-1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i> ) stanowił drugorzędowy punkt końcowy. DOR zdefiniowano jako czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi (CR lub PR) do daty progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. FDA wskazuje na znaczenie tego punktu końcowego w kontekście oceny korzyści klinicznych w terapiach onkologicznych, szczególnie gdy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne [FDA 2018]. DOR jest powszechnym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności we wczesnych fazach badań klinicznych w onkologii, gdy ORR jest pierwszorzędowym punktem końcowym [Weber 2022].
Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOCR)		Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOCR, ang. <i>duration of complete response</i> ) stanowił drugorzędowy punkt końcowy. DOCR zdefiniowano jako czas od pierwszego udokumentowania CR do daty progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	EPCORE NHL-1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i> ) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. PFS zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	PFS stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018]. PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym, wymaganym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				Zaletą PFS jest również obiektywna ocena, na którą nie mają wpływu kolejne lub inne terapie oraz szybki czas uzyskania danych w porównaniu z OS. W przypadku gdy OS nie pozwala na ocenę krótkoterminowych, przyrostowych zmian, dla PFS jest to możliwe [Delgado 2021].
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)	EPCORE NHL-1	Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT) został zdefiniowany jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do pierwszego zarejestrowanego podania kolejnej terapii przeciwcłoniakowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	Im dłuższy czas TTNT tym wyższa skuteczność leczenia.	TTNT stanowi czas od rozpoczęcia leczenia do rozpoczęcia kolejnej linii terapii. W przypadku nieuleczalnych chorób o niskim stopniu zaawansowania TTNT jest istotnym punktem końcowym szczególnie dla chorych, którzy będą wymagać wielu interwencji terapeutycznych w celu wydłużenia przeżycia [Delgado 2021].
Negatywny wynik MRD	EPCORE NHL-1	Negatywizację MRD w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PMBCs) stwierdzano, gdy liczba klonów chłoniakowych przypadająca na $10^6$ leukocytów, w dowolnym punkcie czasowym w trakcie leczenia, wynosiła $<1$ klon chłoniakowy.	Im wyższa częstość negatywizacji MRD tym wyższa skuteczność leczenia.	Częstą przyczyną niepowodzenia leczenia jest choroba resztkowa. Świadczy ona o małej liczbie przetrwałych komórek nowotworowych, na które nie zadziałały leki w trakcie leczenia bądź remisji. Jednocześnie ilość komórek nowotworowych zwykle nie jest wystarczająca do wywołania objawów klinicznych choroby w danym momencie, lecz jest przyczyną jej nawrotu w przyszłości [Dejewska 2023].
Przeżycie całkowite (OS)	EPCORE NHL-1	Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i> ) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	OS jest często określany jako złoty standard wśród punktów końcowych w badaniach klinicznych, dotyczących onkologii. OS jest punktem końcowym

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>OS zdefiniowano jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do zgonu.</p> <p>Dane dla chorych, u których nie odnotowano zgonu zostały ocenzone dla daty odpowiadającej dniu, w którym chory jeszcze żył, co zostało udokumentowane przez badacza.</p>		<p>skoncentrowanym na chorym i cechuje go łatwość pomiaru, skończoność (ostatecznym punktem czasowym jest zgon), obiektywność oraz małe prawdopodobieństwo stronniczości badacza. Do wad OS należy zaliczyć potrzebę długotrwałej obserwacji, ograniczone zastosowanie w przypadku chorób o powolnym przebiegu i oczekiwanym długim czasie przeżycia. W takich przypadkach na OS może wpływać leczenie w kolejnych etapach, sekwencyjne stosowanie innych leków oraz leczenie krzyżowe, co utrudnia przypisanie punktu końcowego do określonej interwencji medycznej. Dodatkowo na OS mogą również wpływać zgony z przyczyn nienowotworowych (punkt końcowy jest definiowany często jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) Mimo tego, OS pozostaje preferowanym punktem końcowym w onkologicznych badaniach klinicznych [Delgado 2021, AoMS 2018, Kilickap 2018].</p>



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Punkty końcowe zgłaszane przez chorych oceniane na podstawie kwestionariuszy (PRO)</p>	<p><i>EPCORE NHL-1</i></p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D-3L oraz skala EQ-VAS                      Jakość życia według kwestionariusza EQ-5D-5L została oceniona na 3 stopniowej skali (brak problemów, umiarkowane problemy, poważne problemy), obejmującej 5 zagadnień:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mobilność,</li> <li>• zwykłe czynności,</li> <li>• samoopieka,</li> <li>• ból/dyskomfort</li> <li>• lęk/depresja.</li> </ul> <p>Opisowy system EQ-5D-3L tworzy 5-cyfrowy profil stanu zdrowia, który reprezentuje poziom zgłaszanych problemów w każdym z pięciu wymiarów zdrowia, m.in. 11223. Stany zdrowia EQ-5D można następnie konwertować w jedną sumaryczną liczbę (wartość wskaźnika), która odzwierciedla, jak dobry lub zły jest stan zdrowia chorego, w odniesieniu do ogólnej populacji kraju/regionu.</p> <p>Narzędzie EQ-5D-3L zawiera również wizualną skalę analogową (EQ--VAS), w której oceniany jest ogólny stan zdrowia na pionowej skali w zakresie od 0 (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia).</p>	<p>EQ-5D-3L  <math>\Delta &gt;0</math> oznacza poprawę</p> <p>EQ-VAS  <math>\Delta &gt;0</math> oznacza poprawę</p>	<p>EQ-5D-3L                      MCID=0,08                      EQ-VAS                      MCID=7                      [Thieblemont 2022]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Kwestionariusz FACT-Lym – ocena objawów chłoniaka.</p> <p>W ramach badania EPCORE NHL-1 przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia chorych oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-Lym, który składał się z dwóch części: FACT-G oraz LymS. Formularz FACT-G obejmował 5 domen dotyczących jakości życia: stanu fizycznego, funkcjonowania socjalnego/rodzinnego, stanu emocjonalnego, stanu funkcjonalnego i chłoniaka. Formularz LymS zawierał pytania dotyczące objawów klinicznych związanych z chorobą (ból ciała, gorączka, nocne poty, brak energii, łatwe męczenie się, utraty masy ciała). Chorzy dokonywali oceny na podstawie 5-punktowej skali gdzie 0 oznaczało „wcale” a 4 oznaczało „bardzo”.</p> <p>Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowitego wyniku będącego sumą punktów uzyskanych za część FACT-G oraz LymS;</li> <li>• wyników uzyskanych w podskalach FACT-G i LymS;</li> <li>• Trial Outcome Index (TOI) stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania.</li> </ul>	<p>FACT-Lym (LymS, TOI, FACT-G, FACT-Lym)</p> <p><math>\Delta &gt;0</math> oznacza poprawę</p> <p>Poszczególne objawy wg LymS</p> <p><math>\Delta &lt;0</math> oznacza poprawę</p>	<p>Za MCID uznano zmianę w stosunku do wartości wyjściowej zawierającą się w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,9-5,4 dla wyniku wg FACT-LymS;</li> <li>• 5,5-11,0 dla wyniku wg wskaźnika TOI;</li> <li>• 3,0-7,0 dla całkowitego wyniku wg FACT-G;</li> <li>• 6,5-11,2 dla całkowitego wyniku wg FACT-Lym [Thieblemont 2022].</li> </ul>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	EPCORE NHL-1	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> </ul> </li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</b></p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>• 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne</li> </ul> </li> </ul> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z kryteriami klasyfikacji układów i narządów (MedDRA) w wersji 24.1.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. <i>cytokine release syndrome</i>) i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS, ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>) zostały ocenione przy użyciu kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej. Zespół rozpadu guza został oceniony przy użyciu kryteriów CairoBishop.</p>		

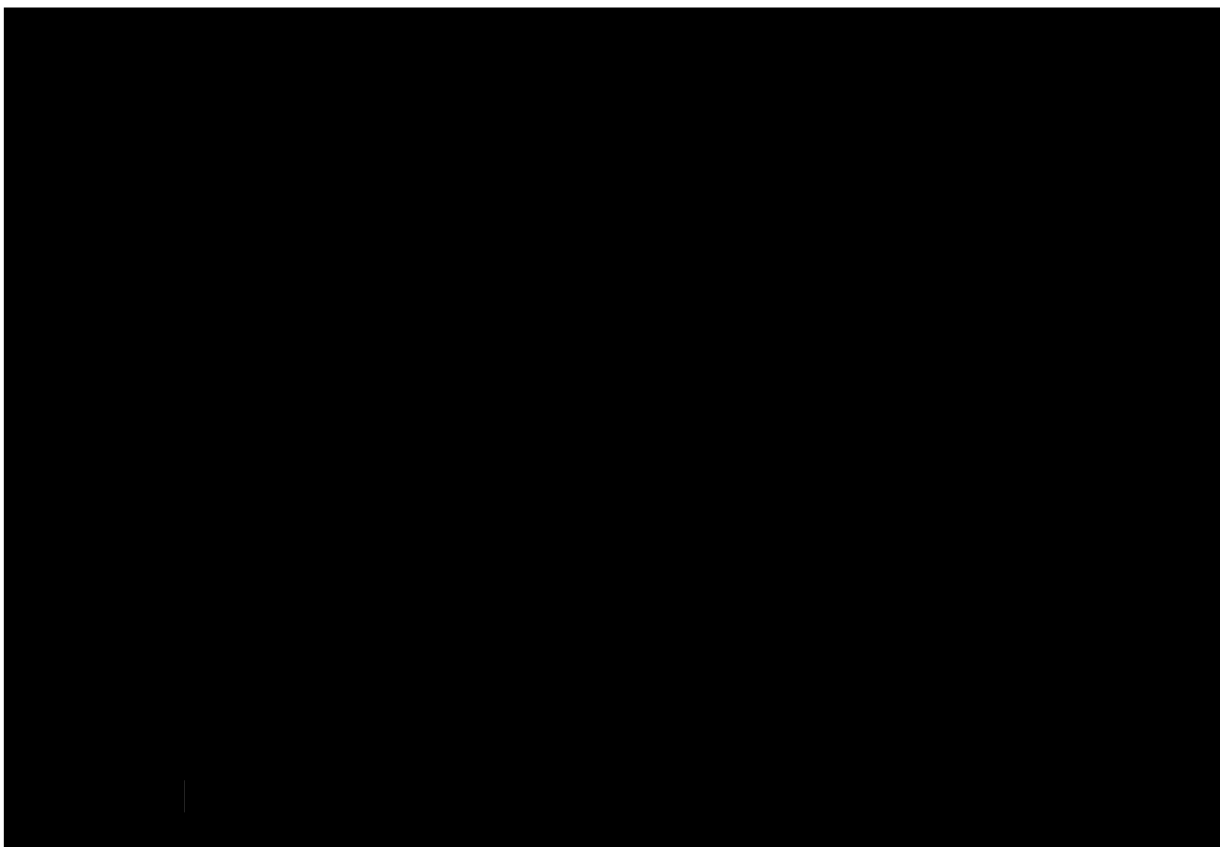
---

## 4. Analiza MAIC

### 4.1. Przegląd systematyczny dla komparatorów

W I etapie przeglądu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność epkorytamabu z komparatorami, jak również jakichkolwiek badań dla epkorytamabu z grupą kontrolną. Jedyne dostępne badanie dla epkorytamabu to jednoramienne badanie *EPCORE NHL-1*.

W związku z powyższym nie było możliwości przeprowadzenia porównania epkorytamabu vs komparator poprzez wspólną referencję.



### 4.2.



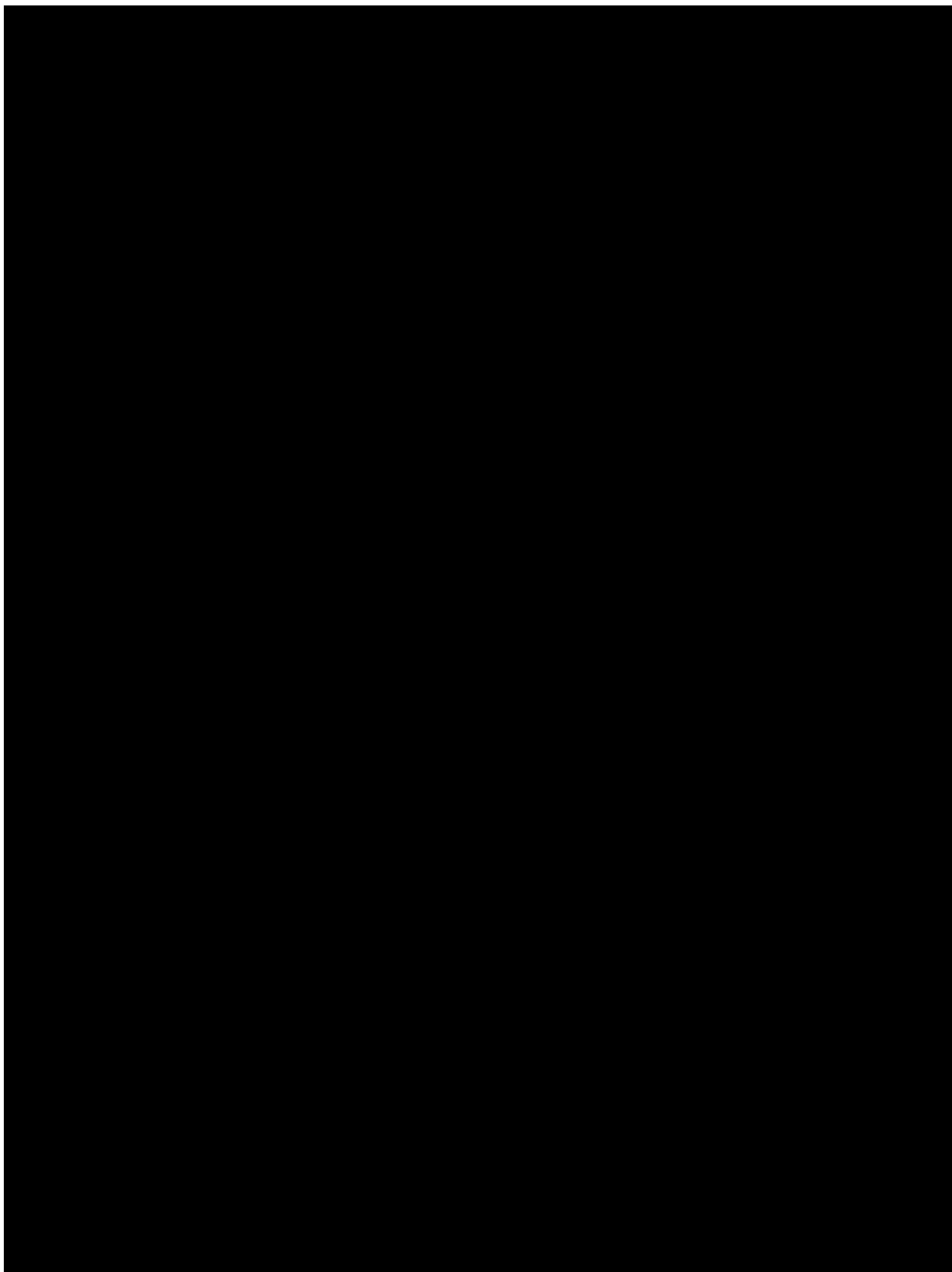


Tabela 4.

Interwencja	
Axi-cel	
Tisa-cel	
Chemioimmunoterapia	
Polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab (Pola-BR)	
Polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab (Pola-BR)	
Tafasytamab + Lenalomid (Tafa-len)	

--



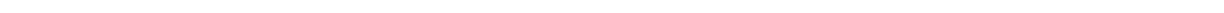


Tabela 5.

Terapia	
CAR-T	
CIT	

Terapia	
Terapia celowana	

### 4.3. Ocena jakości badań

Badanie włączone do analizy MAIC oceniano za pomocą narzędzia *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) [CRD 2009].

W załączniku 15.7 przedstawiono wzór skali CRD .

### 4.4. Metodyka MAIC

#### 4.4.1.







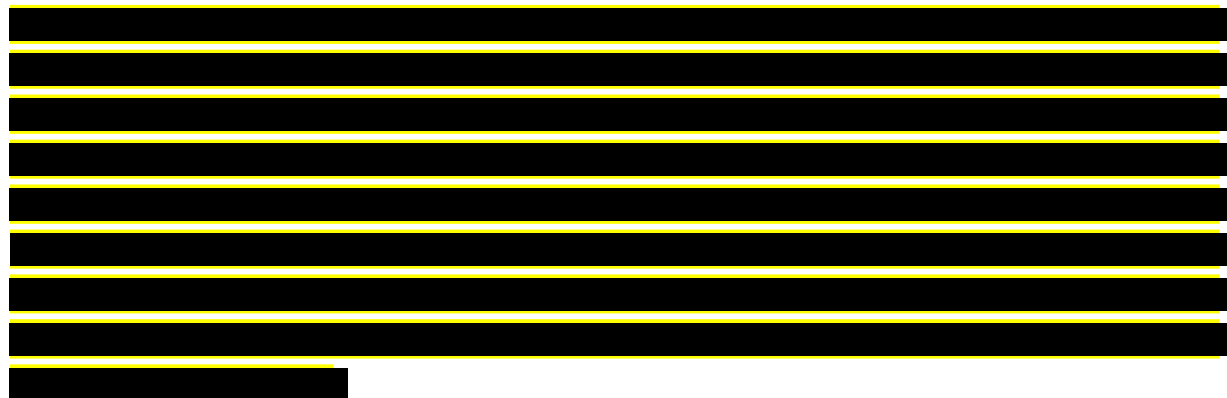


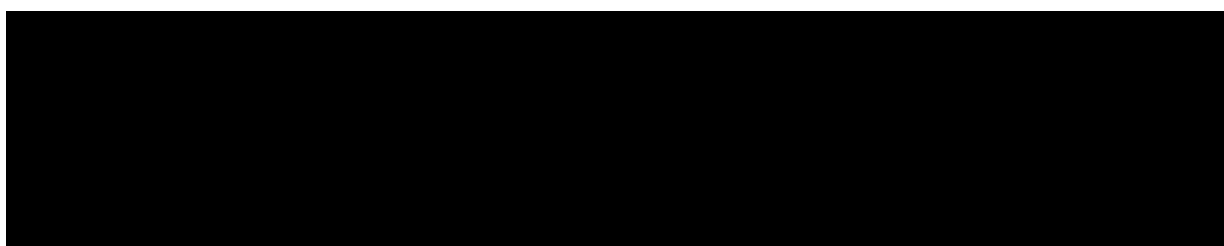


Tabela 1.

Komparator	
EPCO	
CIT	
Pola-BR [REDACTED]	
Pola-B-R [REDACTED]	
Axi-cel	
Tisa-cel	
Tafasytamab + lenalidomid	

#### 4.4.2. Metodyka porównania

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



[REDACTED]

Analizę MAIC wykonano zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich skorygowanych o populację [NICE 2013].

Dokument techniczny NICE dotyczący dostosowania populacji wskazuje, że należy dokładnie rozważyć wybór zmiennych, które mają zostać dopasowane, ponieważ włączenie zbyt wielu zmiennych zmniejszy efektywną wielkość próby, zaburzy precyzję oszacowania, a nieuwzględnienie istotnych zmiennych może spowodować błędne oszacowania. Dopasowanie populacji wg czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu za pomocą ważenia wyniku skłonności (ang. *propensity score weighting*) powoduje redukcję błędów systematycznych tylko w sytuacji, gdy nie istnieją inne nieobserwowane lub niekontrolowane modyfikatory efektu [NICE 2013].

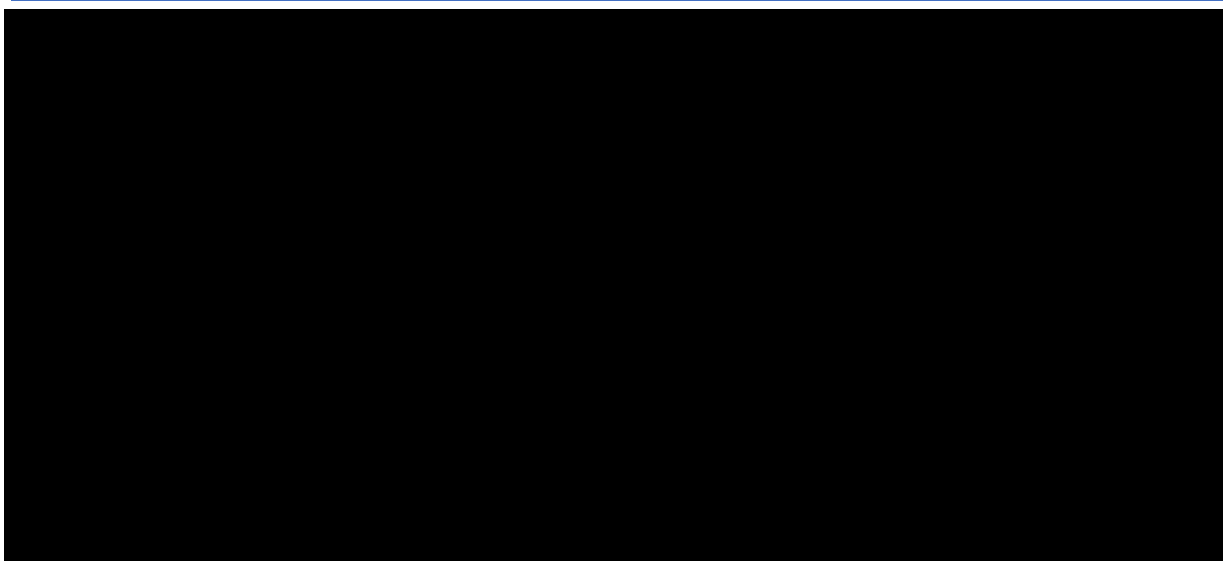
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>5</sup> Oporność na ostatnie leczenie, w przypadku gdy brak dostępnych danych na temat oporności na ostatnie leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 lub oporności pierwotnej



---



## 5. Interpretacja wyników

Skuteczność analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując parametry HR oraz RD.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
HR	Obliczony w ramach analizy MAIC.	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
RD	Obliczony w ramach analizy MAIC.	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

### Interpretacja wyników

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

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

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie), gdy wartość parametru RD jest dodatnia i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.



---

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) ujemna wartość parametru RD i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

---

## 6. Ekstrakcja danych

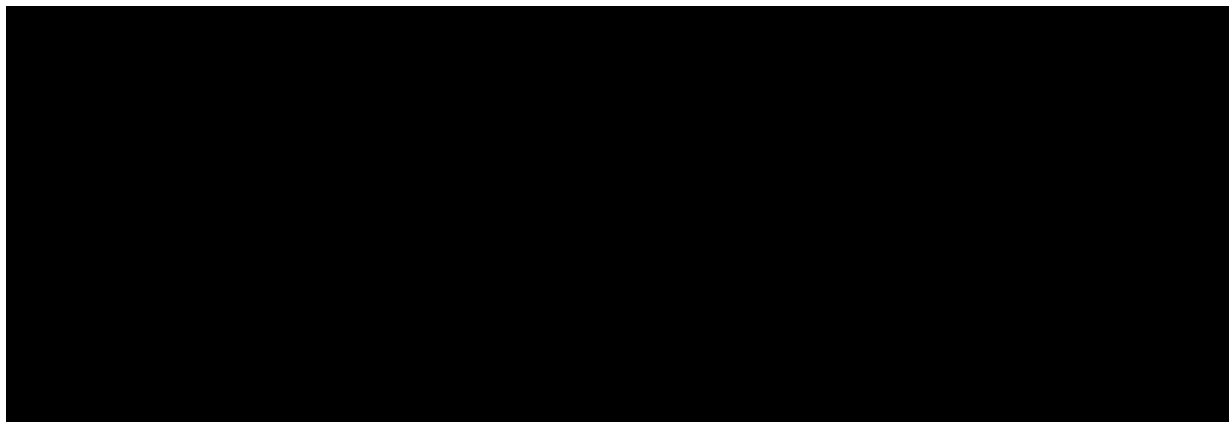
### 6.1. EPCORE NHL-1

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [redacted] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Tepkinly®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5. W analizie uwzględniono następujące **kluczowe punkty końcowe**:
  - odpowiedź na leczenie według kryteriów Lugano (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie);
  - przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby);
  - przeżycie całkowite (czas przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego);
  - czas do zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
  - częstość występowania negatywnego MRD ;
  - średnią zmianę wyniku wg FACT-Lym;
  - średni wynik nasilenia poszczególnych objawów wg Lym;
  - średnia zmiana wyniku wg EQ-5D-3L;
  - profil bezpieczeństwa.
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 15.8);
- wyniki w podgrupach zaprezentowano w załączniku. Wyniki w podgrupach zostały zaprezentowane dla kluczowych punktów końcowych, tj. ORR, CR i DOR;
- w raporcie uwzględniono wyniki dla dwóch dat odcięcia: 31.01.2022 [redacted]
- dane dla daty odcięcia **DCO: 31.01.2022** z badania *EPCORE NHL-1* dla populacji **LBCL** ekstrahowano w oparciu o publikację *Thieblemont 2022*;
- dane dla daty odcięcia **DCO: 31.01.2022** z badania *EPCORE NHL-1* dla populacji **DLBCL** ekstrahowano w oparciu o dokument *EMA 2023* [redacted]  
[redacted] Jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację *EMA 2023*;
- [redacted]

---

6.2.



## 7. Ocena skuteczności epkorytamabu na podstawie badania *EPCORE NHL-1*

Skuteczność epkorytamabu (EPCO) została oceniona na podstawie wyników jednoramiennego badania *EPCORE NHL-1*. Populacja włączona do badania obejmowała chorych na LBCL, w tym:

- DLBCL – 139 (88,5%) chorych;
- HGBCL NOS – 9 (5,7%) chorych;
- FL stopnia 3B – 5 (3,2%) chorych;
- PMBCL – 4 (2,5%) chorych.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie;
- OS – przeżycie całkowite;
- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby;
- jakość życia.

W analizie zaprezentowano wyniki:

- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji całkowitej (LBCL) z badania *EPCORE NHL-1*, które przedstawiono w publikacji *Thieblemont 2022* i dokumencie EMA 2023;
- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji docelowej (DLBCL) w oparciu o [REDACTED] i dokument EMA 2023;
- [REDACTED]

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 7.1. Odpowiedź na leczenie

W ramach częstości występowania odpowiedzi na leczenie zaprezentowano następujące składowe odpowiedzi:

- ORR, ang. *overall response rate*: wskaźnik ogólnej odpowiedzi;
- CR, ang. *complete response*: odpowiedź całkowita;
- PR, ang. *partial response*: odpowiedź częściowa;
- SD, ang. *stable disease*: stabilizacja choroby;

- PD, ang. *progressive disease*: progresja choroby;
- odpowiedź niemożliwa do oceny.

**Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR)** zdefiniowano jako odsetek chorych z najlepszą ogólną odpowiedzią (BOR), tj. całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR). Wskaźnik ogólnej odpowiedzi według kryteriów Lugano stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy.

Odpowiedź została oceniona przez niezależny komitet oceniający (IRC).

Dodatkowo raportowano czas trwania odpowiedzi (DOR), czas trwania odpowiedzi całkowitej (DOCR), czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (TTCR).

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 7.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

#### Populacja LBCL

W populacji LBCL (DCO: 31.01.2022) odsetek ORR wg ICR (CR lub PR) wyniósł 63,1%, w tym 38,9% chorych osiągnęło CR, a 24,2% chorych PR.

#### Populacja DLBCL

W populacji DLBCL (DCO: 31.01.2022) odsetek ORR wg ICR (CR lub PR) wyniósł 61,9%, w tym 38,8% chorych osiągnęło CR, a 23,0% chorych PR.



Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 7.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Lugano

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg ICR					
EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	ORR (CR lub PR)	LBCL	99 (63,1)	157
		CR		61 (38,9)	157
		PR		38 (24,2)	157
		SD		5 (3,2)	157
		PD		37 (23,6)	157
		Nieemożliwa do oceny*		16 (10,2)	157
EPCORE NHL-1 (EMA 2023)	11,0 mies. DCO: 31.01.2022	ORR (CR lub PR)	DLBCL	86 (61,9)	139
		CR		54 (38,8)	139
		PR		32 (23,0)	139
		SD		4 (2,9)	139
		PD		33 (23,7)	139
		Nieemożliwa do oceny		16 (11,5)	139

\*spośród 16 nieocenionych chorych, 14 nie miało oceny odpowiedzi przed przerwaniem leczenia, 1 chory miał ocenę odpowiedzi po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej i został oceniany, a u 1 chorego nie dysponowano oceną na początku badania i chory ten kontynuował leczenie w momencie przeprowadzania analizy

### 7.1.2. Czas trwania odpowiedzi

#### Populacja LBCL

W populacji LBCL (DCO: 31.01.2022) mediana czasu trwania odpowiedzi ORR (DOR) i mediana czasu trwania CR (DOCR) wyniosła 12,0 miesięcy.

#### Populacja DLBCL

W populacji DLBCL (DCO: 31.01.2022) mediana DOR i DOCR wyniosła tyle samo co w populacji LBCL (12 mies.).

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki stwierdzono, że leczenie epkorytamabem wiąże się z uzyskaniem trwałej odpowiedzi na leczenie.

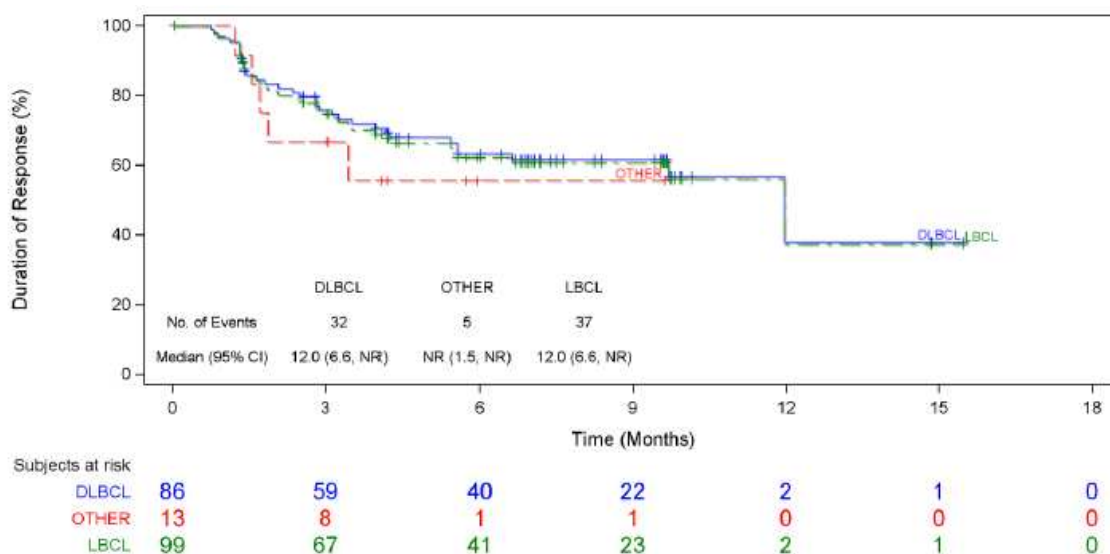
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**Czas trwania odpowiedzi**

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				Mediana	N
Czas trwania odpowiedzi wg ICR [mies.]					
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies.	DOR	LBCL	12,0 (6,6; n/o)	99
	DCO: 31.01.2022	DOCR		12,0 (9,7; n/o)	61
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>EMA 2023</i> )	11,0 mies.	DOR	DLBCL	12,0 (6,6; n/o)	86
	DCO: 31.01.2022	DOCR		12,0 (9,7; n/o)	54

DOR – czas trwania odpowiedzi, który definiowano jako czas od pierwszej dokumentacji odpowiedzi (CR lub PR) do daty PD lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Czas DOR obejmował czas trwania CR lub PR. DOCR – czas trwania CR, który zdefiniowano jako czas od pierwszego udokumentowania CR do daty PD lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Czas DOCR obejmował czas trwania wyłącznie CR. n/o – nie osiągnięto

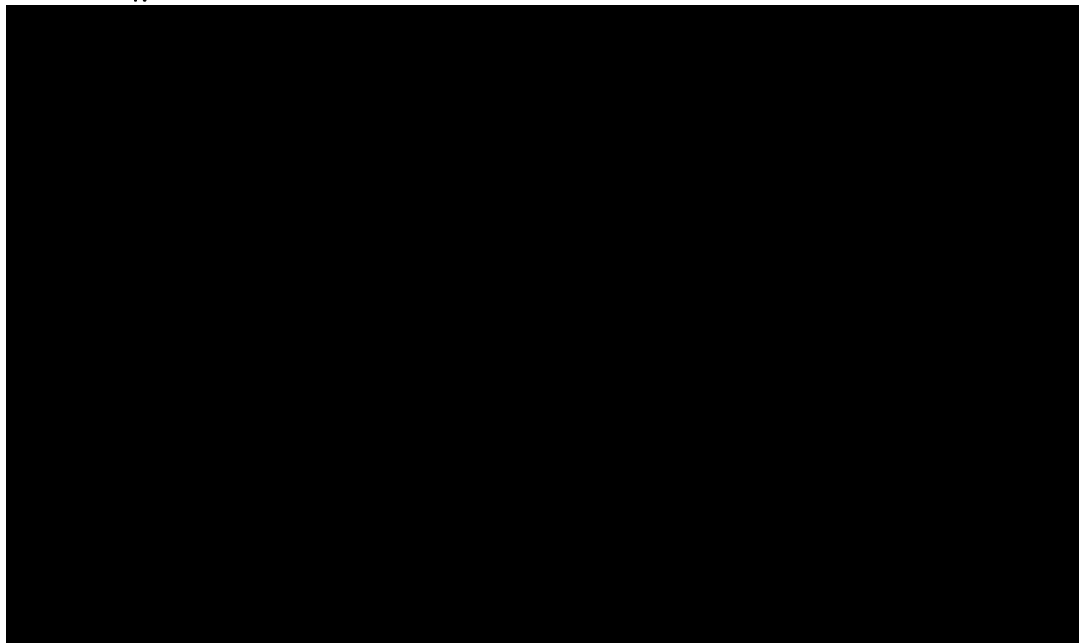
**Rysunek 3.**  
**Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR wg ICR, DCO: 31.01.2022**



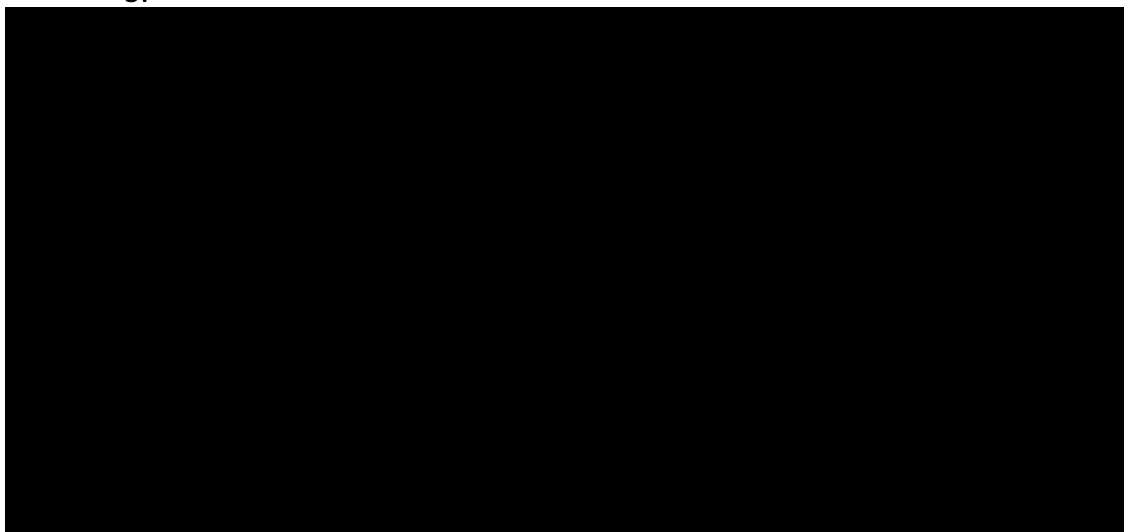
Źródło: *EPCORE NHL-1 (EMA 2023)*

---

4.

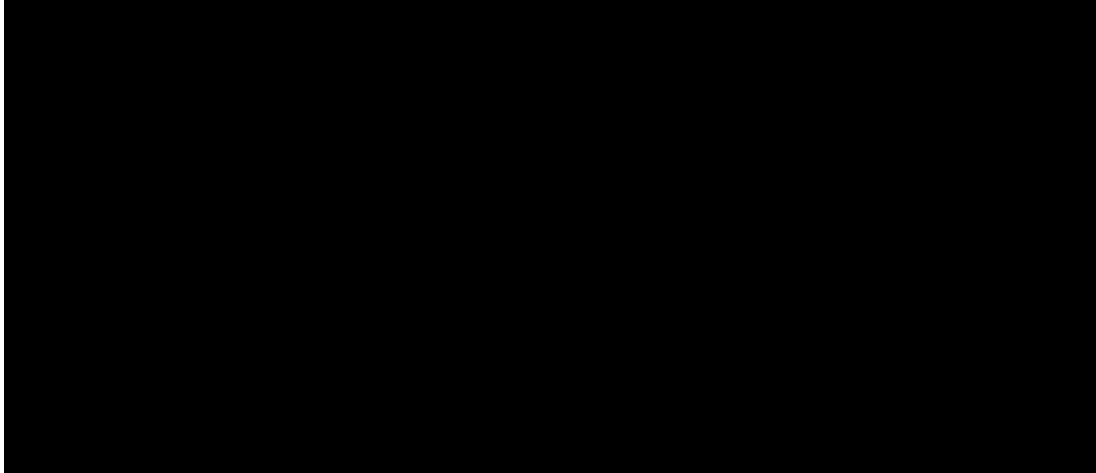


5.





Rysunek 6.



### 7.1.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

#### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) mediana czasu do wystąpienia ORR (TTR) i mediana czasu do wystąpienia CR (TTCR) wyniosła kolejno 1,4 i 2,7 mies.

#### Populacja DLBCL

W populacji **DLBCL** (DCO: 31.01.2022) mediana TTR i TTCR wyniosła tyle samo co w populacji LBCL (1,4 i 2,7 mies.).

Wyniki dla tego punktu końcowego wskazują na stosunkowo szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas terapii epkorytamabem, co jest uważane za korzystne w populacji chorej na agresywną i szybko postępującą chorobę [EMA 2023].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				Mediana (zakres)	N
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ICR [mies.]					
<i>EPCORE NHL-1</i> (Thieblemont 2022)	10,7 mies.	TTR	<b>LBCL</b>	1,4 (1,0; 8,4)	99
	DCO: 31.01.2022	TTCR		2,7 (1,2; 11,1)*	61

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				Mediana (zakres)	N
EPCORE NHL-1 (EMA 2023)	11,0 mies. DCO: 31.01.2022	TTR	DLBCL	1,4 (1,0; 8,4)	86
		TTCR		2,7 (1,2; 11,1)*	54

TTR – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

TTCR – czas do wystąpienia CR

\*Większość CR została osiągnięta przed 1 lub 2 oceną; jednak u 9 chorych nastąpiła zmiana z PR na CR w  $\geq 36$  tyg. oceny guza (zakres: 32,3; 48,1 tygodni)

## 7.1. Przeżycie wolne od progresji

### 7.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji

#### Populacja LBCL

W populacji LBCL (DCO: 31.01.2022) mediana PFS wg ICR wyniosła 4,4 mies.

#### Populacja DLBCL

W populacji DLBCL mediana PFS wg ICR wyniosła 4,4 mies.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

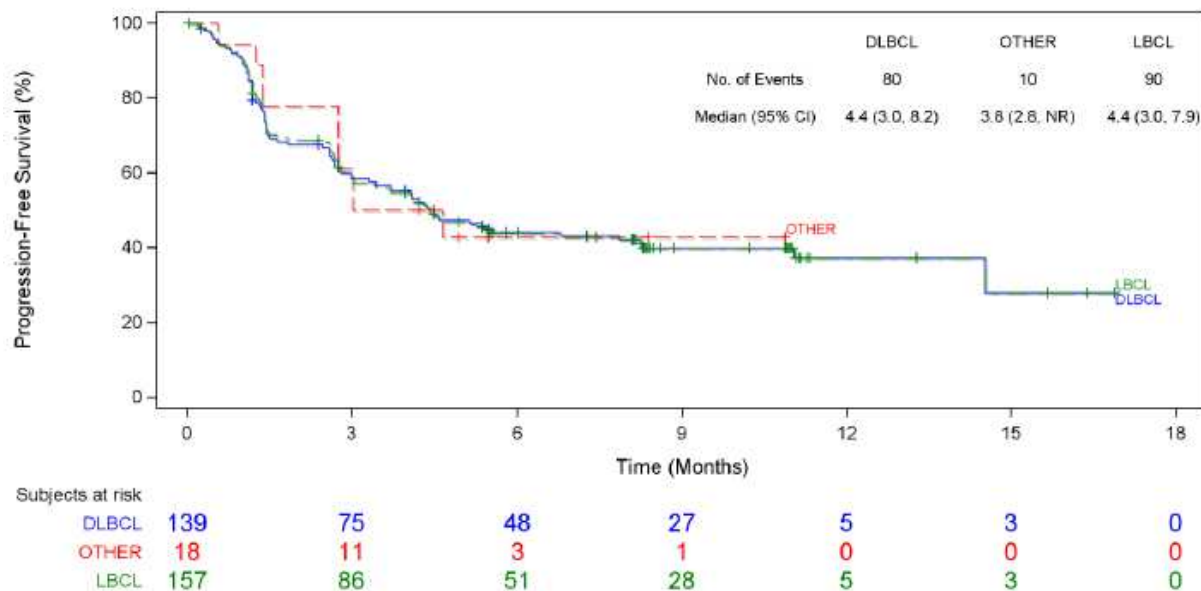
#### Tabela 10.

#### Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	EPCO	
			Mediana (95% CI)	N
PFS wg ICR [mies.]				
EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	4,4 (3,0; 7,9)	157
EPCORE NHL-1 (EMA 2023)	11,0 mies. DCO: 31.01.2022	DLBCL	4,4 (3,0; 8,2)	139

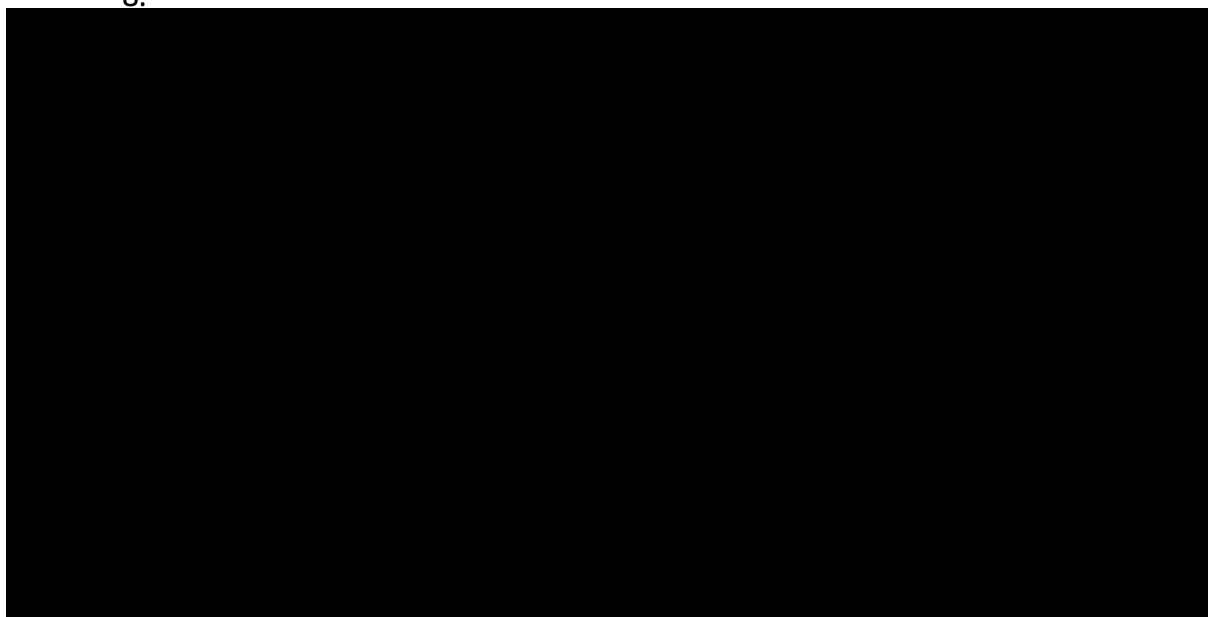
Rysunek 7.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg ICR, DCO: 31.01.2022



Źródło: EPCORE NHL-1 (EMA 2023)

8.



### 7.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

#### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w 12. mies. wyniosło 37,2%.

## Populacja DLBCL

W populacji **DLBCL** (DCO: 31.01.2022) prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w 12. mies. wyniosło tak jak w populacji LBCL 37,2%.

Szczegóły przedawniono poniżej.

Tabela 11.

### Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				Odsetek (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby wg ICR					
<i>EPCORE NHL-1</i> (Thieblemont 2022)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	Prawdopodobieństwo 6-mies. PFS	LBCL	43,9 (35,7; 51,7)	157
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2023)		Prawdopodobieństwo 9-mies. PFS		39,9 (31,7; 48,0)	157
		Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS		37,2 (28,1; 46,3)	157
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2023)	11,0 mies. DCO: 31.01.2022	Prawdopodobieństwo 6-mies. PFS	DLBCL	44,1 (35,4; 52,4)	139
		Prawdopodobieństwo 9-mies. PFS		39,9 (31,2; 48,4)	139
		Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS		37,2 (27,8; 46,6)	139

## 7.2. Przeżycie całkowite

### 7.2.1. Czas przeżycia całkowitego

#### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) mediana OS nie została osiągnięta.

#### Populacja DLBCL

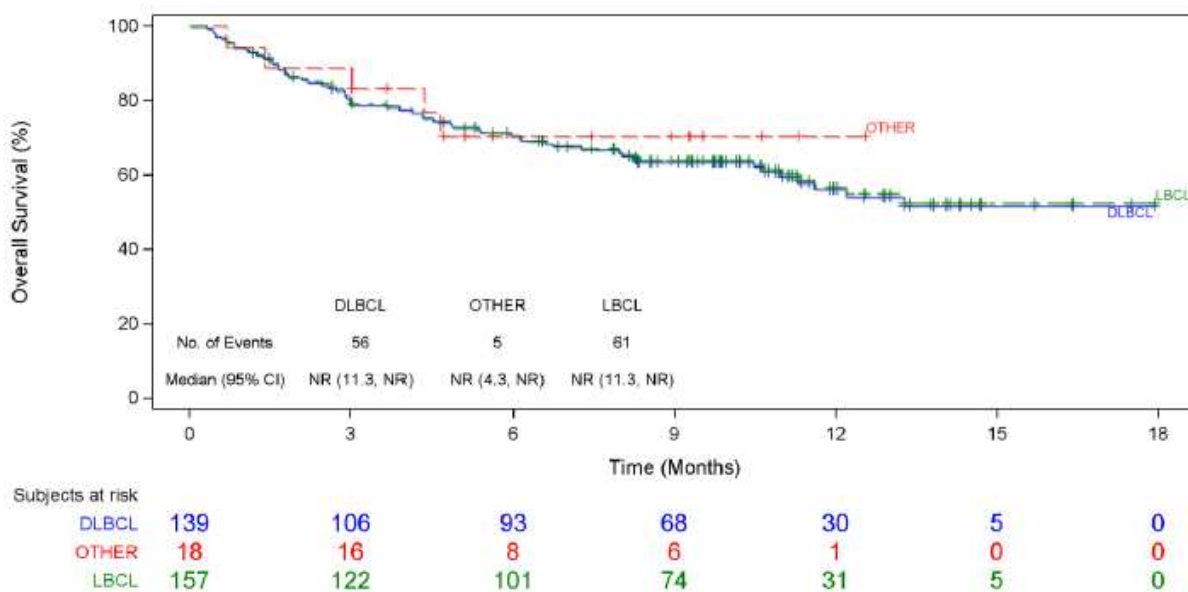
W populacji **DLBCL** (DCO: 31.01.2022) mediana OS nie została osiągnięta. [REDACTED]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 12.  
Czas przeżycia całkowitego

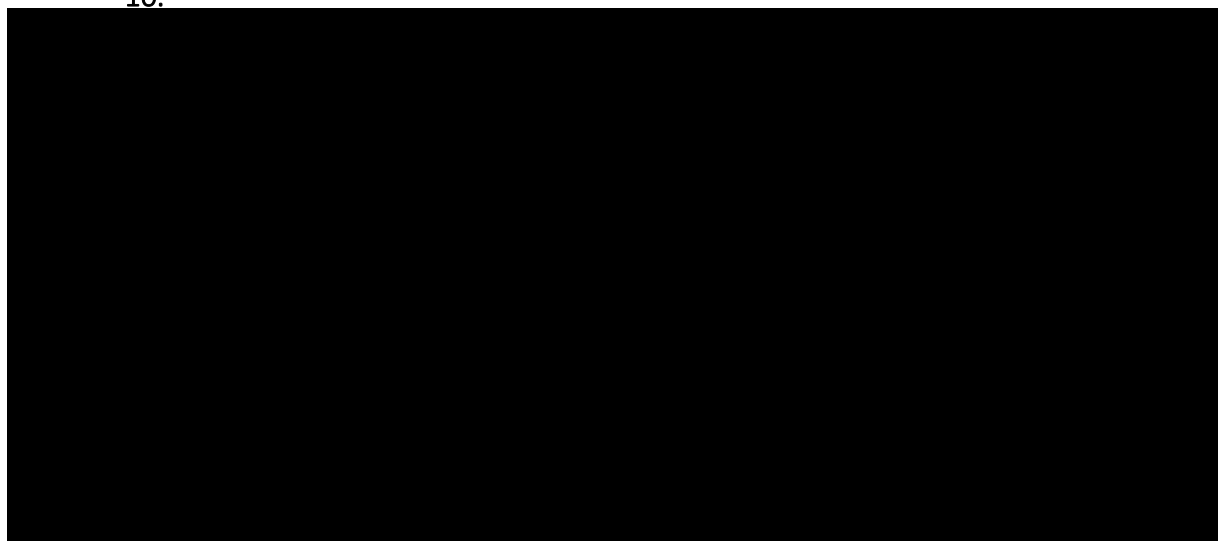
Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	EPCO	
			Mediana (95% CI)	N
OS [mies.]				
<i>EPCORE NHL-1</i> (Thieblemont 2022)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	n/o (11,3; n/o)	157
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2023)	11,0 mies. DCO: 31.01.2022	DLBCL	n/o (11,3; n/o)	139

Rysunek 9.  
Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, DCO: 31.01.2022



Źródło: *EPCORE NHL-1* (EMA 2023)

10.



### 7.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

#### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) prawdopodobieństwo przeżycia w 15. mies. wyniosło 52,4%.

#### Populacja DLBCL

W populacji **DLBCL** (DCO: 31.01.2022) prawdopodobieństwo przeżycia w 15. mies. wyniosło 51,6%.

Szczegóły przedawniono poniżej.

**Tabela 13.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				Odsetek (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego					
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2023)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	Prawdopodobieństwo 6-mies. OS	<b>LBCL</b>	70,6 (62,7; 77,2)	157
		Prawdopodobieństwo 9-mies. OS		63,9 (55,6; 71,1)	157
		Prawdopodobieństwo 12-mies. OS		56,9 (47,3; 65,4)	157
		Prawdopodobieństwo 15-mies. OS		52,4 (41,7; 62,1)	157

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				Odsetek (95% CI)	N
		Prawdopodobieństwo 18-mies. OS		n/o (n/o; n/o)	157
EPCORE NHL-1 (EMA 2023)	11,0 mies. DCO: 31.01.2022	Prawdopodobieństwo 6-mies. OS	DLBCL	70,6 (62,2; 77,5)	139
		Prawdopodobieństwo 9-mies. OS		63,4 (54,6; 71,0)	139
		Prawdopodobieństwo 12-mies. OS		56,1 (46,1; 64,9)	139
		Prawdopodobieństwo 15-mies. OS		51,6 (40,6; 61,6)	139
		Prawdopodobieństwo 18-mies. OS		n/o (n/o; n/o)	139

n/o – nie osiągnięto

### 7.3. Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

#### Populacja LBCL

W populacji LBCL (DCO: 31.01.2022) mediana TTNT wyniosła 7,4 mies.

#### Populacja DLBCL

W populacji DLBCL (DCO: 31.01.2022) mediana TTNT wyniosła 8,2 mies.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 14.

#### Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	EPCO	
			Mediana (95% CI)	N
TTNT [mies.]				
EPCORE NHL-1 (EMA 2023)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	7,4 (5,9; 10,8)	157
	11,0 mies. DCO: 31.01.2022	DLBCL	8,2 (6,0; 13,9)	139

## 7.4. Negatywizacja MRD

W badaniu mierzono częstość występowania negatywnego wyniku MRD, tj. negatywnego wyniku dla występowania choroby resztkowej.

Częstą przyczyną niepowodzenia leczenia jest choroba resztkowa. Świadczy ona o małej liczbie przetrwałych komórek nowotworowych, na które nie zadziałały leki w trakcie leczenia bądź remisji. Jednocześnie ilość komórek nowotworowych zwykle nie jest wystarczająca do wywołania objawów klinicznych choroby w danym momencie, lecz jest przyczyną jej nawrotu w przyszłości [Dejewska 2023].

Negatywizację MRD w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PMBCs) stwierdzano, gdy liczba klonów chłoniakowych przypadająca na  $10^6$  leukocytów, w dowolnym punkcie czasowym w trakcie leczenia, wynosiła  $<1$  klon chłoniakowy.

### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) częstość negatywizacji MRD wyniosła 67,3%.

### Populacja DLBCL

W populacji **DLBCL** (DCO: 31.01.2022) częstość negatywizacji MRD wyniosła 68,1%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 15.

Częstość występowania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	EPCO	
			n (%)	N
Negatywizacja MRD				
EPCORE NHL-1 (EMA 2023)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	37 (67,3)	55
		DLBCL	32 (68,1)	47

## 7.5. Jakość życia

Wyniki zgłaszane przez chorych (PRO) mierzono za pomocą kwestionariusza dotyczącego jakości życia (EQ-5D-3L) oraz kwestionariusza dotyczącego funkcjonalnej oceny terapii nowotworowej dla chłoniaka (FACT-Lym).

Oba kwestionariusze są powszechnie stosowane i stanowią zwalidowane narzędzia do oceny jakości życia w analizowanej populacji chorych.



W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2024.6.MPK z dnia 8 marca 2024 r. analiza została uzupełniona o wyniki dot. jakości życia przedstawione w publikacji *Phillips 2024*.

### 7.5.1. FACT-Lym

W ramach badania *EPCORE NHL-1* przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia chorych oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-Lym, który składał się z dwóch części: FACT-G oraz LymS.

Formularz FACT-G obejmował 5 domen dotyczących jakości życia: stanu fizycznego, funkcjonowania socjalnego/rodzinnego, stanu emocjonalnego, stanu funkcjonalnego i chłoniaka. Formularz LymS zawierał pytania dotyczące objawów klinicznych związanych z chorobą (ból ciała, gorączka, nocne poty, brak energii, łatwe męczenie się, utraty masy ciała).

#### 7.5.1.1. Średnia zmiana wyniku

Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym dotyczyły:

- całkowitego wyniku wg FACT-Lym będącego sumą punktów uzyskanych za część FACT-G oraz LymS;
- wyników uzyskanych w podskalach FACT-G i LymS;
- wskaźnika *Trial Outcome Index* (TOI) stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania.

#### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) w 9. cyklu raportowano klinicznie znaczącą poprawę średniego całkowitego wyniku FACT-Lym, średniego całkowitego wyniku FACT-G oraz średnich wyników FACT-LymS i indeksu wyników badania (TOI) względem wartości początkowych.

#### Populacja DLBCL

W przypadku populacji **DLBCL** nie raportowano wartości liczbowych dla zmiany średnich wyników w skali FACT-Lym, jednakże autorzy analizy przedstawionej w publikacji *Phillips 2024* wskazują, że były one zbieżne z tymi raportowanymi dla populacji LBCL [Phillips 2024].

Wykresy przedstawiające średnie wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym w populacji DLBCL przedstawiono w Załączniku 15.1.4.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.  
Zmiana wyniku wg FACT-Lym

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	EPCO		
				Średnia (SD)	Zakres MCID	N
Zmiana wyniku FACT-Lym względem wartości początkowej [pkt]; $\Delta >0$ oznacza poprawę						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022,</i> <i>Philips 2024</i> )	C9D1 DCO: 31.01.2022	FACT-LymS	LBCL	5,9 (7,58)*	2,9; 5,4	41
		Indeks wyników badania (TOI)		8,4 (15,17)**	5,5; 11,0	41
		Całkowity wynik FACT-G		4,4 (15,16)**	3,0; 7,0	41
		Całkowity wynik FACT-Lym		10,3 (20,23)**	6,5; 11,2	41

C9D1 – 1. dzień 9. cyklu

\* Klinicznie znacząca poprawa wyższa niż górna granica MCID

\*\* Klinicznie znacząca poprawa wyższa niż dolna granica MCID

### 7.5.1.2. Średni wynik nasilenia poszczególnych objawów chłoniaka według FACT-Lyms

#### Populacja LBCL i DLBCL

W ramach oceny jakości życia, za pomocą kwestionariusza FACT-Lyms analizowano wyniki związane z objawami chłoniaka. W badaniu porównano wyniki uzyskane w 1. dniu cyklu 2. (C2D1, tj. po 28. dniach leczenia epkorytamabem) względem wyników uzyskanych w 1. dniu cyklu 13. (C13D1, tj. w punkcie czasowym, w którym  $\geq 20$  chorych uzyskało wyniki).

W trakcie leczenia nastąpiło wyraźne zmniejszenie nasilenia wszystkich ocenianych objawów (ból ciała, gorączki, nocnych potów, braku energii, łatwego męczenie się i utraty masy ciała) w cyklu 13. względem cyklu 2. Wyniki w populacji LBCL określono jako zbieżne z wynikami w populacji DLBCL.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 17.

#### Średni wynik nasilenia poszczególnych objawów chłoniaka wg FACT-Lym

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	EPCO			
				C2D1 Średnia (SD)	C13D1 Średnia (SD)	Różnica średnich*	
Średni wynik nasilenia poszczególnych objawów chłoniaka wg FACT-Lyms, $\Delta < 0$ oznacza poprawę							
EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)	DCO: 31.01.2022		LBCL	Ból ciała	1,3 (1,25)	0,4 (0,59)	-0,9
				Gorączka	0,4 (0,85)	0,0	-0,4
				Nocne poty	0,5 (0,80)	0,2 (0,41)	-0,3
				Brak energii	1,8 (1,12)	0,6 (0,60)	-1,2
				Łatwe męczenie się	1,8 (1,11)	0,9 (0,64)	-0,9
				Utraty masy ciała	0,8 (0,93)	0,1 (0,31)	-0,7
EPCORE NHL-1 (EMA 2023)	DCO: 31.01.2022		DLBCL	Ból ciała	1,3 (1,25)	0,4 (0,60)	-0,9
				Gorączka	0,4 (0,85)	0,0 (0,00)	-0,4
				Nocne poty	0,5 (0,80)	0,2 (0,42)	-0,3
				Brak energii	1,8 (1,12)	0,6 (0,61)	-1,2
				Łatwe męczenie się	1,8 (1,11)	0,9 (0,66)	-0,9
				Utraty masy ciała	0,8 (0,93)	0,1 (0,32)	-0,7

C2D1 – 1. dzień 2. cyklu, C13D1 – 1 dzień 13. cyklu

\*Autorzy nie przedstawili średniej zmiany wyniku. Samodzielnie obliczono różnicę średniej uzyskanej w C2D1 względem C13D1.

## 7.5.2. EQ-5D-3L

### 7.5.2.1. Średnia zmiana wyniku

Kwestionariusz EQ-5D składa się z dwóch części: systemu opisowego i wizualnej skali analogowej (EQ VAS).

#### Populacja LBCL

W populacji **LBCL** (DCO: 31.01.2022) w 9. cyklu raportowano klinicznie znaczącą poprawę wyników EQ-5D-3L oraz EQ-5D-3L VAS względem wartości początkowych.

#### Populacja DLBCL

W przypadku populacji **DLBCL** nie raportowano wartości liczbowych dla zmiany średnich wyników kwestionariusza EQ-5D-3L, jednakże autorzy analizy przedstawionej w publikacji *Philips 2024* wskazują że były one zbieżne z tymi raportowanymi dla populacji LBCL [Philips 2024].

Wykresy przedstawiające średnie wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L i EQ-VAS w populacji DLBCL przedstawiono w Załączniku 15.1.4.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 18.**  
Zmiana wyniku EQ-5D-3L

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	EPCO		
				Średnia (SD)*	MCID	N
Zmiana wyniku EQ-5D-3L względem wartości początkowej; $\Delta > 0$ oznacza poprawę						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Philips 2024</i> )	C9D1 DCO: 31.01.2022	EQ-5D	LBCL	0,09 (0,20)	0,08	48
		EQ VAS		16,6 (22,8)	7,0	48

C9D1 – 1. dzień 9. cyklu

\*w publikacji *Thieblemont 2022* wskazano, że średnia (SD) zmiana względem wartości początkowej dla EQ-5D wyniosła 0,05 (0,11), a dla EQ VAS 16,13 (22,49); przyczyna rozbieżności nie jest znana

### 7.5.3. Ocena jakościowa

Ocenę jakościową przeprowadzono w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 20 chorych leczonych epkorytamabem.

---

### Poprawa w zakresie objawów

Spośród 20 chorych włączonych do oceny jakościowej, 3 chorych nie zgłaszało żadnych objawów LBCL przed rozpoczęciem stosowania epkorytamabu, a 17 chorych (85%) miało  $\geq 1$  objaw na początku badania.

Poprawę w zakresie  $\geq 1$  objawu po zastosowaniu epkorytamabu zgłosiło 15 spośród 17 chorych z  $\geq 1$  objawem na początku badania, a pozostałych 2 chorych, którzy przedwcześnie zakończyli badanie, nie zgłosiło takiej poprawy.

Spośród 15 chorych, którzy zgłosili poprawę, 12 (80%) doświadczyło poprawy w zakresie  $\geq 2$  objawów. W odniesieniu do nasilenia objawów, wszyscy chorzy, którzy zgłosili poprawę, stwierdzili, że ich obecny (poprawiony) poziom nasilenia objawów był łagodny lub nie występowały u nich żadne objawy [Philips 2024].

### Wpływ leczenia

Pozytywny wpływ po zastosowaniu epkorytamabu w odniesieniu do:

- codziennych czynności zgłosiło 11 z 18 chorych;
- funkcjonowania fizycznego zgłosiło 7 z 16 chorych;
- funkcjonowania emocjonalnego zgłosiło 7 z 18 chorych;
- funkcjonowania społecznego zgłosiło 7 z 17 chorych.

Brak zmian po zastosowaniu epkorytamabu w odniesieniu do:

- codziennych czynności zgłosiło 7 z 18 chorych;
- funkcjonowania fizycznego zgłosiło 7 z 16 chorych;
- funkcjonowania emocjonalnego zgłosiło 10 z 18 chorych;
- funkcjonowania społecznego zgłosiło 10 z 17 chorych.

Negatywny wpływ po zastosowaniu epkorytamabu w odniesieniu do:

- funkcjonowania fizycznego zgłosiło 2 z 16 chorych;
- funkcjonowania emocjonalnego zgłosił 1 z 18 chorych.

### Zadowolenie z leczenia

Ogółem, 16 chorych zgłosiło, że jest bardzo zadowolonych lub zadowolonych z leczenia epkorytamabem.

Podsumowanie oceny jakościowe przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 19.  
Ocena jakościowa

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	EPCO				
				n (%)	N			
<b>Ocena jakościowa - poprawa w zakresie objawów</b>								
<i>EPCORE NHL-1 (Philips 2024)</i>	C9D1 DCO: 31.01.2022	Poprawa $\geq 1$ objawu	LBCL	15 (88,2)	17*			
		Poprawa $\geq 2$ objawów		12 (80,0)	15**			
<b>Ocena jakościowa - wpływ leczenia</b>								
<i>EPCORE NHL-1 (Philips 2024)</i>	C9D1 DCO: 31.01.2022	Wpływ na codzienne czynności	Pozytywny	LBCL	11 (61,1)	18		
			Brak		7 (38,9)			
		Wpływ na funkcjonowanie fizyczne	Pozytywny		7 (43,8)	16		
			Brak		7 (43,8)			
			Negatywny		2 (12,5)			
		Wpływ na funkcjonowanie emocjonalne	Pozytywny		7 (38,9)	18		
			Brak		10 (55,6)			
			Negatywny		1 (5,6)			
		Wpływ na funkcjonowanie społeczne	Pozytywny		7 (41,2)	17		
			Brak		10 (58,8)			
		<b>Ocena jakościowa – zadowolenie z leczenia</b>						
		<i>EPCORE NHL-1 (Philips 2024)</i>	C9D1 DCO: 31.01.2022		Bardzo zadowolony	LBCL	11 (55,0)	20
Zadowolony	5 (25,0)							
Niezadowolony	2 (10,0)							
Neutralny stosunek (chory nie jest ani zadowolony, ani niezadowolony)	1 (5,0)							
Brak możliwości udzielenia odpowiedzi ze względu na wcześniej zakończone leczenie	1 (5,0)							

\*chorzy z  $\geq 1$  objawem na początku badania

\*\*chorzy z poprawą  $\geq 1$  objawu

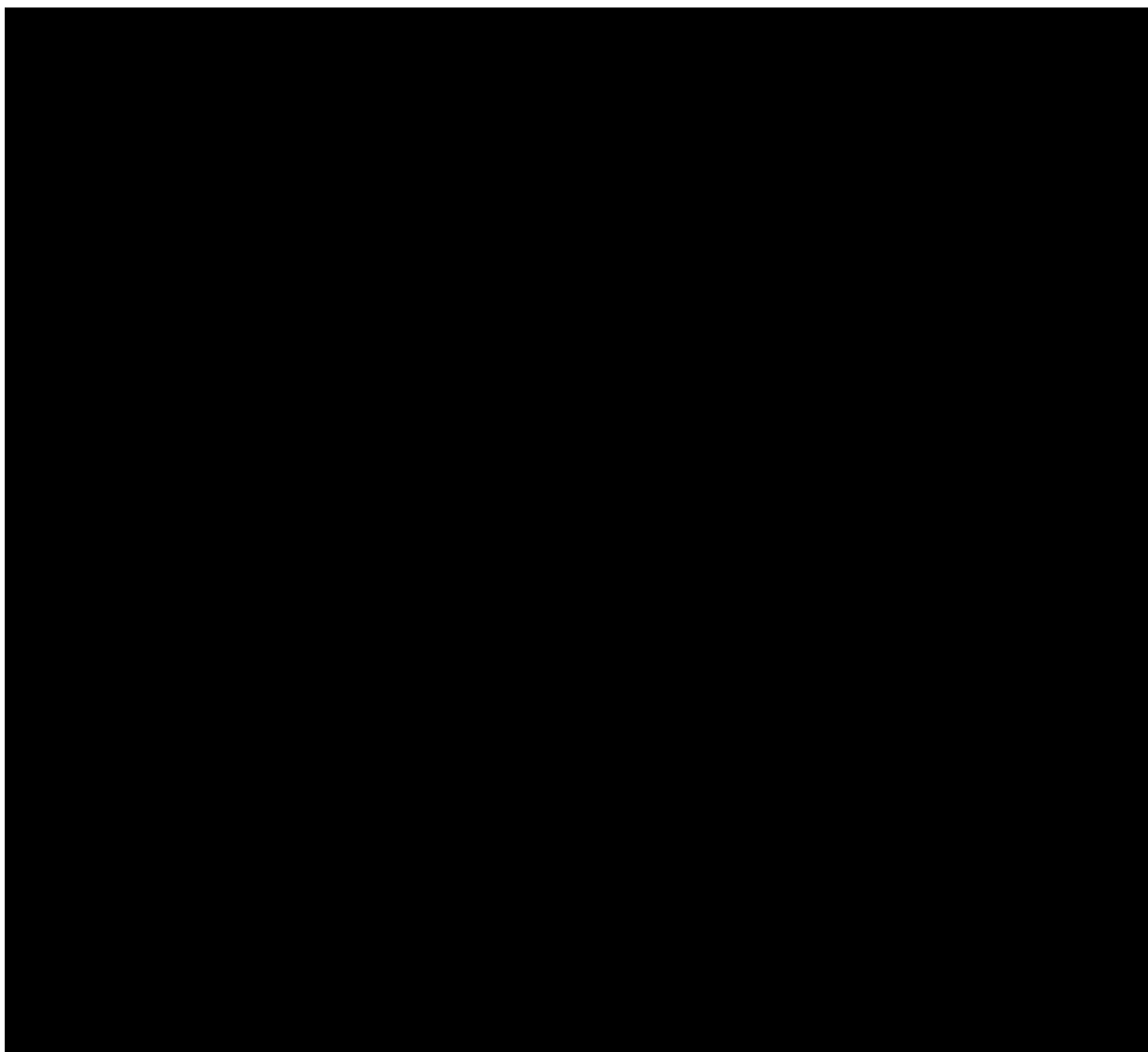
8. 

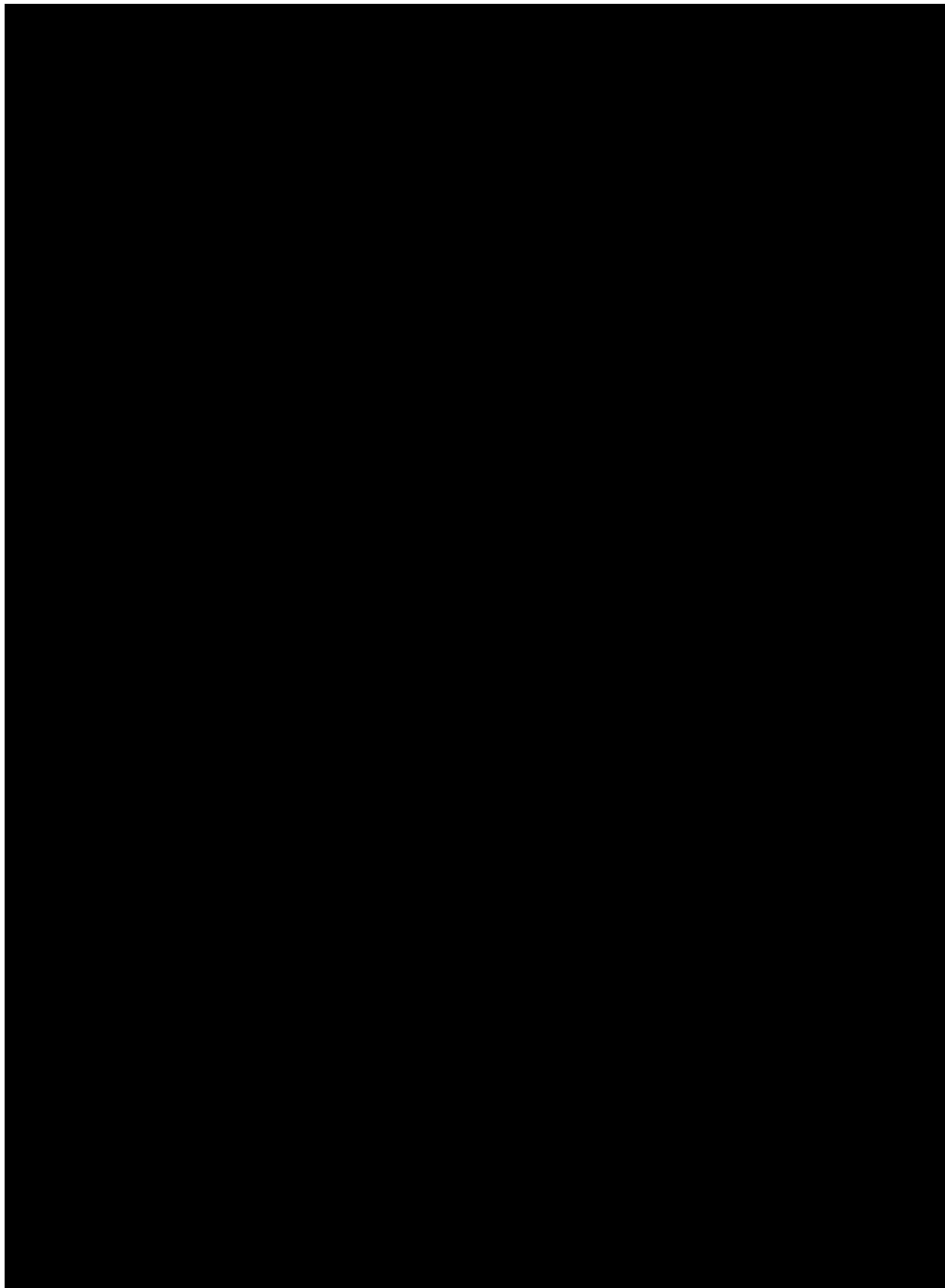


8.1. 











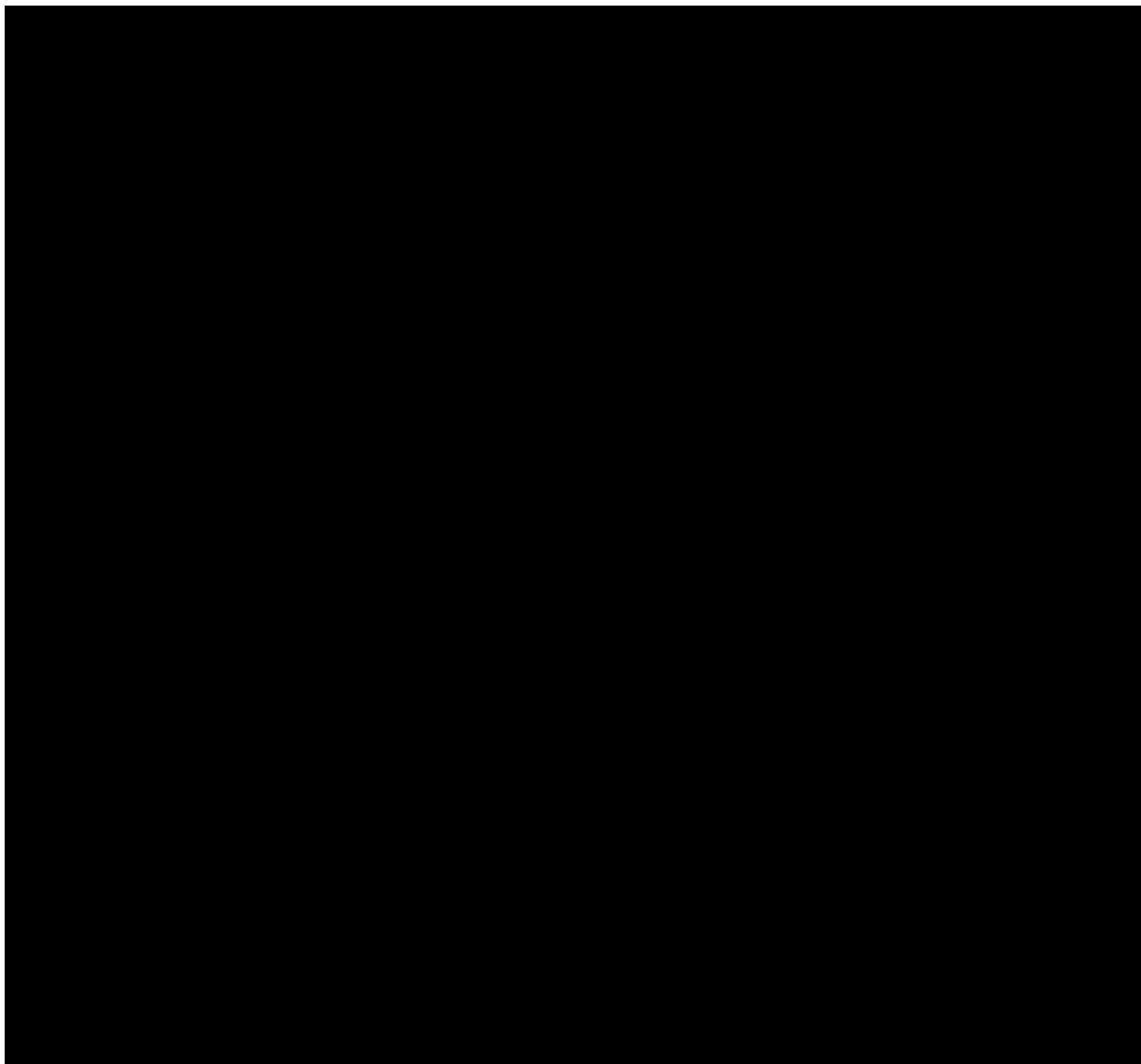
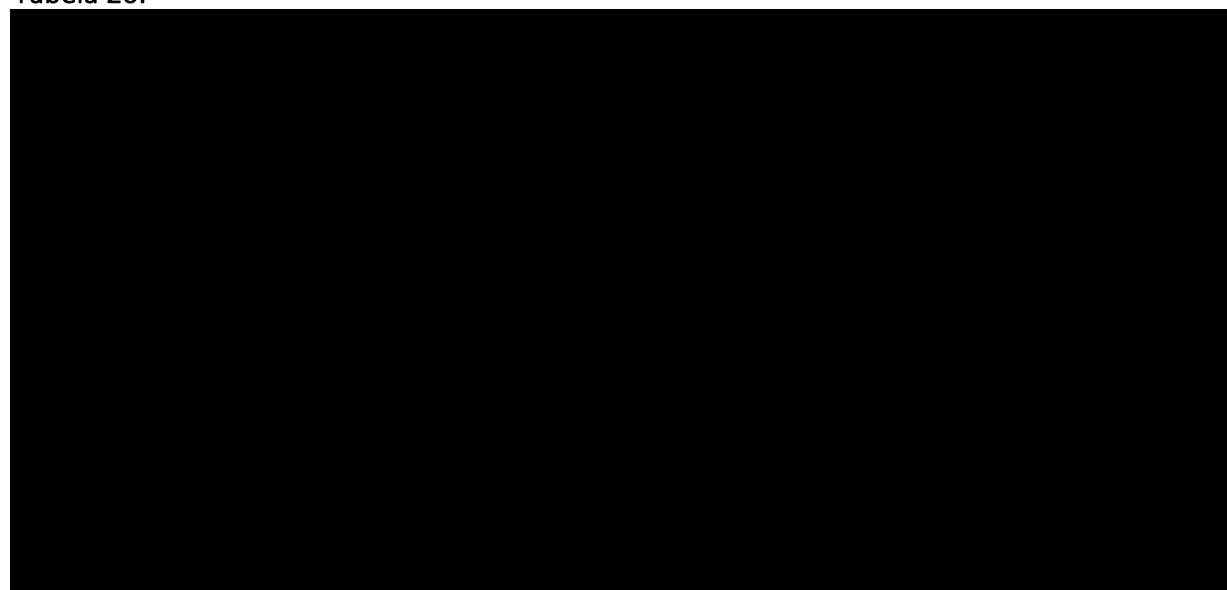


Tabela 20.



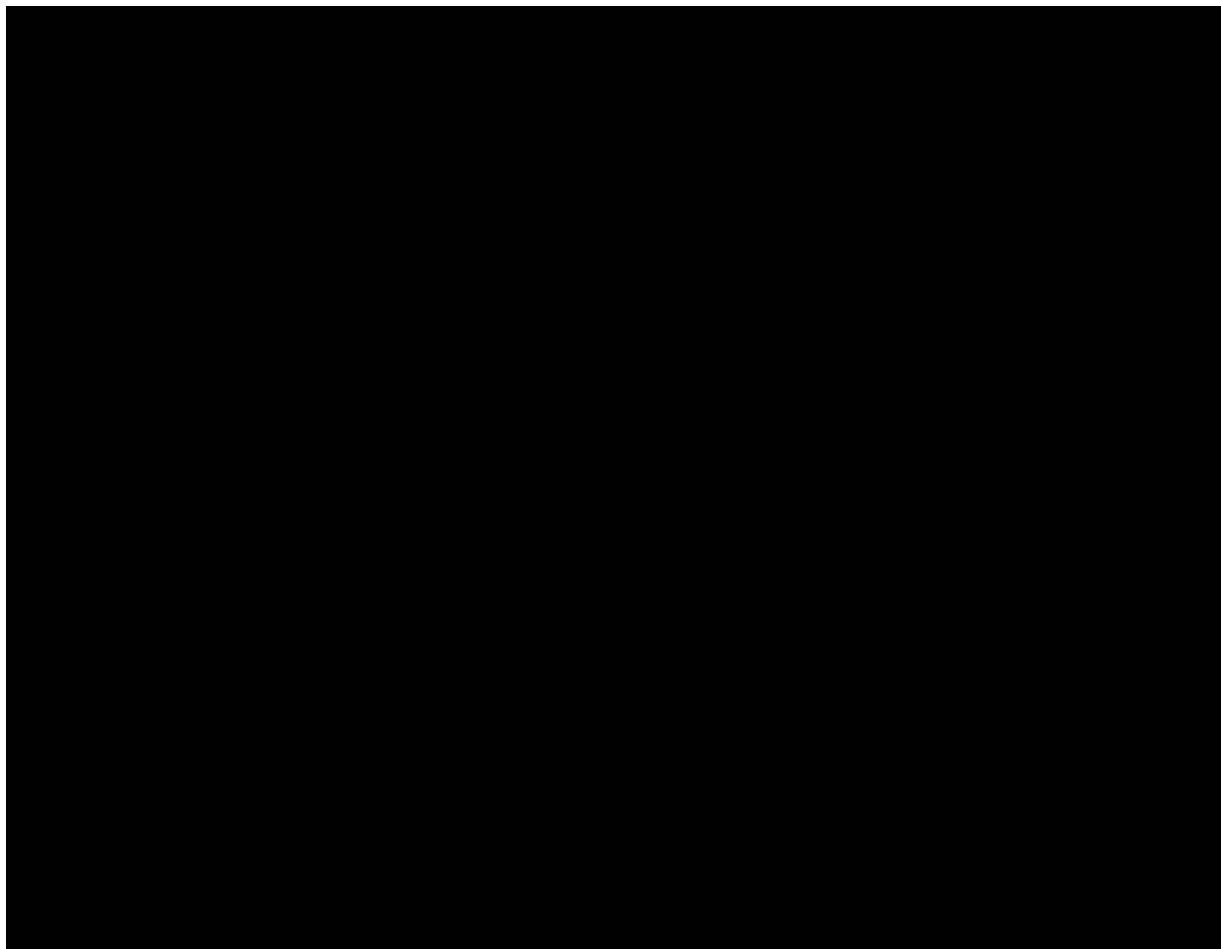
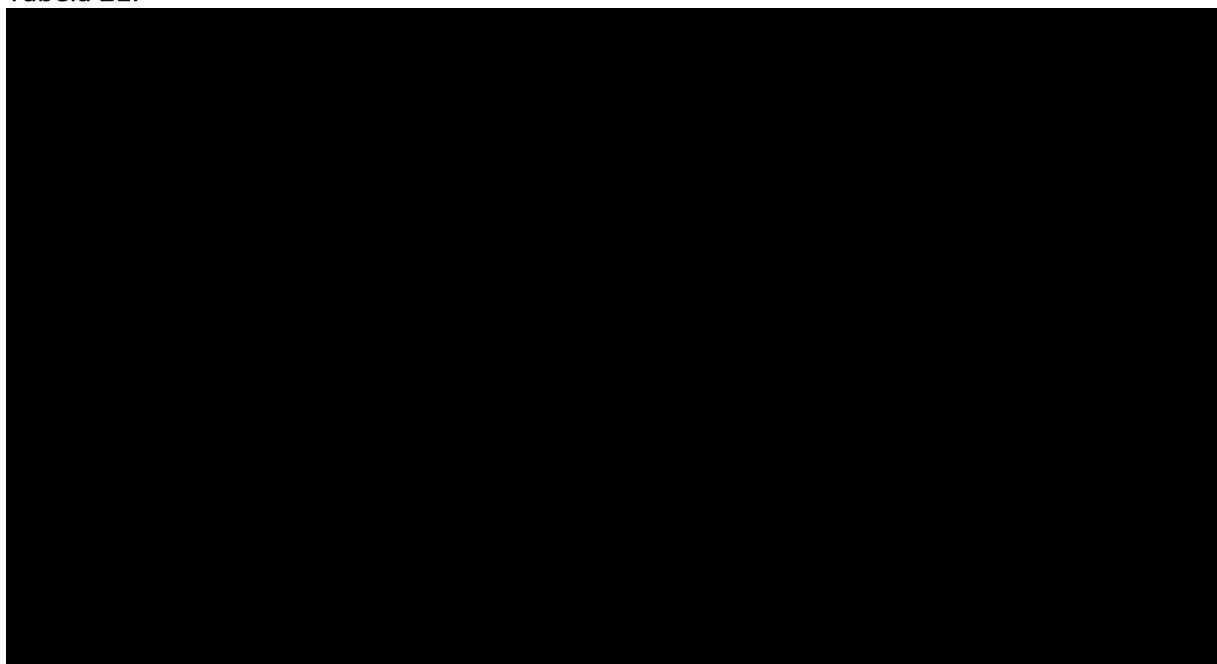
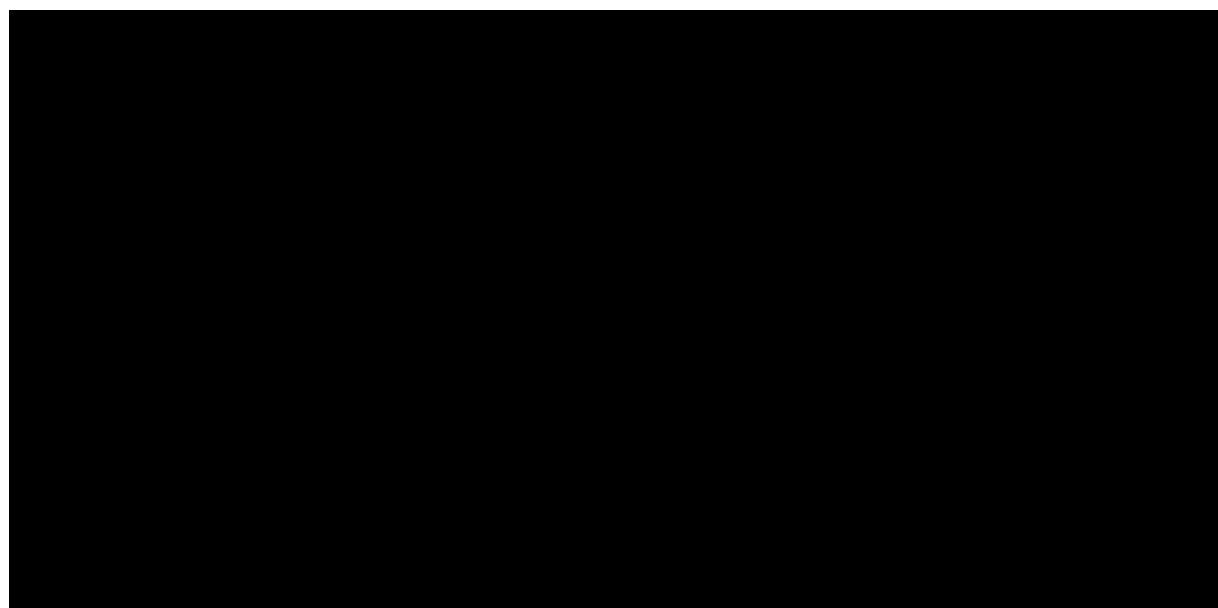
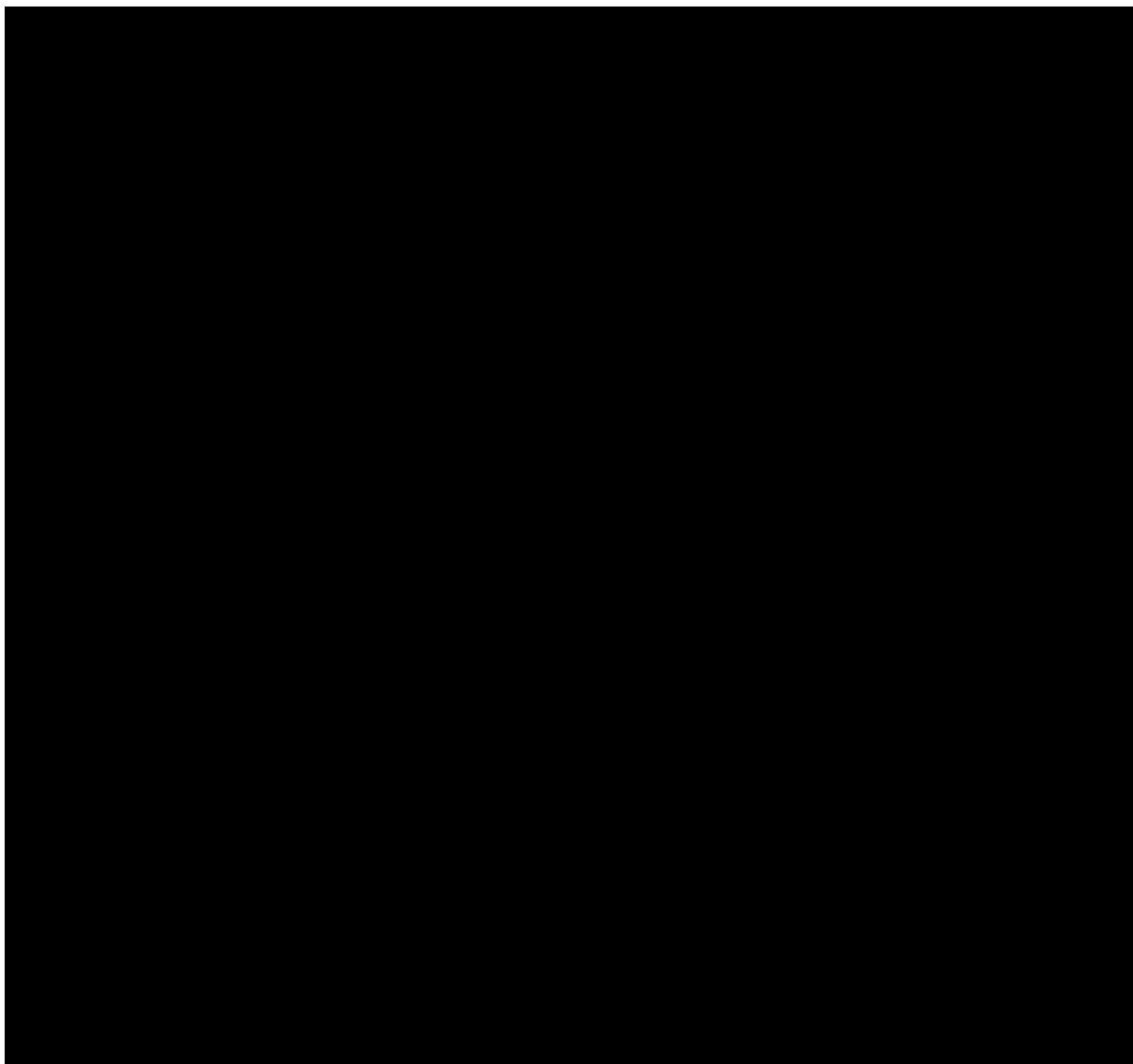


Tabela 21.





[Redacted text block]

## 8.2. [Redacted]

[Redacted text block]

### 8.2.1. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

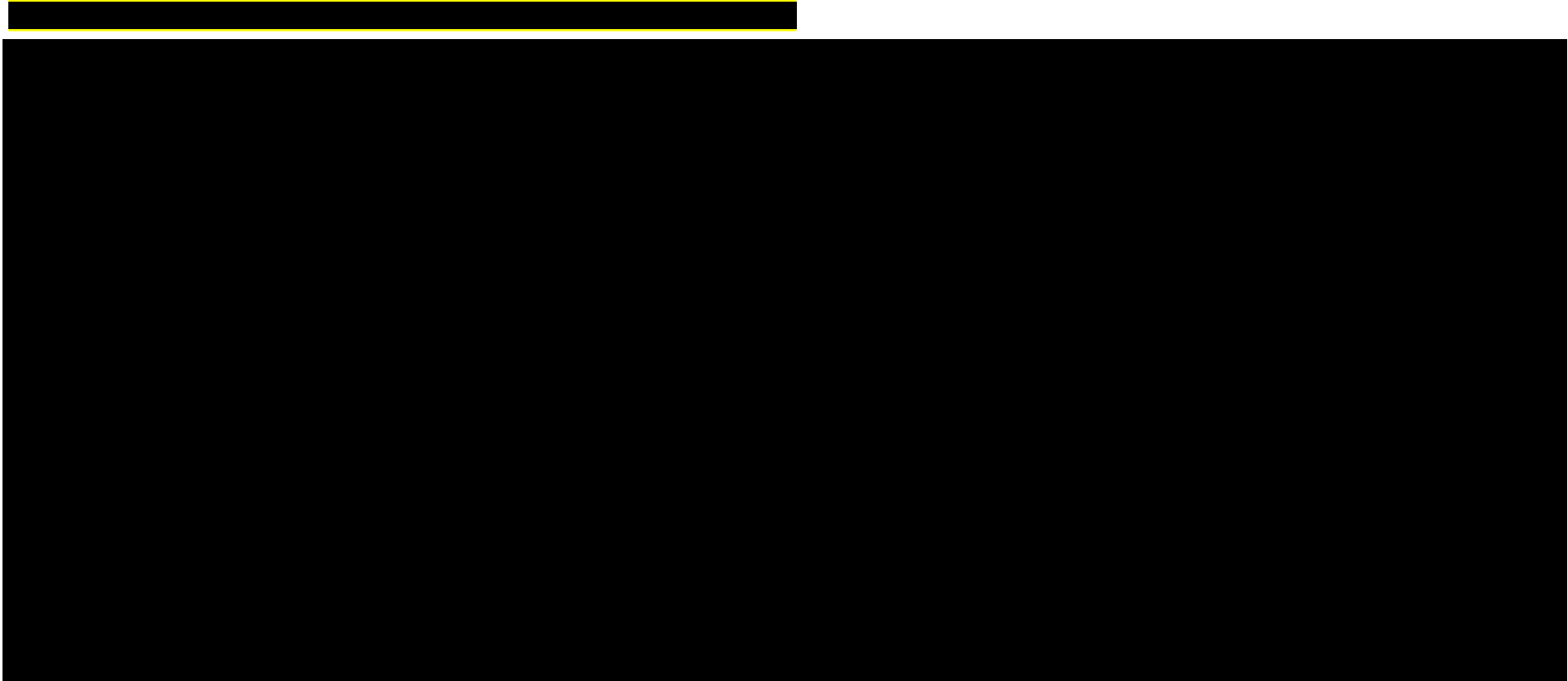
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 22.

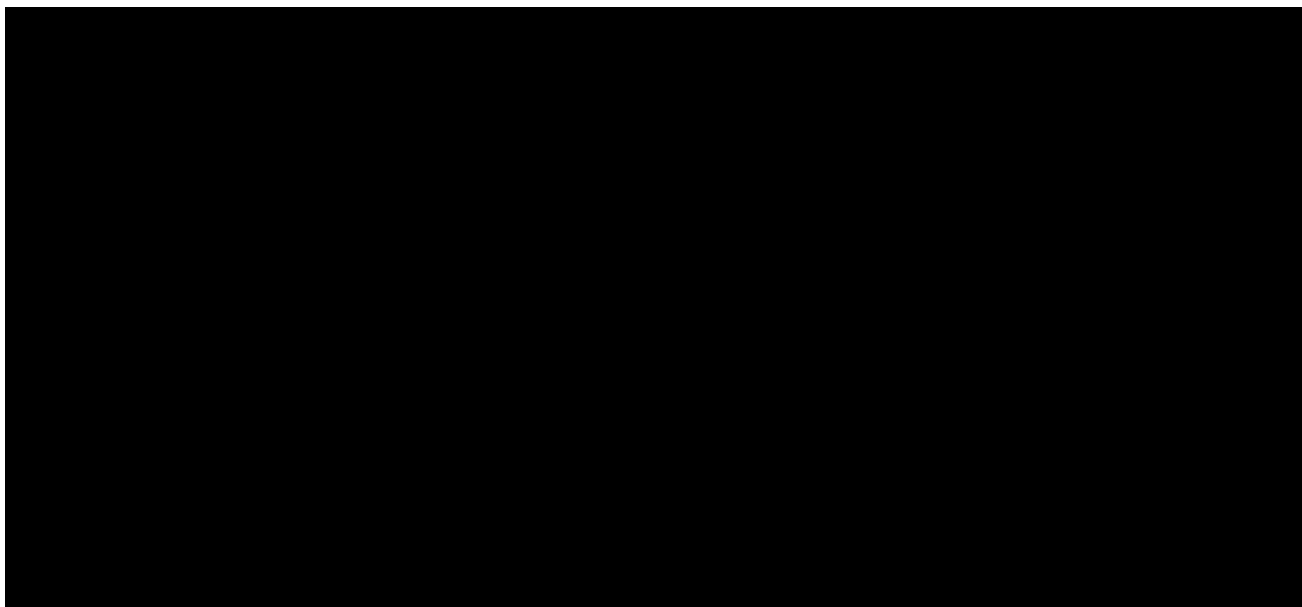


---











Rysunek 11.



Rysunek 12.



8.2.2. 

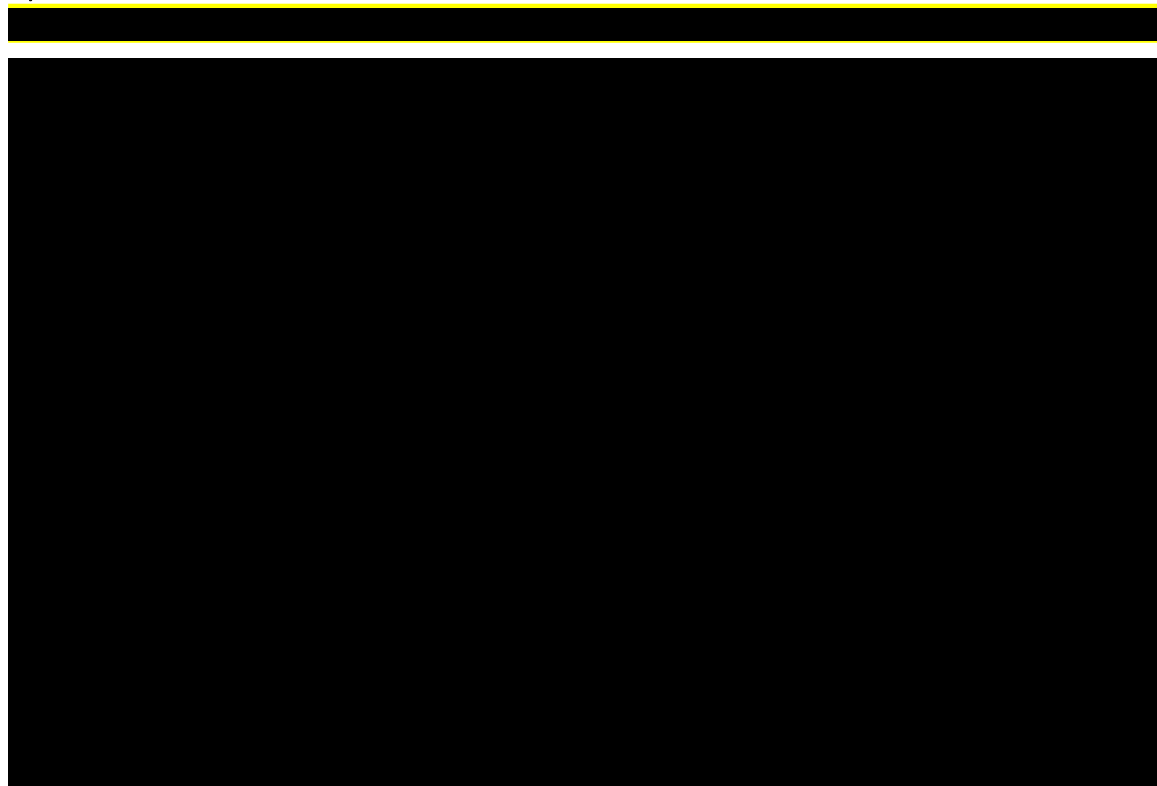
Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 23.





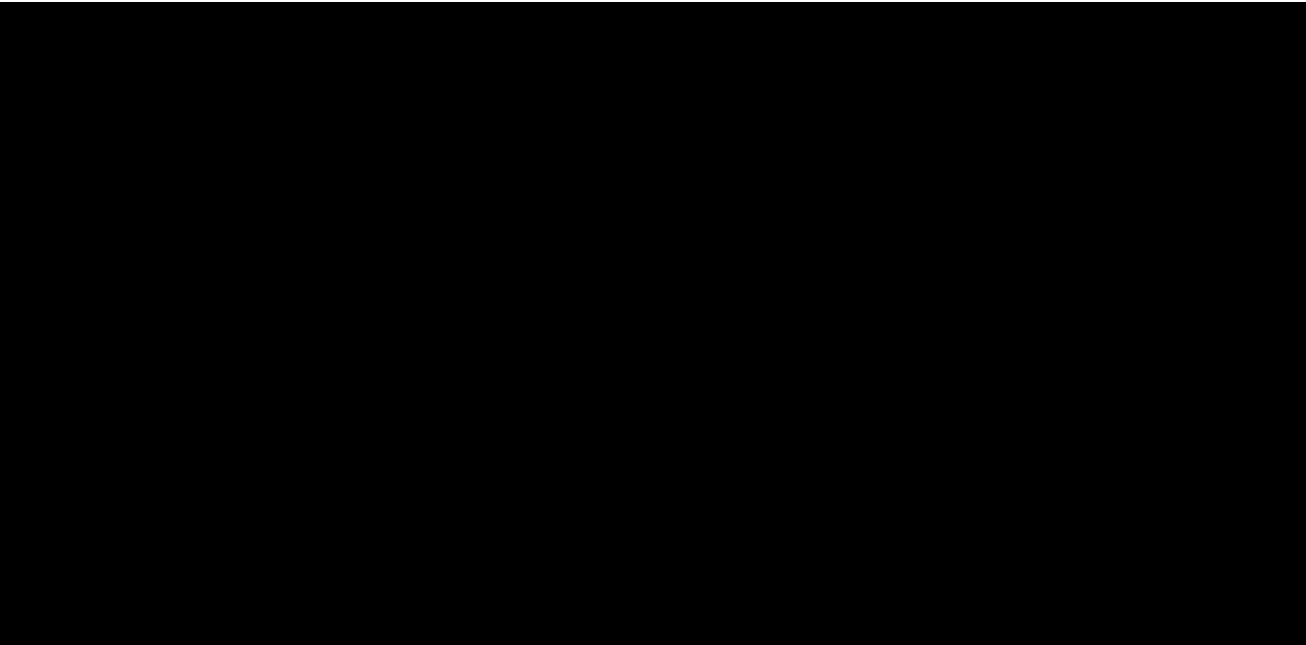
Rysunek 13.



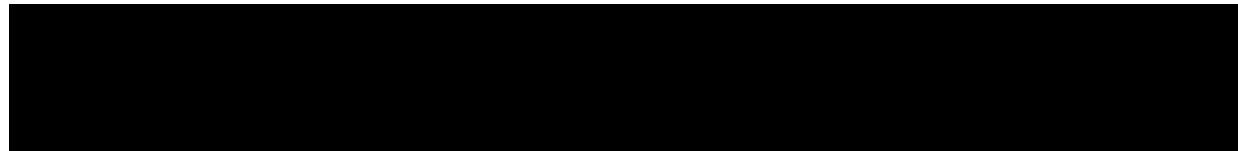
Rysunek 14.



Rysunek 15.



8.3. 



8.3.1. 

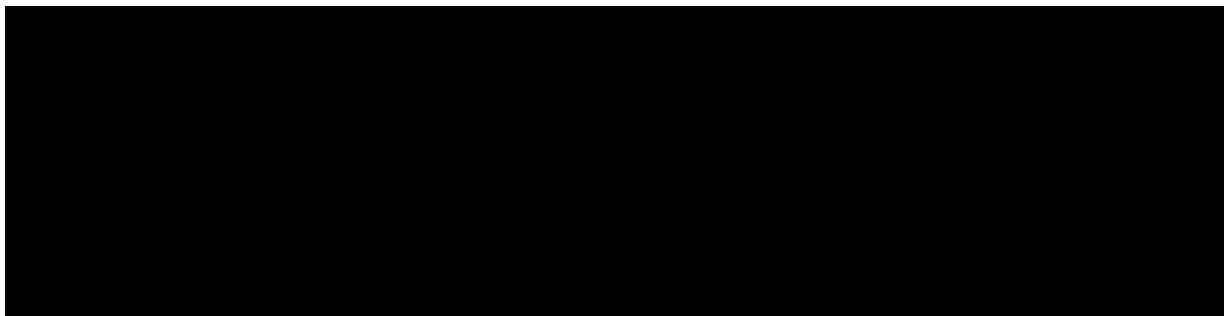
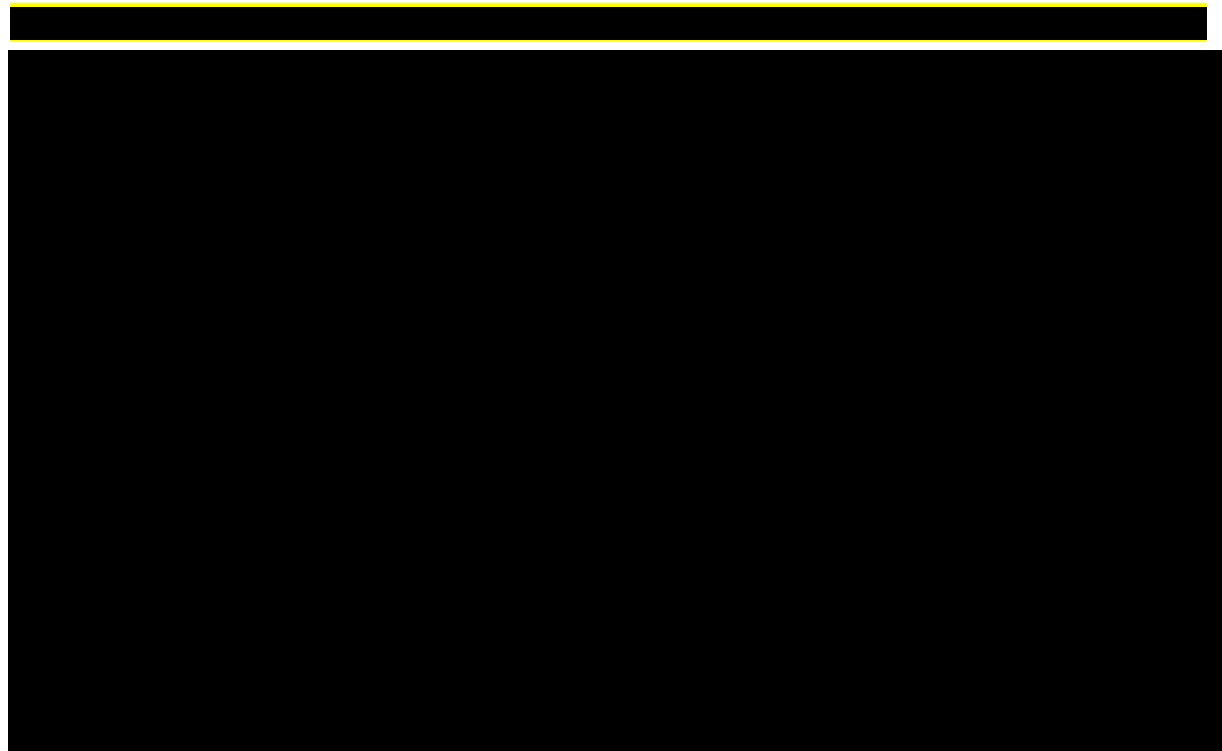
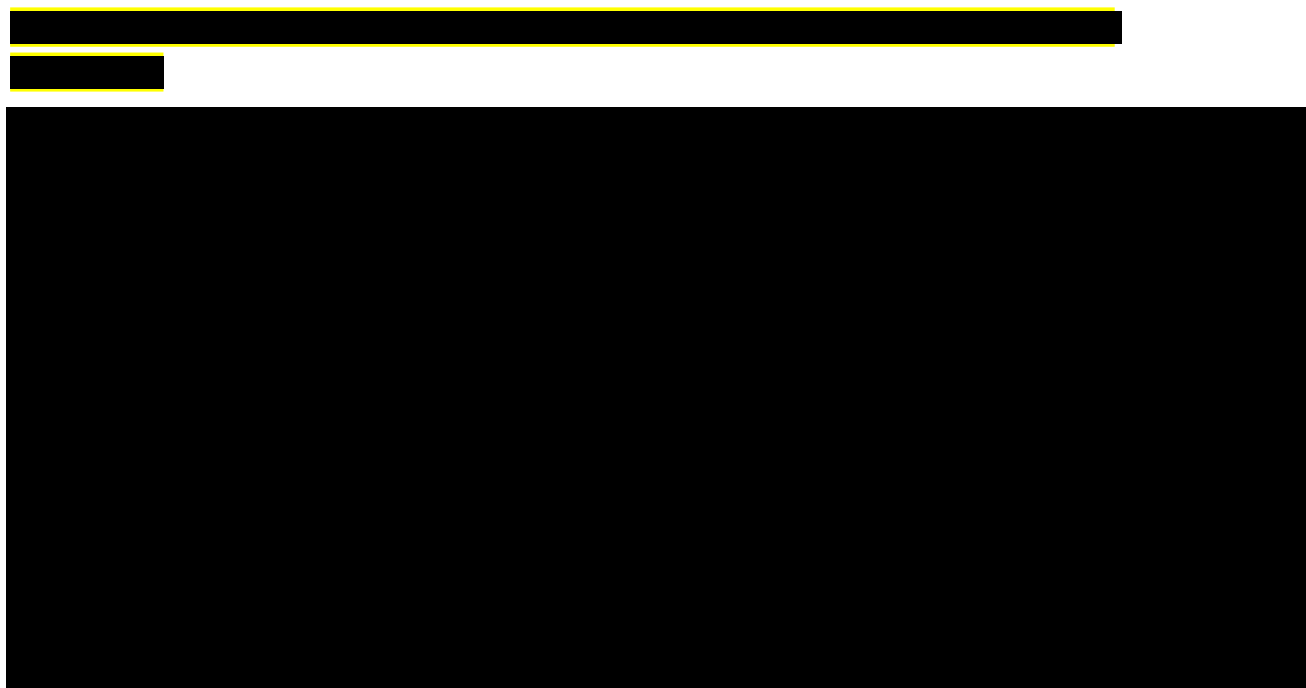


Tabela 24.

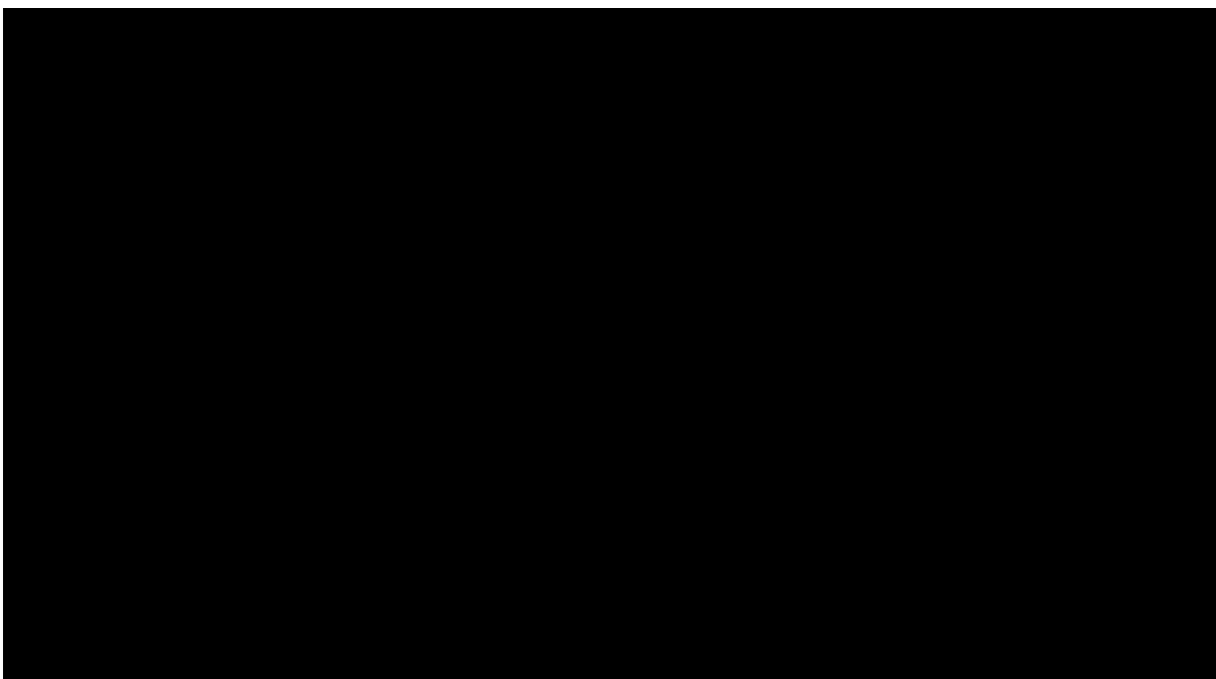
A large rectangular area of the page is completely blacked out, indicating that the content of Table 24 has been redacted.

Rysunek 16.



8.3.2. 

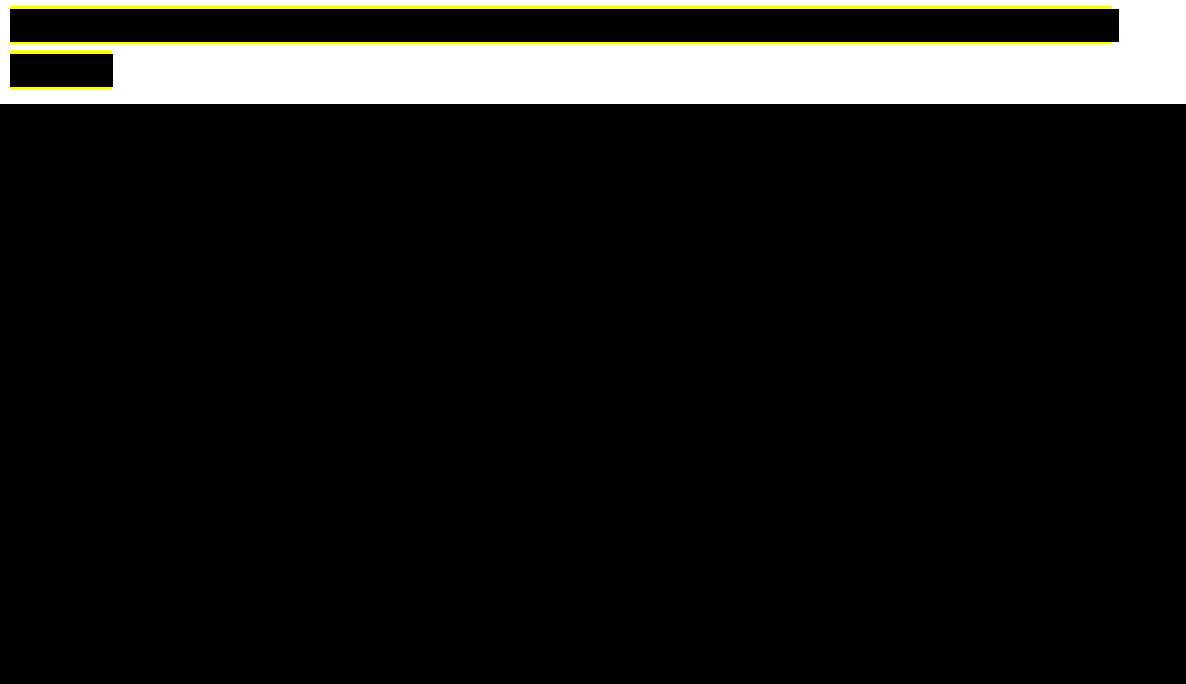
Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 25.

Rysunek 17.



Rysunek 18.



## 9. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *EPCORE NHL-1*

### 9.1. Analiza pierwotna w populacji LBCL

Bezpieczeństwo epkorytamabu (EPCO) zostało ocenione na podstawie wyników jednoramiennego badania *EPCORE NHL-1*.

Dane przedstawiono dla daty odcięcia (DCO): 31.01.2022 r. – mediana OBS: 10,7 mies.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane, w tym związane z leczeniem zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- zakażenia.

W ramach oceny bezpieczeństwa raportowano zarówno zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*), jak i zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*). TEAE to zdarzenia niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu po rozpoczęciu leczenia. Z kolei AE to każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w czasie badania.

Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* u chorych należy monitorować zakażenia i w przypadku wystąpienia czynnego zakażenia należy przerwać stosowanie leku do czasu jego ustąpienia. W związku z powyższym częstość występowania zakażeń została przeanalizowana w oddzielnym rozdziale. Dodatkowo przedstawiono szczegółowe wyniki dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ponieważ jest to częste zdarzenia występujące podczas stosowania leków podawanych we wstrzyknięciach, w tym również epkorytamabu.

Analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji SS (ang. *safety set*) zgodnej z populacją FAS, którą stanowili chorzy, którzy przyjęli  $\geq 1$  dawkę EPCO.

### 9.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W ramach ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa (DCO: 31.01.2022 r.) zaprezentowano m.in. poniższe grupy zdarzeń, dla których częstość występowania w populacji LBCL wyniosła odpowiednio:

- TEAE prowadzące do zgonu: 5,7% (9 przypadków);
- SAE: 56,7%;
- SAE związane z leczeniem: 35,0%;
- AE: 99,4%;
- AE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 61,1%;
- AE związane z leczeniem: 82,8%;
- AE związane z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 26,8%;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 7,6%;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 7,0%.

Za związane z leczeniem uznano 1 zgon z powodu ICANS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**  
**Profil bezpieczeństwa ogółem**

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
<b>Zgon</b>						
<i>EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	TEAE prowadzące do zgonu	n/d	9 (5,7) <sup>7</sup>	157
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>						
<i>EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	SAE	dowolny	89 (56,7)	157
			SAE związane z leczeniem		55 (35,0)	

<sup>7</sup> w tym choroba COVID-19 u 2 chorych i po 1 przypadku zawału mięśnia sercowego, hepatotoksyczności, postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, utraty przytomności, ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, zatorowości płucnej i ICANS. Żadne z tych zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane przez badacza za związane z EPCO, za wyjątkiem 1 przypadku ICANS.



Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	AE ogółem	dowolny	156 (99,4)	157
				≥3.	96 (61,1)	
			AE związane z leczeniem	dowolny	130 (82,8)	157
				≥3.	42 (26,8)	
<b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	TEAE prowadzące do przerwania leczenia <sup>8</sup>	dowolny	12 (7,6)	157
				≥3.	11 (7,0)	
<b>Zakażenia</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Zakażenia TEAE	Dowolny	71 (45,2)	157
				3./4.	23 (14,6)	
			Zakażenia związane z leczeniem	3./4.	2 (1,3)	

### 9.1.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Wśród AE o dowolnym stopniu nasilenia związanych z leczeniem najczęściej raportowano: zespół uwalniania cytokin (49,7% chorych), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,7% chorych), neutropenię (17,8% chorych), zmęczenie (13,4% chorych) oraz gorączkę (12,1% chorych).

Z kolei wśród AE związanych z leczeniem o ≥3. stopniu nasilenia najczęściej raportowano: neutropenię (10,8% chorych), CRS (2,5% chorych) oraz niedokrwistość (1,9% chorych). Pozostałe AE związane z leczeniem o ≥3. stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u jednego chorego.

Nie raportowano gorączki, biegunki, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia oraz bólu głowy o stopniu nasilenia ≥3.

<sup>8</sup> 3 chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym pogorszenia zespołu przewlekłego limfocytarnego zapalenia mostu i mózdzku (CLIPPERS), CRS i ICANS

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Neutropenia <sup>9</sup>	dowolny	28 (17,8)	157
				≥3.	17 (10,8)	
			Niedokrwistość	dowolny	9 (5,7)	157
				≥3.	3 (1,9)	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Zespół uwalniania cytokin (CRS)	dowolny	78 (49,7)	157
				≥3.	4 (2,5)	
			Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) <sup>10</sup>	dowolny	10 (6,4)	157
				≥3.	1 (0,6)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Ból głowy	dowolny	9 (5,7)	157
				≥3.	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Biegunka	dowolny	8 (5,1)	157
				≥3.	0 (0,0)	
			Nudności	dowolny	11 (7,0)	157
				≥3.	1 (0,6)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i>	10,7 mies.	LBCL		dowolny	31 (19,7)	157

<sup>9</sup> Gorączkę neutropeniczną zaobserwowano u 4 chorych (2,5%) i uznano ją za związaną z leczeniem u 1 chorego (0,6%)

<sup>10</sup> Jeden zgon z powodu ICANS

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO		
					n (%)	N	
<i>(Thieblemont 2022)</i>	DCO: 31.01.2022		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	≥3.	0 (0,0)		
			Zmęczenie	dowolny	21 (12,4)		157
				≥3.	1 (0,6)		
			Gorączka	dowolny	19 (12,1)		157
				≥3.	0 (0,0)		
			Rumień w miejscu wstrzyknięcia	dowolny	12 (7,6)		157
				≥3.	0 (0,0)		

### 9.1.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Wśród TEAE o dowolnym stopniu nasilenia najczęściej raportowano:

- zespół uwalniania cytokin (49,7% chorych);
- gorączkę (23,6% chorych);
- zmęczenie (22,9% chorych);
- neutropenię (21,7% chorych) oraz
- biegunkę (20,4% chorych).

Natomiast wśród TEAE ≥3. stopnia najczęściej raportowano:

- neutropenię (14,6% chorych);
- niedokrwistość (10,2% chorych);
- małopłytkowość (5,7% chorych);
- zespół uwalniania cytokin (2,5% chorych).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 28.  
Częstość występowania TEAE

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> <i>(Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Neutropenia	dowolny	34 (21,7)	157
				≥3.	23 (14,6)	
			Niedokrwistość	dowolny	28 (17,8)	157
				≥3.	16 (10,2)	
			Małopłytkowość	dowolny	21 (13,4)	157
				≥3.	9 (5,7)	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> <i>(Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Zespół uwalniania cytokin (CRS)	dowolny	78 (49,7)	157
				≥3.	4 (2,5)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> <i>(Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Obniżony apetyt	dowolny	19 (12,1)	157
				≥3.	1 (0,6)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> <i>(Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Ból głowy	dowolny	21 (13,4)	157
				≥3.	1 (0,6)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> <i>(Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Biegunka	dowolny	32 (20,4)	157
				≥3.	0 (0,0)	
			Nudności	dowolny	31 (19,7)	157
				≥3.	2 (1,3)	
			Ból brzucha	dowolny	22 (14,0)	157
				≥3.	3 (1,9)	

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
			Zaparcie	dowolny	20 (12,7)	157
				≥3.	0 (0,0)	
			Wymioty	dowolny	19 (12,1)	157
				≥3.	1 (0,6)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
<i>EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Ból pleców	dowolny	16 (10,2)	157
				≥3.	1 (0,6)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
<i>EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia**	dowolny	31 (19,7)	157
				≥3.	0 (0,0)	
			Zmęczenie	dowolny	36 (22,9)	157
				≥3.	3 (1,9)	
			Gorączka*	dowolny	37 (23,6)	157
				≥3.	0 (0,0)	
			Obrzęk obwodowy	dowolny	17 (10,8)	157
				≥3.	0 (0,0)	

\*Gorączka nieuznana przez badacza za CRS

\*\*Większość (95%) reakcji w miejscu wstrzyknięcia ustąpiła, jedynie u 7% chorych wymagały leczenia. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była leczona za pomocą okładów z lodu i leczenia miejscowego. Mediana czasu do ustąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 13,5 dnia (zakres: 2; 252). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały najczęściej w czasie pierwszych 8 tyg. leczenia, a następnie ich częstość malała

#### 9.1.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania obejmowały CRS, ICANS oraz kliniczny zespół rozpadu guza.

---

Dla wskazanych AESI częstość występowania wyniosła odpowiednio:

- **CRS** dowolnego stopnia nasilenia: 49,7% oraz **CRS**  $\geq 3$ . stopnia nasilenia: 2,5%;
- **ICANS** dowolnego stopnia nasilenia: 6,4% oraz **ICANS**  $\geq 3$ . stopnia nasilenia: 0,6%;
- **kliniczny zespół rozpadu guza** dowolnego i  $\geq 3$ . stopnia nasilenia: po 1,3%.

Powyższe dane wskazują, że zdarzenia AESI w przeważającej większości przypadków występowały w łagodnym do umiarkowanym stopniu nasilenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 29.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Zespół uwalniania cytokin (CRS) <sup>11</sup>	dowolny	78 (49,7)	157
				≥3.	4 (2,5)	
			Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) <sup>12</sup>	dowolny	10 (6,4)*	157
				≥3.	1 (0,6)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Kliniczny zespół rozpadu guza	dowolny	2 (1,3)	157
				≥3.	2 (1,3) <sup>13</sup>	

\*w tym u 7 chorych w stopniu 1., u 2 chorych w stopniu 2. i u 1 chorego zakończony zgonem

### 9.1.5. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Łącznie zdarzenia niepożądane związane z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 28,0% chorych i wszystkie miały stopień nasilenia 1. lub 2. Wśród nich raportowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,7% chorych), rumień w miejscu wstrzyknięcia (7,6% chorych) oraz ból i świąd w miejscu wstrzyknięcia (po 2,5% chorych).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały najczęściej w czasie pierwszych 8 tygodni leczenia, a następnie ich częstość malała.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>11</sup> 24 chorych miało CRS o stopniu nasilenia maksymalnie 2.; spośród nich 19 chorych miało niedociśnienie, w tym 6 chorych z jednoczesnym niedotlenieniem i 13 chorych bez jednoczesnego niedotlenienia, i nie otrzymało leczenia wazopresyjnego

<sup>12</sup> zgłoszono jeden przypadek zgonu związanego z ICANS

<sup>13</sup> uznany za związany z leczeniem

**Tabela 30.**  
**Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
<b>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</b>						
<i>EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)</i>	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	AE związane z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia*	1.-2.	44 (28,0)	157
			Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	1.-2.	31 (19,7)	157
			Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1.-2.	12 (7,6)	157
				≥3.	0 (0,0)	
			Ból w miejscu wstrzyknięcia	1.-2.	4 (2,5)	157
				≥3.	0 (0,0)	
			Świąd w miejscu wstrzyknięcia	1.-2.	4 (2,5)	157
				≥3.	0 (0,0)	

\*zdarzenia jak np. siniaki, obrzęk wystąpiły u 1 lub 2 chorych. U większości chorych, wystąpiła jedna (12,1%) lub dwie (4,5%) reakcje w miejscu wstrzyknięcia; u pozostałych (11,5%) wystąpiły ≥3 zdarzenia. Mediana czasu do wystąpienia pierwszej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 28,5 dnia (koniec cyklu 1; zakres: 1; 255). Większość (95%) reakcji w miejscu wstrzyknięcia ustąpiła, a u 7% reakcja w miejscu wstrzyknięcia wymagała leczenia.

### 9.1.6. Zakażenia

Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami o 3./4. stopniu nasilenia były: zakażenie COVID-19, posocznica (po 2,5% chorych), zapalenie tkanki łącznej (1,9% chorych), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, zapalenie płuc, wstrząs septyczny oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (po 1,3% chorych). Pozostałe zakażenia raportowano z częstością 0,6%, co odpowiada pojedynczym chorym.

Zakażenia związane z leczeniem o 3./4. stopniu nasilenia obejmowały: posocznicę oraz zakażenie górnych dróg oddechowych raportowano u pojedynczych chorych (0,6%). Nie raportowano wystąpienia innych zakażeń.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 31.**  
**Częstość występowania zakażeń zaistniałych w trakcie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
<b>Zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia</b>						
EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Ogółem	Dowolny	71 (45,2)	157
				3./4.	23 (14,6)	
			COVID-19	3./4.	4 (2,5)	
			Posocznica		4 (2,5)	
			Zapalenie tkanki łącznej		3 (1,9)	
			Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19		2 (1,3)	
			Zapalenie płuc		2 (1,3)	
			Wstrząs septyczny		2 (1,3)	
			Zakażenie górnych dróg oddechowych		2 (1,3)	
			Bakteriemia		1 (0,6)	
			Zakażenie wirusem cytomegalii		1 (0,6)	
			Zakażenie związane z urzędzeniem		1 (0,6)	
			Zakażenie enterokokami		1 (0,6)	
			Zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie <i>Escherichia</i>		1 (0,6)	
			Odmiedniczkowe zapalenie nerek		1 (0,6)	
			Zakażenie układu oddechowego		1 (0,6)	
Bakteriemia gronkowcowa	1 (0,6)					

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
			Zakażenie dróg moczowych wywołane bakteriami <i>Pseudomonas</i>		1 (0,6)	
			Posocznica moczopochodna		1 (0,6)	

Tabela 32.  
Częstość występowania zakażeń związanych z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
Zakażenia związanych z leczeniem						
EPCORE NHL-1 (Thieblemont 2022)	10,7 mies. DCO: 31.01.2022	LBCL	Ogółem	3./4.	2 (1,3)	157
			COVID-19		0 (0,0)	
			Posocznica		1 (0,6)	
			Zapalenie tkanki łącznej		0 (0,0)	
			Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19		0 (0,0)	
			Zapalenie płuc		0 (0,0)	
			Wstrząs septyczny		0 (0,0)	
			Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (0,6)	
			Bakteriemia		0 (0,0)	
			Zakażenie wirusem cytomegalii		0 (0,0)	
			Zakażenie związane z urządzeniem		0 (0,0)	
			Zakażenie enterokokami		0 (0,0)	
			Zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie <i>Escherichia</i>		0 (0,0)	

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPCO	
					n (%)	N
			Odmiedniczkowe zapalenie nerek		0 (0,0)	
			Zakażenie układu oddechowego		0 (0,0)	
			Bakteriemia gronkowcowa		0 (0,0)	
			Zakażenie dróg moczowych wywołane bakteriami <i>Pseudomonas</i>		0 (0,0)	
			Posocznica moczopochodna		0 (0,0)	

## 9.2.

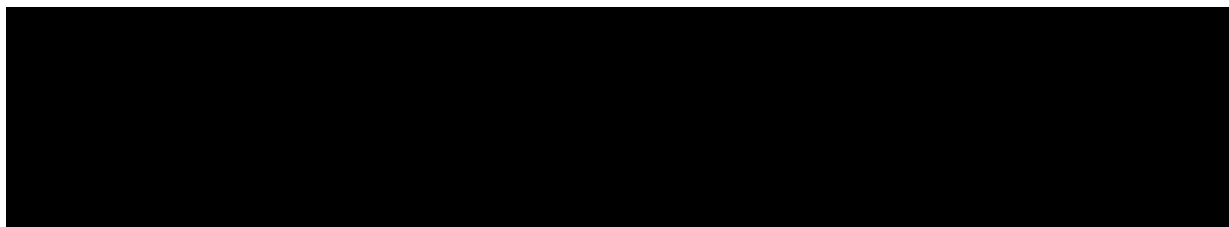
### 9.2.1.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.



9.2.1.



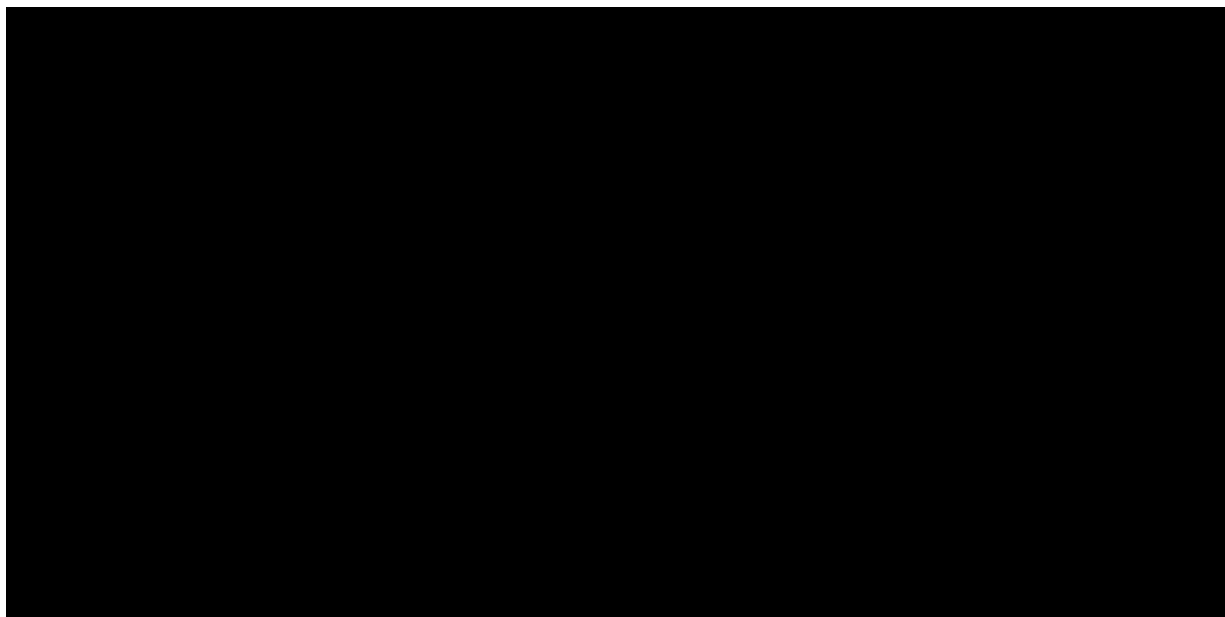
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.

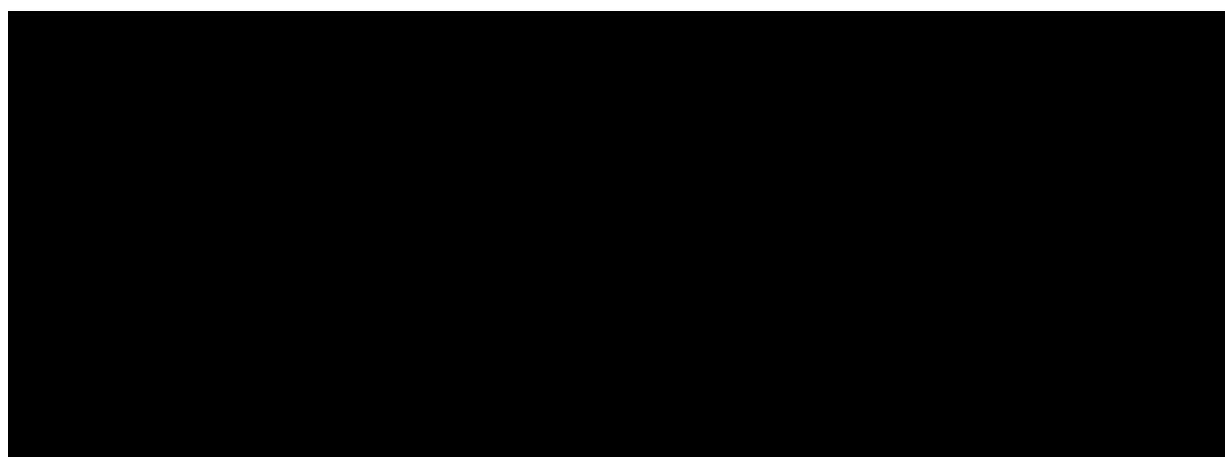


---





9.2.2.



Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 35.

The table content is completely redacted with a solid black background.

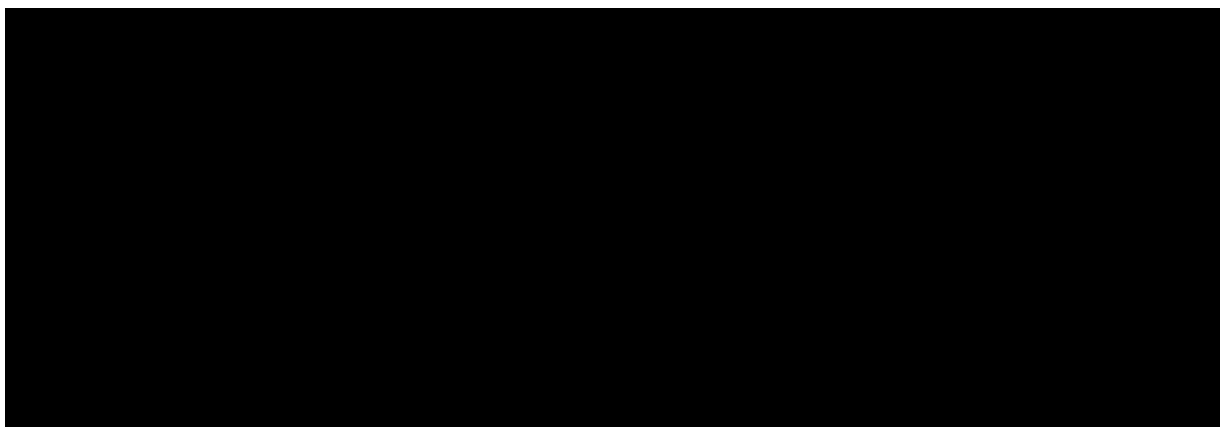
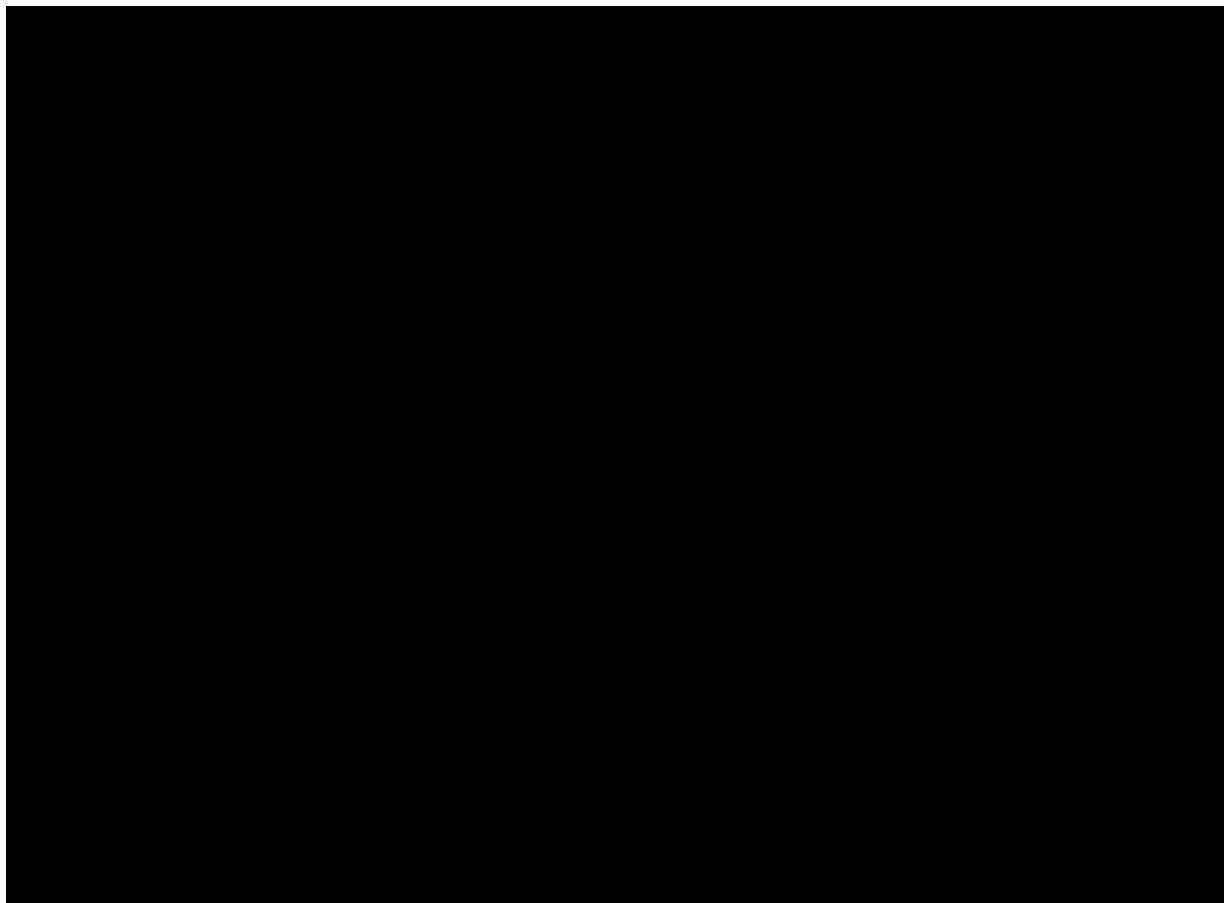


Tabela 36.



## 10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

- ChPL Tepkinly®;
- FDA 2023;
- dane ze strony internetowej *ADRReports* [ADRReports 2023] ;
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2023].

### 10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### *Zespół uwalniania cytokin (CRS)*

U chorych otrzymujących epkorytamab wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS), który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Najczęstsze symptomy i objawy CRS obejmują gorączkę, niedociśnienie i niedotlenienie. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch chorych, obejmują dreszcze, tachykardię, ból głowy i duszność. Większość zdarzeń CRS wystąpiła w trakcie 1. cyklu leczenia i była związana z podaniem pierwszej pełnej dawki epkorytamabu. Należy podawać profilaktycznie kortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS.

##### *Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)*

U chorych otrzymujących epkorytamab wystąpił zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), w tym zdarzenie zakończone zgonem. ICANS może objawiać się afazją, zmienionym poziomem świadomości, upośledzeniem zdolności poznawczych, osłabieniem motorycznym, napadami drgawek i obrzękiem mózgu. Większość przypadków ICANS wystąpiła w trakcie 1. cyklu leczenia epkorytamabem, przy czym niektóre wystąpiły z opóźnieniem.

##### *Ciężkie zakażenia*

Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych u chorych leczonych epkorytamabem obserwowano ciężkie lub śmiertelne zakażenia. Należy unikać podawania epkorytamabu chorym z klinicznie istotnymi i aktywnymi zakażeniami systemowymi.

### ***Zespół rozpadu guza (TLS)***

U chorych otrzymujących EPCO zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza. Chorym ze zwiększonym ryzykiem TLS zaleca się nawodnienie i profilaktyczne leczenie produktem leczniczym obniżającym stężenie kwasu moczowego.

### ***Zaostrzenie objawów nowotworu***

U chorych leczonych EPCO zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów nowotworu. Objawy mogą obejmować miejscowy ból i obrzęk. Zgodnie z mechanizmem działania EPCO, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc w obrębie guza po podaniu EPCO.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u chorych z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu.

### ***Choroba z utratą ekspresji CD20***

Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z DLBCL z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych produktem leczniczym Tepkinly® i jest możliwe, że chorzy z tej grupy mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z chorymi z DLBCL z pozytywną ekspresją DC20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Tepkinly® chorych z DLBCL z utratą ekspresji CD20.

### ***Immunizacja***

W czasie leczenia epkorytamabem nie należy podawać żywych i/lub atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych, którzy otrzymali żywe szczepionki.

### ***Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji***

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przejściowe podwyższenie stężeń niektórych cytokin prozapalnych przez epkorytamab może hamować aktywność enzymu CYP450. Na początku leczenia epkorytamabem u chorych leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym należy rozważyć monitorowanie leczenia.

### ***Wpływ na płodność, ciążę i laktację***

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia epkorytamabem należy zweryfikować czy chore w wieku rozrodczym nie są w ciąży. Ze względu na mechanizm działania, epkorytamab podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię limfocytów B i zmiany w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania epkorytamabu u kobiet w ciąży. Przeciwciała IgG1, takie jak epkorytamab, mogą przedostawać

się do łożyska, powodując narażenie płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Epkorytamab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy epkorytamab przenika do mleka ludzkiego lub ma wpływ na wytwarzanie mleka. Ponieważ wiadomo, że IgG są obecne w mleku, ekspozycja noworodka na epkorytamab może wystąpić poprzez transfer w okresie karmienia piersią. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu epkorytamabu na płodność. Wpływ epkorytamabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznan.

### **Substancje pomocnicze o znanym działaniu**

Produktem leczniczym Tepkinly® zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiołce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Zawiera on ponadto 21,9 mg sorbitolu w każdej fiołce, co odpowiada 27,33 mg/ml.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Epkorytamab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, chorym należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie tych czynności, w przypadku wystąpienia objawów).

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznan (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 37.**

**Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu leczniczego Tepkinly®**

	Epkorytamab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie wirusowe <sup>a</sup>	Bardzo często	Często
	Zapalenie płuc <sup>b</sup>	Bardzo często	Często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>c</sup>	Często	Często
	Zakażenia grzybicze <sup>d</sup>	Często	b/d

	Epkorytamab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
	Posocznica <sup>e</sup>	Często	Często
	Zapalenie tkanki łącznej	Często	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i> )	Często	b/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia <sup>f</sup>	Bardzo często	Bardzo często
	Niedokrwistość <sup>g</sup>	Bardzo często	Bardzo często
	Małopłytkowość <sup>h</sup>	Bardzo często	Często
	Limfopenia <sup>i</sup>	Często	Często
	Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin <sup>j</sup>	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Niezbyt często
	Hipofosfatemia	Często	Często
	Hipokaliemia	Często	Niezbyt często
	Hipomagnezemia	Często	b/d
	Zespół rozpadu guza <sup>k</sup>	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego <sup>l</sup>	Często	b/d
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca <sup>l</sup>	Bardzo często	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wysięk opłucnowy	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha <sup>m</sup>	Bardzo często	Często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Biegunka	Bardzo często	b/d
	Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>n</sup>	Często	b/d
	Świąd	Często	b/d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>o</sup>	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie <sup>p</sup>	Bardzo często	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>q</sup>	Bardzo często	b/d
	Gorączka <sup>r</sup>	Bardzo często	Niezbyt często

	Epkorytamab		
	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
	Obrzęk <sup>s</sup>	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	b/d
	Zwiększone stężenie sodu we krwi <sup>t</sup>	Często	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	Często	b/d

<sup>a</sup>Zakażenie wirusowe, w tym bezobjawowy COVID-19, COVID-19, zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii, reaktywacja zakażenia wywołanego przez wirus cytomegalii, zapalenie jelit wywołane przez wirusy, opryszczka pospolita, półpasiec oraz opryszczka w jamie ustnej

<sup>b</sup>Zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 oraz zapalenie płuc

<sup>c</sup>Zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie krtani, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych

<sup>d</sup>Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza przełyku oraz kandydoza jamy ustnej

<sup>e</sup>Posocznica, w tym bakteriemia, posocznica oraz wstrząs septyczny

<sup>f</sup>Neutropenia, w tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofilii

<sup>g</sup>Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy

<sup>h</sup>Małopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość

<sup>i</sup>Limfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia

<sup>j</sup>Stopnie nasilenia działań niepożądanych CRS i ICANS są zgodne z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ASTCT, ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*)

<sup>k</sup>Zespół rozpadu guza oceniono w oparciu o kryteria Cairo-Bishop

<sup>l</sup>Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa, częstoskurcz nadkomorowy oraz tachykardia

<sup>m</sup>Ból brzucha, w tym dyskomfort w brzuchu, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu oraz tkliwość brzuszna

<sup>n</sup>Wysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa oraz wysypka krostkowa

<sup>o</sup>Ból mięśniowo-szkieletowy, w tym ból pleców, ból kości, ból w boku, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni (ang. *myalgia*), ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból, ból w kończynie oraz ból kręgosłupa

<sup>p</sup>Zmęczenie, w tym osłabienie, zmęczenie oraz senność

<sup>q</sup>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zasiniaczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia

<sup>r</sup>Gorączka, w tym podwyższona temperatura ciała i gorączka

<sup>s</sup>Obrzęk w tym obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy oraz opuchlizna obwodowa

<sup>t</sup>Zwiększone stężenie sodu we krwi, <sup>w</sup> tym zwiększone stężenie sodu we krwi <sup>i</sup> hiponatremia

## 10.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zespół uwalniania cytokin*

CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 51% (85/167) chorych leczonych epkorytamabem. CRS stopnia 1. wystąpił u 31% chorych, stopnia 2. u 17% chorych, a stopnia 3. u 3,0% chorych. CRS wystąpił ponownie u 17% chorych. CRS dowolnego stopnia wystąpił u 6,6% chorych po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 13% po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 44% po podaniu pierwszej pełnej dawki (15. dzień cyklu 1.), u 4,6% po podaniu drugiej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.) oraz u 2,8% po podaniu trzeciej pełnej dawki (1. dzień cyklu 2.) lub później. Mediana czasu do wystąpienia CRS od ostatniej podanej dawki epkorytamabu wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 11 dni). Mediana czasu do wystąpienia od podania pierwszej pełnej dawki wyniosła 20,2 godziny (zakres: 0,2 do 7 dni). CRS ustąpił u 100% chorych, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 0,1 do 27 dni).

Spośród 85 chorych, u których wystąpił CRS, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały gorączkę 99%, niedociśnienie 31% i niedotlenienie 19%. Pozostałe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch chorych, obejmowały dreszcze (11%), tachykardię (w tym tachykardię zatokową (9%)), duszność (3,5%) i ból głowy (3,5%). Przemijająca zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT > 3 x GGN) występowała jednocześnie z CRS u 2,4% chorych z CRS.

### *Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego*

ICANS wystąpił u 6,0% chorych leczonych epkorytamabem, w tym u 4,2% - stopnia 1., a u 1,2% - stopnia 2. U jednego chorego (0,6%) wystąpiło zdarzenie ICANS stopnia 5. (śmiertelne)<sup>15</sup>. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia ICANS od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 16,5 dnia (zakres: 8 do 141 dni). ICANS ustąpił u 90% (9/10) chorych po zastosowaniu leczenia podtrzymującego. Mediana czasu do ustąpienia ICANS wyniosła 5 dni (zakres: 1 do 9 dni). Spośród 10 chorych z ICANS, początek ICANS miał miejsce przed CRS u 20% chorych, jednocześnie z CRS u 40%, po wystąpieniu CRS u 10% i bez CRS u 30%.

### *Ciężkie zakażenia*

Ciężkie zakażenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 25% chorych leczonych epkorytamabem. Najczęstsze ciężkie zakażenia obejmowały COVID-19 (6,6%), zapalenie płuc w przebiegu

---

<sup>15</sup> 72-letnia kobieta, uprzednio leczona rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem, a także ifosfamidem, karboplatyną i etopozydem, u której występowała cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia. Dodatkowo u chorej wykonano uprzednio lobektomię z powodu raka płuc.

COVID-19 (4,2%), zapalenie płuc (3,6%), posocznicę (2,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (1,8%), bakteriamię (1,2%) oraz wstrząs septyczny (1,2%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 56 dni (zakres: 4 do 631 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 4 do 125 dni). Zdarzenia stopnia 5. wystąpiły u 7 (4,2%) chorych.

### **Neutropenia**

Neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 31% chorych, z czego 23% zdarzeń było stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii wyniosła 65 dni (zakres: 1 do 750 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 2 do 155 dni). Spośród 51 chorych, u których wystąpiły przypadki neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii, 51% otrzymało G-CSF w celu leczenia zdarzeń.

### **Zespół rozpadu guza**

Zespół rozpadu guza (TLS) wystąpił u 1,8% chorych. U jednego chorego początek zdarzenia wystąpił w 14. dniu, a w 17. dniu zdarzenie ustąpiło. Dodatkowo u dwóch chorych początek wystąpił w 8. dniu i w 33. dniu i zdarzenia utrzymywały się u obu chorych do czasu zgonu; zgony były spowodowane postępowaniem choroby.

### **Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu tumour flare)**

Zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 3,0% chorych. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 17 dni (zakres 9 do 34 dni), a mediana czasu trwania wyniosła 15,5 dnia (zakres 1 do 50 dni).

## **10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w FDA 2023**

Informacje zamieszczone w dokumencie FDA 2023 określono jako zbieżne z danymi opisanymi w ChPL Tepkinly®. Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności omówiono: zespół uwalniania cytokin (CRS), zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), zakażenia, cytopenię oraz wpływ leku na płód.

## **10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC**

Na stronach internetowych Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz bazy VigiAccess uruchomionej przez Światową Organizację Zdrowia odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania epkorytamabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego**

związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport jak i w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu immunologicznego.

Tabela 38.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
<b>Baza ADRReport (data zbierania danych w bazie: 02.10.2023 r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	127
Zaburzenia układu immunologicznego	84
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	49
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	47
Zaburzenia żołądka i jelit	39
<b>Baza WHO (data zbierania danych w bazie: 01.10.2023 r.)</b>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	113
Zaburzenia układu immunologicznego	78
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	43
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	43
Zaburzenia żołądka i jelit	30

## 11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie EMA 2023

Poniżej przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka w oparciu o dokument EMA z 2023 roku, w którym omówiono wyniki z badania *EPCORE NHL-1* będące podstawą rejestracji leku. Należy zauważyć, że w niniejszej analizie zaprezentowano wyniki dla dłuższej daty odcięcia (kwiecień 2023) niż w dokumencie EMA (styczeń 2022).

Rokowanie chorych z R/R DLBCL pozostaje niekorzystne, dlatego istnieje potrzeba dostępu do nowych terapii przeciwnowotworowych. W związku z powyższym efekty leczenia epkorytamabu obserwowane w badaniu klinicznym u chorych z R/R DLBCL po niepowodzeniu  $\geq 2$ . linii leczenia ogólnoustrojowego **uznane za istotne klinicznie**. Za szczególnie istotny klinicznie punkt końcowy uznano współczynnik CR. Co więcej, w dokumencie EMA stwierdzono, że u chorych odpowiedź na leczenie pojawiła się w krótkim



---

czasie po rozpoczęciu leczenia. Jest to szczególnie istotne w populacji z szybko postępującą chorobą.

Ogólny profil bezpieczeństwa leku określono jako zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa przeciwciał anti-CD3/anti-CD20. Ocena bezpieczeństwa leku jest jednak ograniczona ze względu na fakt, że wyniki dla epkorytamabu nie zostały porównane z grupą kontrolną, badanie dla epkorytamabu obejmowało ograniczoną próbę chorych i ograniczony czas obserwacji. Ostatecznie, w świetle wytycznych dotyczących monitorowania i zarządzania zdarzeniami niepożądanymi oraz biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby i liczbę wcześniej stosowanych terapii w omawianej populacji, profil bezpieczeństwa uznano za akceptowalny.

**Oceniono, że korzyść ze stosowania epkorytamabu przewyższa ryzyko związane z jego profilem bezpieczeństwa.** Jednocześnie wskazano, że konieczne jest potwierdzenie wyników skuteczności i bezpieczeństwa epkorytamabu, ponieważ metodyka badania wiąże się z ograniczeniami. W badaniach jednoramiennych, ze względu na brak grupy kontrolnej, interpretacja wyników może być ograniczona.

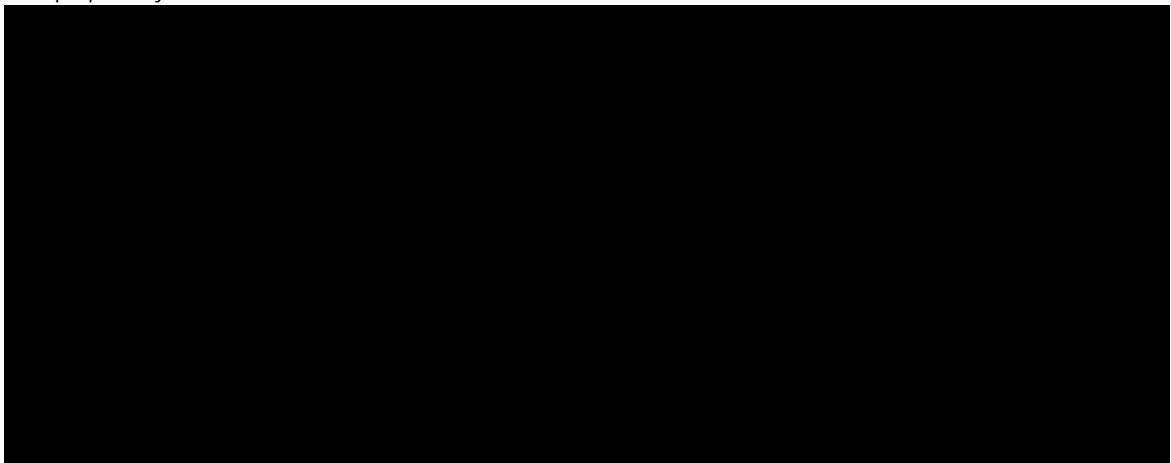
**Stosunek korzyści do ryzyka dla epkorytamabu stosowanego u chorych z R/R DBCL po  $\geq 2$ . liniach leczenia ogólnoustrojowego uznano za pozytywny.**

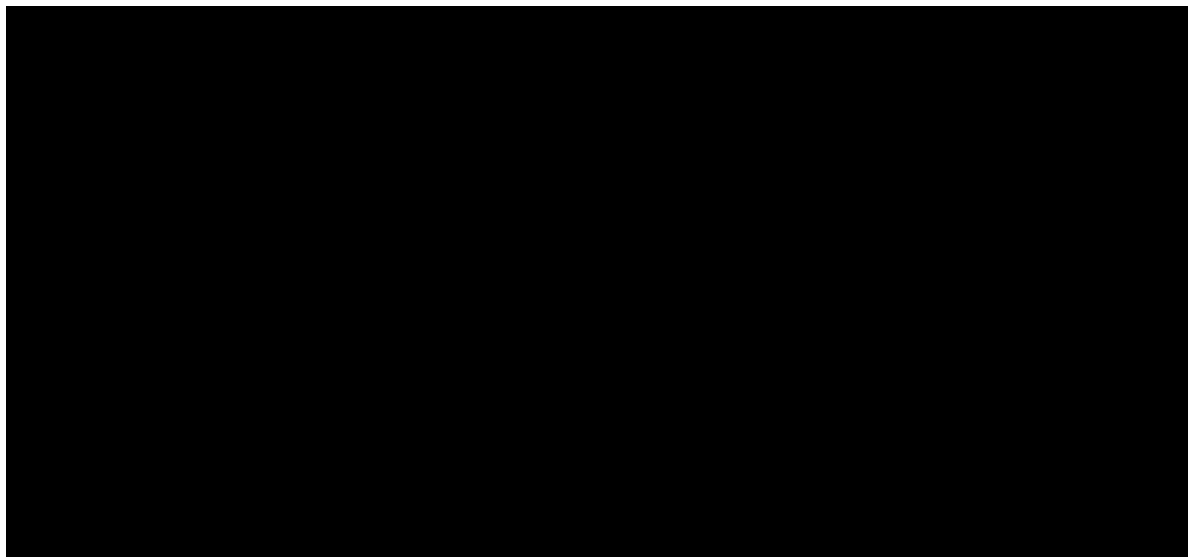
---

## 12. Ograniczenia

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

- Brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla epkorytamabu – w analizie wykorzystano dowody z jednoramiennego badania eksperymentalnego *EPCORE NHL-1*.
- Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia dla interwencji i populacji w niniejszej analizie.
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla epkorytamabu stosowanego w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż epkorytamab jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno, tj. w maju 2023 roku w USA i we wrześniu 2023 roku w UE.
- W celu wykonania porównania z komparatorami w raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), czyli porównania bez uwzględnienia wspólnej referencji. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. Biorąc pod uwagę, że jedyne dostępne dotychczas badanie dla epkorytamabu to badania jednoramienne wykorzystanie metody MAIC jest uzasadnione – analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i wiarygodniejsze porównanie interwencji. Należy podkreślić, że analiza MAIC została wykonana zgodnie z techniczną dokumentacją *NICE 2013* dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji.





- W badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako *time-to-event* w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach porównania pośredniego wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych, tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy jednak podkreślić, że w *Analizie Problemu Decyzyjnego* zaprezentowano zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla każdego z komparatorów (Rozdział 5.2).

## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 13.1. EPCORE NHL-1

#### 13.1.1. Skuteczność

Skuteczność epkorytamabu została oceniona na podstawie wyników jednoramiennego badania EPCORE NHL-1. Populacja włączona do badania obejmowała chorych na LBCL, w tym 139 (88,5%) chorych stanowili chorzy DLBCL.

W analizie zaprezentowano wyniki dla populacji całkowitej z badania (LBCL) oraz wyodrębniono wyniki dla populacji wnioskowanej (DLBCL). W analizie zaprezentowano wyniki:

- analizy pierwotnej (DCO: 31.01.2022) dla populacji całkowitej (LBCL) z badania EPCORE NHL-1, które przedstawiono w publikacji *Thieblemont 2022*;
- analizy pierwotnej (DCO: 31.01.2022) dla populacji docelowej (DLBCL) w oparciu o [REDACTED] i dokument EMA 2023;
- [REDACTED]

#### Populacja LBCL

W populacji LBCL (DCO: 31.01.2022) odsetek ORR wg ICR (CR lub PR) wyniósł 63,1%, w tym 38,9% chorych osiągnęło CR, a 24,2% chorych PR. Mediana czasu do wystąpienia ORR (TTR) i mediana czasu do wystąpienia CR (TTCR) wyniosła kolejno 1,4 i 2,7 mies. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi ORR (DOR) i mediana czasu trwania CR (DOCR) osiągnęła 12,0 miesięcy.

W populacji LBCL (DCO: 31.01.2022) mediana PFS wg ICR wyniosła 4,4 mies., a mediana OS nie została osiągnięta.

#### Populacja DLBCL

W populacji DLBCL (DCO: 31.01.2022) odsetek ORR wg ICR (CR lub PR) wyniósł 61,9%, w tym 38,8% chorych osiągnęło CR, a 23,0% chorych PR.

[REDACTED]

W populacji DLBCL mediana PFS wg ICR wyniosła 4,4 mies. [redacted]  
 [redacted] Dla krótszej daty odcięcia mediana OS nie została osiągnięta. [redacted]  
 [redacted]

Powyższe wyniki wskazują, że epkorytamab wiąże się z:

- szybkim osiągnięciem odpowiedzi na leczenie, co jest szczególnie ważne u chorych z zaawansowaną i postępującą chorobą;
- uzyskaniem głębokiej i trwałej odpowiedzi na leczenie;
- postępującym w czasie wzrostem skuteczności w zakresie osiągnięcia CR przez chorych;
- utrzymywaniem się korzyści w zakresie PFS.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 39.**  
**Podsumowanie wyników skuteczności z badania EPCORE NHL-1**

Populacja		LBCL	DLBCL	
Data odcięcia danych		DCO: 31.01.2022 (N=157)	DCO: 31.01.2022 (N=139)	[redacted]
Źródło		Thieblemont 2022	[redacted] EMA 2023	[redacted]
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR=CR lub PR) wg ICR, n (%)		99 (63,1)	86 (61,9)	[redacted]
Odpowiedź całkowita (CR) wg ICR, n (%)		61 (38,9)	54 (38,8)	[redacted]
Najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) wg ICR, n (%)	Odpowiedź całkowita (CR)	61 (38,9)	54 (38,8)	[redacted]
	Odpowiedź częściowa (PR)	38 (24,2)	32 (23,0)	[redacted]
	Stabilizacja choroby (SD)	5 (3,2)	4 (2,9)	[redacted]
	Progresja choroby (PD)	37 (23,6)	33 (23,7)	[redacted]
	Niemożliwa do oceny	16 (10,2)	16 (11,5)	[redacted]
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) wg ICR, mediana (zakres)		1,4 (1,0; 8,4)	1,4 (1,0; 8,4)	[redacted]
Czas do wystąpienia CR (TTCR) wg ICR, mediana (zakres) [mies.]		2,7 (1,2; 11,1)	2,7 (1,2; 11,1)	[redacted]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg ICR, mediana (95% CI) [mies.]		12,0 (6,6; n/o)	12,0 (6,6; n/o)	[redacted]

Populacja	LBCL	DLBCL	
Data odcięcia danych	DCO: 31.01.2022 (N=157)	DCO: 31.01.2022 (N=139)	[REDACTED]
Źródło	<i>Thieblemont 2022</i>	[REDACTED] <i>EMA 2023</i>	[REDACTED]
Czas trwania CR (DOCR) wg ICR, mediana (95% CI) [mies.]	12,0 (9,7; n/o)	12,0 (9,7; n/o)	[REDACTED]
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	4,4 (3,0; 7,9)	4,4 (3,0; 8,2)	[REDACTED]
OS, mediana (95% CI) [mies.]	n/o (11,3; n/o)	n/o (11,3; n/o)	[REDACTED]

### 13.1.2. Bezpieczeństwo

W ramach ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa (DCO: 31.01.2022) w populacji **LBCL** z badania *EPCORE NHL-1* zaprezentowano m.in. poniższe grupy zdarzeń, dla których częstość występowania wyniosła odpowiednio:

- **TEAE** prowadzące do zgonu: 5,7% (9 przypadków);
- **SAE**: 56,7%;
- **SAE** związane z leczeniem: 35,0%;
- **AE**: 99,4%;
- **AE o  $\geq 3$ .** stopniu nasilenia: 61,1%;
- **AE** związane z leczeniem: 82,8%;
- **AE** związane z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 26,8%;
- **TEAE** prowadzące do przerwania leczenia: 7,6%;
- **TEAE** prowadzące do przerwania leczenia o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: 7,0%.

Za związane z leczeniem uznano 1 zgon z powodu ICANS<sup>16</sup>.

Wśród **AE związanych z leczeniem** o dowolnym stopniu nasilenia najczęściej raportowano: zespół uwalniania cytokin (49,7% chorych), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (19,7% chorych), neutropenię (17,8% chorych), zmęczenie (13,4% chorych) oraz gorączkę (12,1% chorych).

Z kolei wśród **AE związanych z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu** nasilenia najczęściej raportowano: neutropenię (10,8% chorych), CRS (2,5% chorych) oraz niedokrwistość (1,9% chorych).

<sup>16</sup> 72-letnia kobieta, uprzednio leczona rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem, a także ifosfamidem, karboplatyną i etopozydem, u której występowała cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia. Dodatkowo u chorej wykonano uprzednio lobektomię z powodu raka płuc.

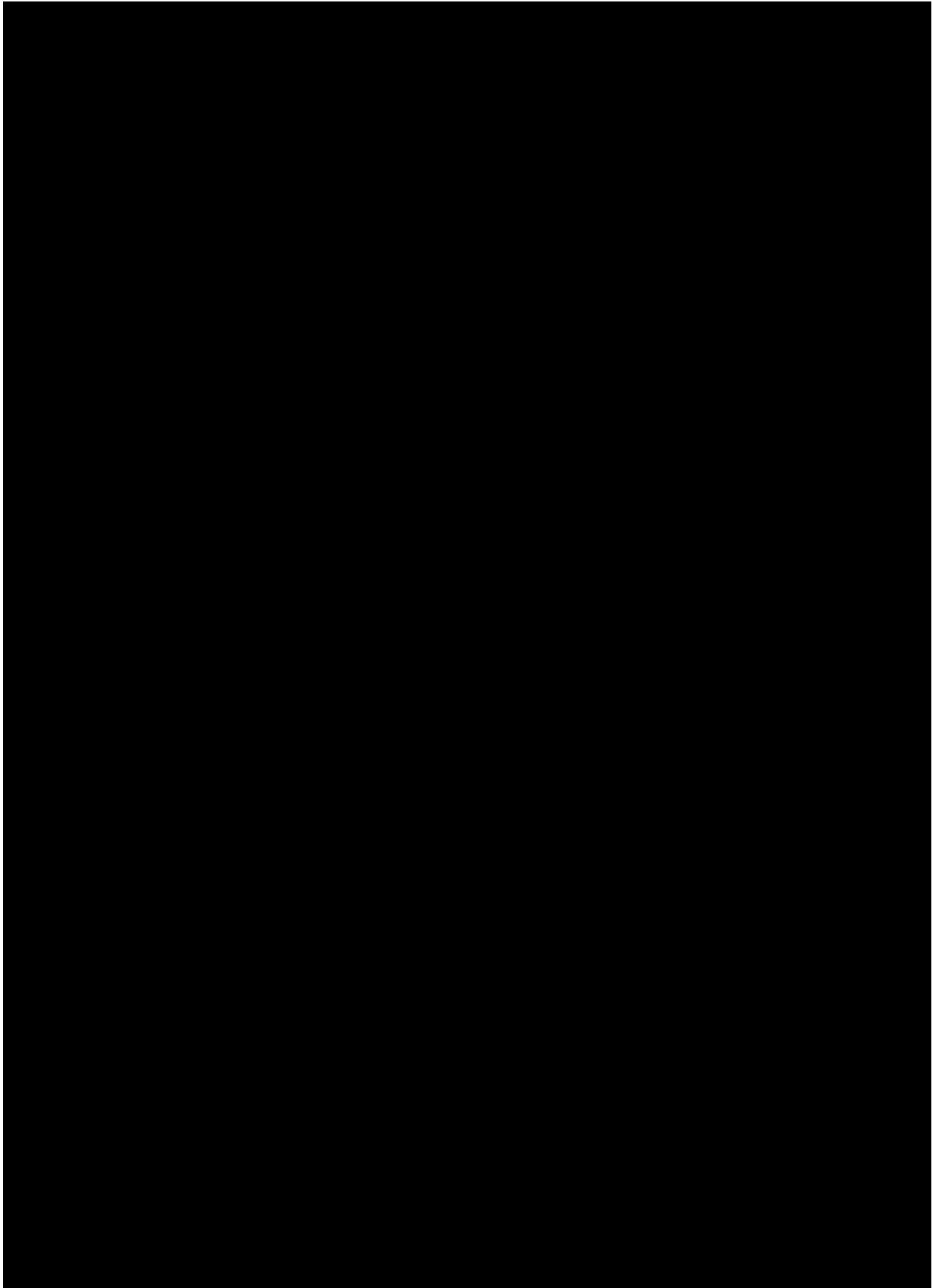
Pozostałe AE związane z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia nie występowały częściej niż u 1 chorego.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania obejmowały CRS, ICANS oraz kliniczny zespół rozpadu guza. Dla wskazanych AESI częstość występowania wyniosła odpowiednio:

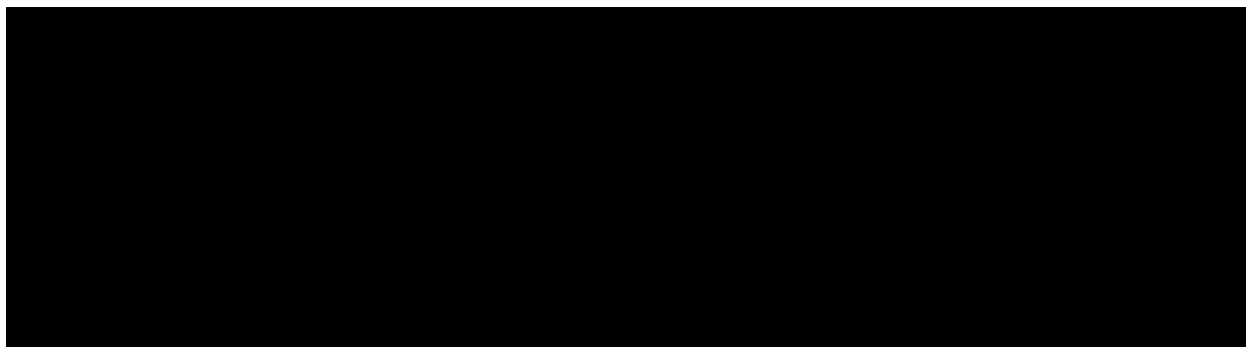
- CRS dowolnego stopnia nasilenia: 49,7% oraz CRS  $\geq 3$ . stopnia nasilenia: 2,5%;
- ICANS dowolnego stopnia nasilenia: 6,4% oraz ICANS  $\geq 3$ . stopnia nasilenia: 0,6%;
- kliniczny zespół rozpadu guza dowolnego i  $\geq 3$ . stopnia nasilenia: po 1,3%.

## 13.2. MAIC

Dla ocenianej interwencji dostępne są wyłącznie wyniki badania jednoramiennego, dlatego nie było możliwe jej bezpośrednie porównanie z komparatorami. Porównanie z komparatorami przeprowadzono za pomocą analizy MAIC otrzymanej od Wnioskodawcy.







Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 40.

A large black rectangular area covering the entire content of the table, indicating that the data has been redacted.

### 13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL Tepkinly® i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin (CRS), zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), ciężkich zakażeń oraz zespołu rozpadu guza (TLS). *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. Należy zauważyć, że powyższe zdarzenia były również oceniane w ramach monitorowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu klinicznym *EPCORE NHL-1*.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii EPCO najczęściej występują zaburzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu immunologicznego.

### 13.4. Wnioski

W wariacie podstawowym analiza MAIC wykazała znamiennej statystycznie przewagę epkorytamabu względem CIT, Pola-BR oraz Tafa-len w zakresie przeżycia całkowitego oraz brak istotnych statystycznie różnic względem CAR-T w zakresie przeżycia całkowitego. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania epkorytamabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedną z najskuteczniejszych metod dostępnych obecnie w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka DLBCL w  $\geq 3$ . linii leczenia.

## 14. Dyskusja

Przedmiot wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Tepkinly® (epkorytamab) w ramach Programu lekowego B.12.FM *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe*. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia epkorytamabem kwalifikowani są dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia ogólnoustrojowego. Zgodnie z powyższym populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia DLBCL.

**Wiarygodność wewnętrzną** analizy oceniono jako **wysoką**. Oceny dokonano na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Jedyne dostępne badanie dla epkorytamabu to jednoramienne badanie *EPCORE NHL-1*. W związku z tym nie było możliwości przeprowadzenia porównania epkorytamab vs komparatory poprzez wspólną referencję. W celu wykonania wysokiej jakości porównania epkorytamabu z komparatorami w kolejnym etapie poszukiwano badań dla komparatora, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego MAIC.

[REDACTED]

[REDACTED] Analizę MAIC wykonano zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich skorygowanych o populację. Dokument techniczny NICE dotyczący dostosowania populacji wskazuje, że należy dokładnie rozważyć wybór zmiennych, które mają zostać dopasowane, ponieważ: włączenie zbyt wielu zmiennych zmniejszy efektywną wielkość próby, zaburzy precyzję oszacowania, a nieuwzględnienie istotnych zmiennych może spowodować błędne oszacowania [NICE 2013]. [REDACTED]

[REDACTED]

Tak przeprowadzona analiza umożliwiła znaczne zniesienie heterogeniczności w charakterystyce chorych, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i poprawę wiarygodności porównania analizowanych interwencji. Stwierdzono, że w przypadku dostępności wyłącznie badania jednoramiennego dla epkorytamabu, skorygowane porównanie pośrednie wykonane metodą MAIC stanowi najlepszą, dostępną metodę analityczną.

Należy również podkreślić, że populacja w badaniu *EPCORE NHL-1* obejmowała wyższy odsetek chorych opornych na leczenie oraz wyższy odsetek chorych na późniejszych liniach leczenia w porównaniu z populacją w badaniach dla komparatora. Podczas dopasowania populacji włączono wyższy odsetek chorych opornych na leczenie oraz chorych na późniejszych liniach leczenia z badania *EPCORE NHL-1* niż z badań dla komparatora. To podejście było konieczne, ponieważ dalsze ograniczenie populacji z badania *EPCORE NHL-1* mogłoby prowadzić do coraz mniejszej liczby chorych (efektywnej wielkości próby), co w konsekwencji mogłoby uniemożliwić interpretację wyników i generowanie skrajnych wag statystycznych. Prowadziłoby to do uzyskania niewielkiej mocy testu statystycznego, która pozwala na wykrycie różnic między grupami, a względny efekt mógłby zostać zawyżony lub być niestabilny, co w dużym stopniu zależy od liczebności próby. Jednocześnie zastosowane podejście jest **konserwatywne**, ponieważ może zaniżać względny efekt skuteczności epkorytamabu w porównaniu z komparatorami.

**Wiarygodność zewnętrzna** analizy została oceniona jako **średnia**. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnego badania jednoramiennego *EPCORE NHL-1*. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Należy przy tym pokreślić, iż epkorytamab jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno. Jednocześnie populacja z badania *EPCORE NHL-1* jest w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

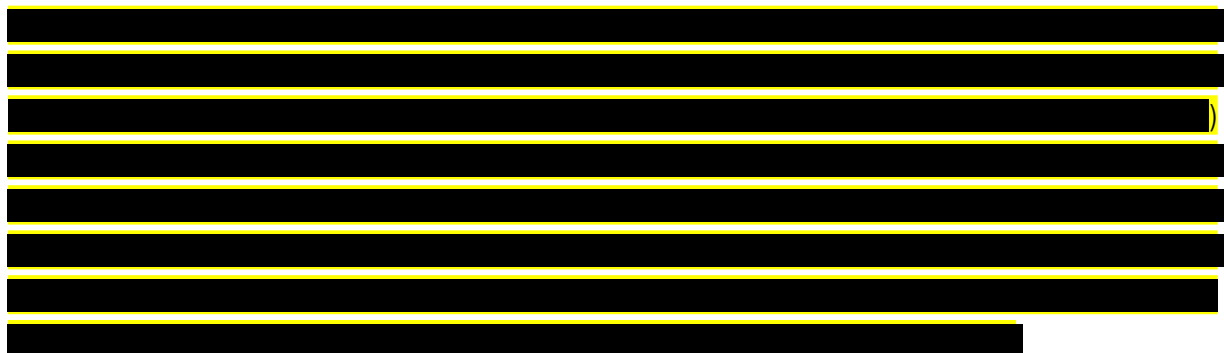
Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla epkorytamabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

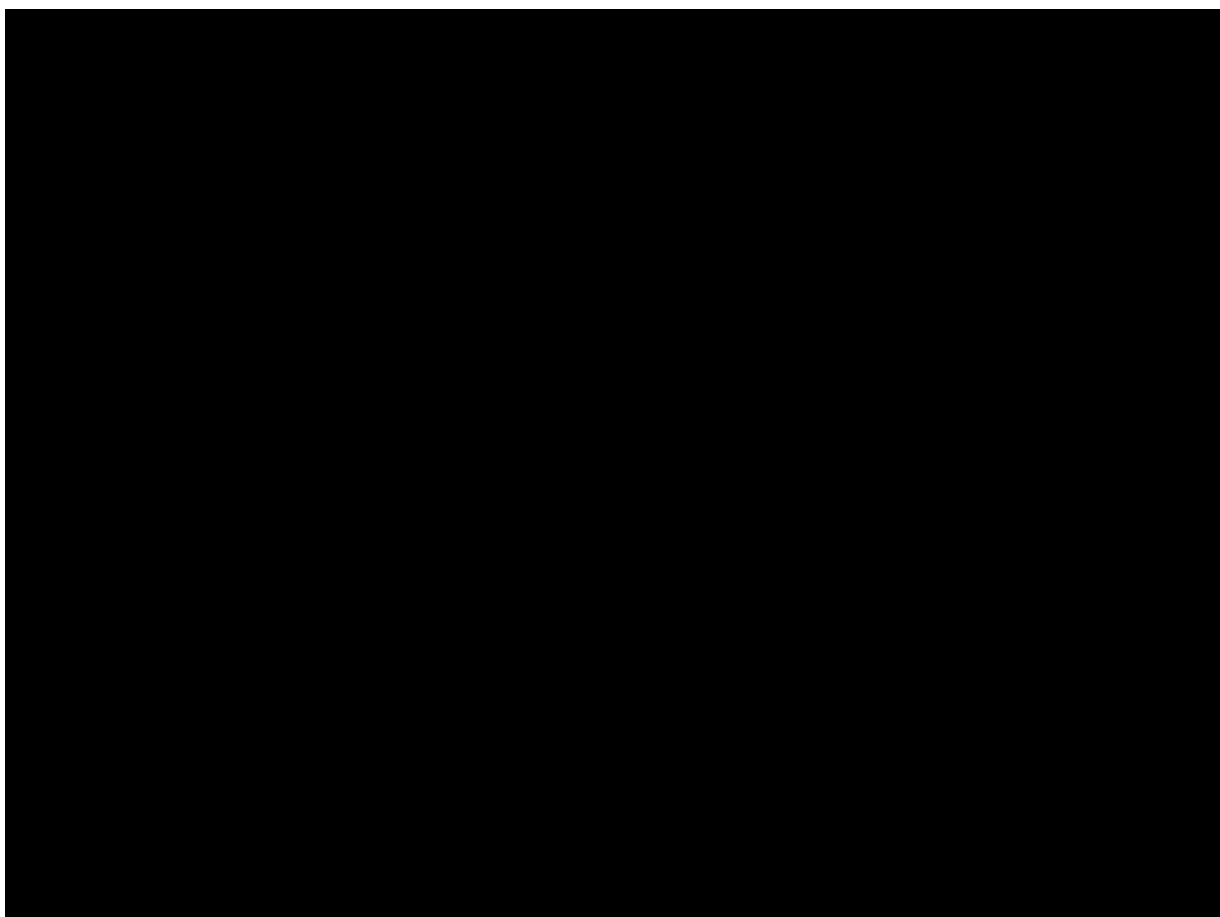
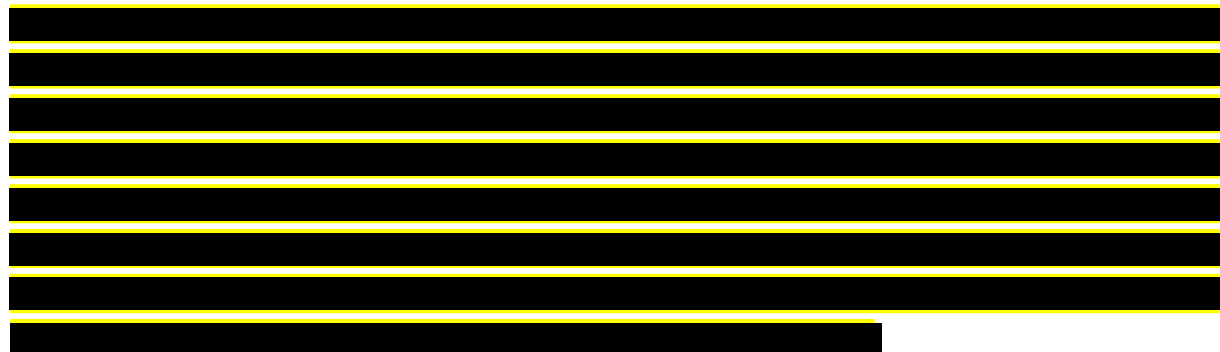
Wyniki z badania jednoramiennego *EPCORE NHL-1* wykazały, że terapia epkorytamabem wiąże się uzyskaniem głębokiej i trwałej odpowiedzi na leczenie, postępującym w czasie wzrostem skuteczności w zakresie osiągnięcia CR przez chorych oraz utrzymywaniem się korzyści w zakresie PFS. Analiza profilu bezpieczeństwa epkorytamabu wykazała, że jest on akceptowalny.

W badaniu *EPCORE NHL-1* oceniano ponadto jakość życia, mierzoną za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-3L i FACT-Lym oraz w wywiadzie jakościowym. Analiza wykazała, że zarówno u chorych na R/R LBCL, jak i w podgrupie R/R DLBCL, terapia epkorytamabem wiązała się z uzyskaniem trwałej, klinicznie znaczącej poprawy w zakresie objawów chłoniaka, jakości życia oraz zadowolenia z leczenia. Zarówno w populacji LBCL, jak i w podgrupie DLBCL, obserwowana poprawa przekraczała wartości MID w czasie całego badania. Pozytywny wpływ terapii został ponadto potwierdzony w wywiadach jakościowych. Obecnie większość terapii DLBCL nie wykazała klinicznie znaczącej poprawy w tym zakresie, dlatego też fakt, że epkorytamab może poprawić jakość życia, odróżnia go od innych terapii i może stanowić dodatkową korzyść dla chorych.

Obecnie dostępne są również wyniki badania *EPCORE NHL-3*, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo epkorytamabu w populacji japońskiej. Należy zaznaczyć, że dostępne dane wskazują, że różne cechy socjologiczno-demograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w różnych grupach rasowych. Przychylając się jednak do prośby Agencji w niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowo najważniejsze wnioski z publikacji *Izutsu 2023*. Wyniki dla epkorytamabu stosowanego w japońskiej populacji R/R DLBCL są zgodne z poprzednimi wynikami, uzyskanymi w badaniu *EPCORE NHL-1*. Terapia epkorytamabem wiązała się z uzyskaniem szybkiej, głębokiej i trwałej odpowiedzi na leczenie, w tym z wysokim odsetkiem CR oraz negatywnym wynikiem na obecność minimalnej choroby resztkowej u chorych z grupy wysokiego ryzyka, tj. przeleczonych i z IPI  $\geq 3$ . Odpowiedź na leczenie epkorytamabem była obserwowana już na wczesnym etapie leczenia, bowiem większość odpowiedzi zaobserwowano w czasie pierwszej oceny po 6 tygodniach. W momencie analizy nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, mediany czasu trwania CR i mediany OS. Wyniki badania *EPCORE NHL-3* wspierają ocenę kliniczną epkorytamabu w leczeniu R/R DLBCL [Lee 2023, Izutsu 2023].

Z kolei analiza MAIC w wariacie podstawowym wykazała **znamienną statystycznie przewagę epkorytamabu względem CIT, Pola-BR oraz Tafa-len** w zakresie przeżycia całkowitego oraz **brak istotnych statystycznie różnic względem CAR-T** w zakresie przeżycia całkowitego.





Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny na leczenie DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię [AOTM Minjuvi]. W badaniu klinicznym dla epkorytamabu chorego definiowano jako opornego na leczenie, jeśli wystąpiła u niego progresja choroby w trakcie terapii lub w czasie <6 mies. po zakończeniu terapii. Z kolei nawrót choroby określano, jeśli nastąpił w czasie ≥6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania chorych z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są niekorzystne. Po niepowodzeniu terapii 1. linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w 2. linii jest to, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia komórek macierzystych [AOTM Minjuvi].

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populacja docelowa obejmuje chorych, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Wyniki chorych, niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają niekorzystne, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy [AOTM Minjuvi].

Terapia CAR-T i terapie celowane coraz częściej zastępują chemioimmunoterapię w leczeniu  $\geq 3$ . linii, jednak towarzyszą im istotne ograniczenia związane z kwalifikacją do leczenia i dostępem, a także niewystarczającymi efektami klinicznymi uzyskiwanymi u chorych. Stosowanie CAR-T jest ograniczone ze względu na:

- ściśle zdefiniowane kryteria kwalifikacji, które określają m.in. stan sprawności, funkcjonowanie narządów (w tym wątroby, nerek) czy dozwolone wcześniej leczenie;
- ograniczone możliwości produkcyjne, które powodują że czas oczekiwania na lek może wynosić u niektórych chorych nawet 250 dni [AIFA 2020];
- progresję choroby w czasie oczekiwania na dostępność leku, która może wykluczać chorych z leczenia;
- niewielką liczbę ośrodków w Polsce, w których podawana jest terapia CAR-T. Program lekowy B.12 jest realizowany przez 63 ośrodki, przy czym w Polsce działa jedynie 10 certyfikowanych ośrodków, w których może być podawana terapia CAR-T [Opinie ekspertów, Rynek Zdrowia 2023].

Większość opcji leczenia 3. linii wiąże się z występowaniem częstych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności i toksyczności hematologicznej. Wyniki kilku badań rzeczywistej praktyki klinicznej pokazują, że terapie CAR-T wiążą się z wystąpieniem CRS u nawet 91% chorych. Zdarzenia związane z CRS i neurotoksycznością wymagają określonych działań, w tym zastosowania kortykosteroidów i tocilizumabu, a w ciężkich przypadkach chorzy mogą wymagać wspomaganie respiratora lub ciągłej hemodializy. Do najczęstszych AE o stopniu nasilenia  $\geq 3$ . związanymi ze stosowaniem terapii celowanych (Pola-BR i Tafa-len) należą odpowiednio neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Ponadto wyniki badania wskazują, iż u 44% chorych otrzymujących Pola-BR wystąpiła neuropatia obwodowa.



Co więcej, większość dostępnych opcji terapii 3. linii wymaga infuzji dożylnych charakteryzującej się długim czasem podawania leku, co może stanowić znaczne obciążenie dla chorych. Konieczność częstych i długich wizyt w szpitalu związanych z podaniem leku może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych i stanowi znaczące obciążenie dla wykorzystania zasobów w systemie ochrony zdrowia. Ponadto liczne badania wykazały, że chorzy preferują iniekcje podskórne w porównaniu z dożylnymi, zarówno w leczeniu DLBCL, jak i innych nowotworów.

**W świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do opcji terapeutycznej, która byłaby skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w leczeniu  $\geq 3$  linii., możliwa do zastosowania w krótkim czasie po ustaleniu planu leczenia.**

**Epkorytamab** jest pierwszym w swojej klasie lekiem o ustalonej dawce, który może być podawany w warunkach ambulatoryjnych w formie iniekcji podskórnej [ChPL Tepkinly®]. Jako leczenie długoterminowe, EPCO jest podawany raz w miesiącu, co czyni go atrakcyjną i wygodną alternatywą w stosunku do innych terapii, a ponadto nie wymaga przygotowania i długiego czasu oczekiwania. Zastosowanie „dostępnej od ręki” terapii pozwala na uniknięcie trudności logistycznych i skutków opóźnień w rozpoczęciu leczenia obserwowanych w przypadku terapii CAR-T, dzięki czemu jest ona dostępna dla większej liczby chorych. Ponadto, EPCO charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością [Thieblemont 2022]. Epkorytamab jako terapia o korzystnym profilu bezpieczeństwa zmniejsza potrzebę przeprowadzania starannej selekcji chorych, ścisłego monitorowania po zastosowaniu leczenia oraz zmniejsza potrzebę stosowania kosztownych terapii wspomagających.

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny. W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Tepkinly® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia ogólnoustrojowego.

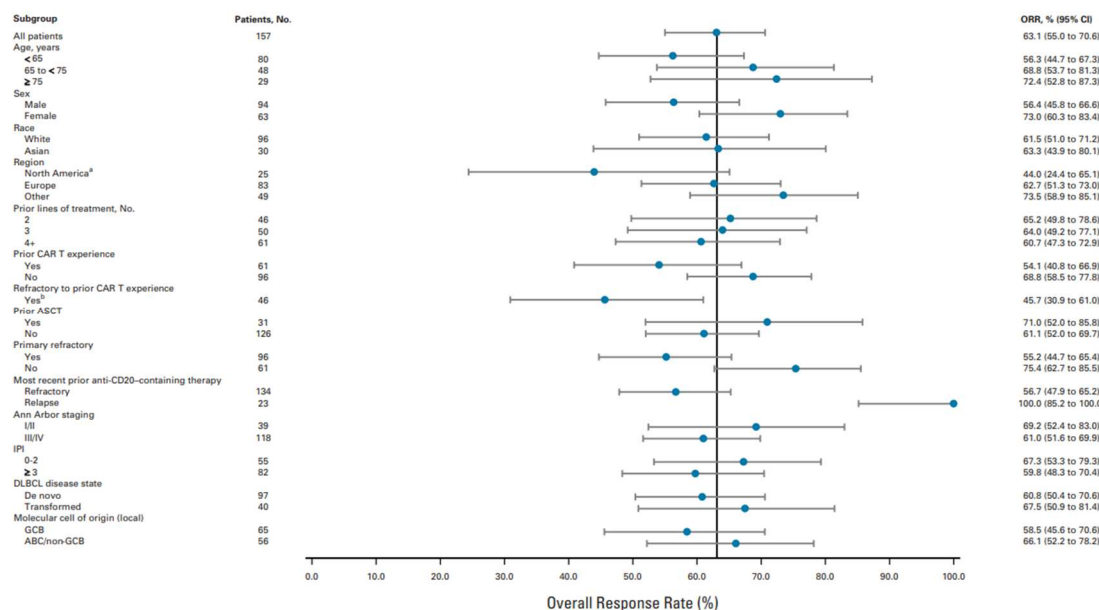
## 15. Załączniki

### 15.1. EPCORE NHL-1 – wyniki w podgrupach

#### 15.1.1. ORR

Rysunek 19.

ORR w podgrupach na podstawie badania *EPCORE NHL-1*

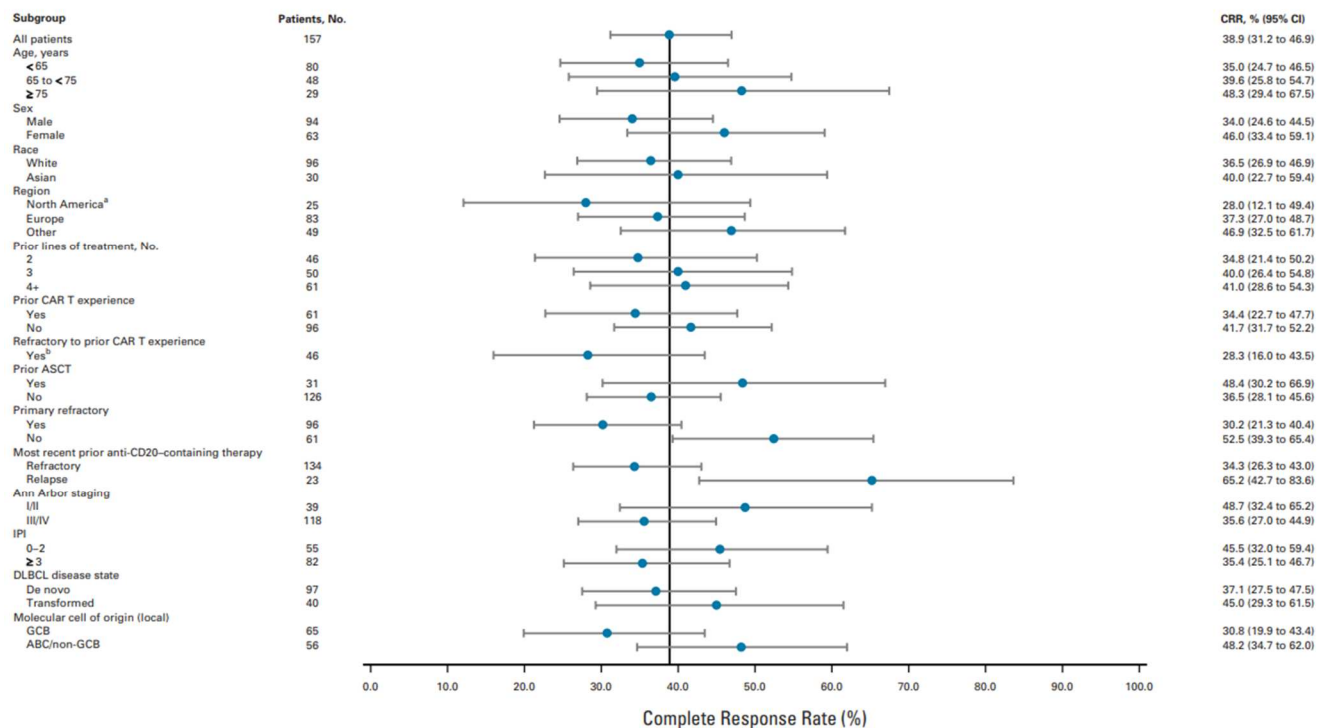


Źródło: *EPCORE NHL-1* (Thieblemont 2022); DCO: 31,01,2022, a Większy odsetek chorych w Ameryce Północnej stosował CAR T w porównaniu z innymi regionami. <sup>b</sup> Zgodnie z planem analizy statystycznej, analizy podgrup nie zostały przeprowadzone w podgrupach obejmujących <20 chorych.

## 15.1.2. CR

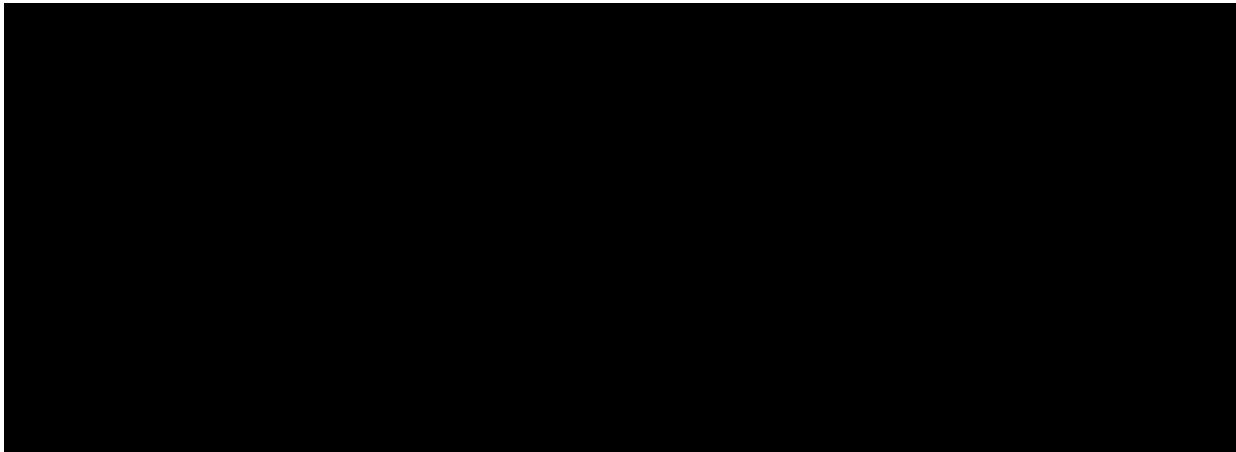
### Rysunek 20.

#### CR w podgrupach na podstawie badania *EPCORE NHL-1*



Źródło: *EPCORE NHL-1* (Thieblemont 2022), <sup>a</sup> Większy odsetek chorych w Ameryce Północnej stosował CAR T w porównaniu z innymi regionami. <sup>b</sup> Zgodnie z planem analizy statystycznej, analizy podgrup nie zostały przeprowadzone w podgrupach obejmujących <20 chorych.

Rysunek 21.



### 15.1.3. DOR

Tabela 41.

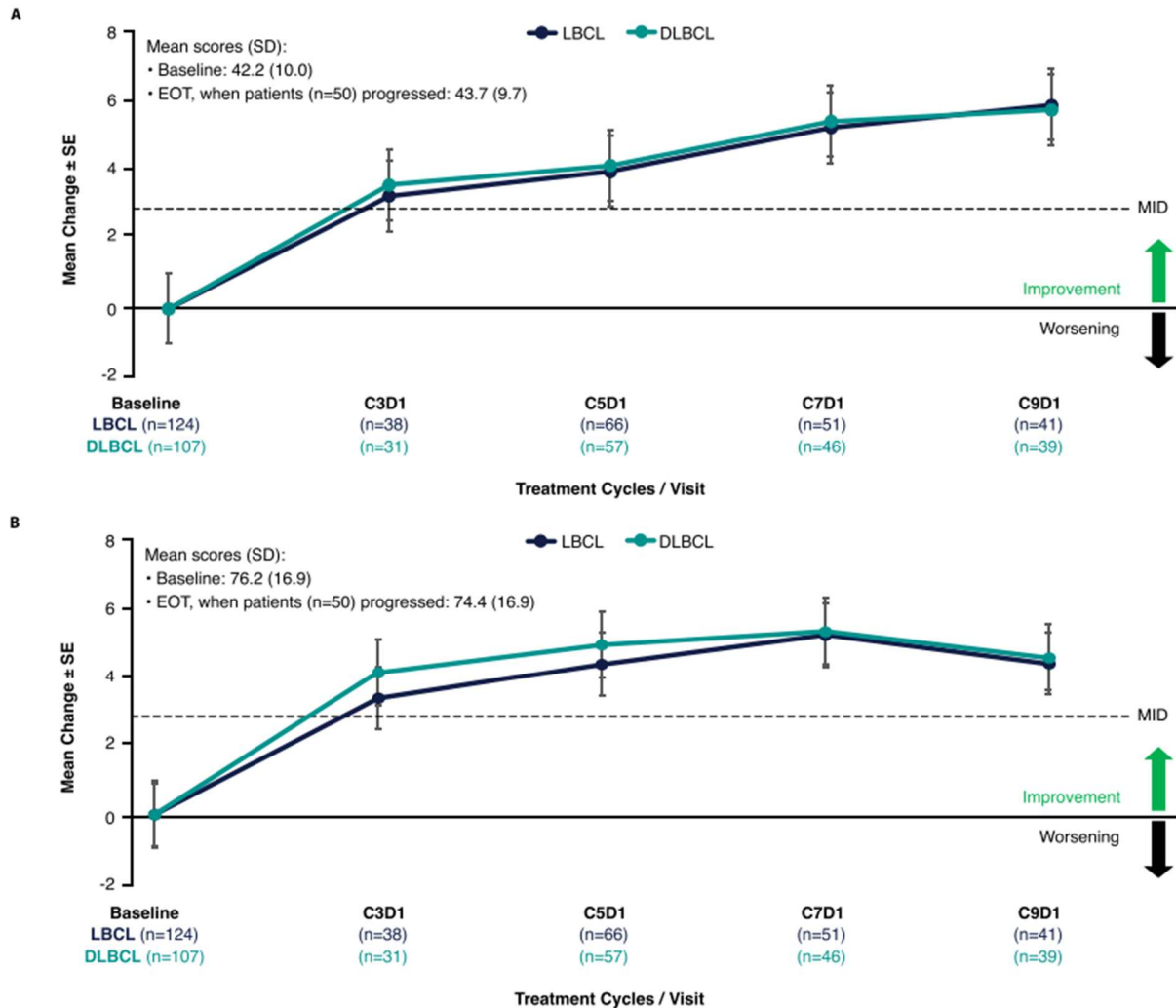
Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPCO	
				Mediana	N
Czas trwania odpowiedzi wg ICR [mies,]					
<i>EPCORE NHL-1</i> ( <i>Thieblemont 2022</i> )	10,7 mies, DCO: 31,01,2022	DOR u chorych z CR	LBCL	n/o (12,0; n/o)	61

DOR ; czas trwania odpowiedzi, który definiowano jako czas od pierwszej dokumentacji odpowiedzi (CR lub PR) do daty PD lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, Czas DOR obejmował czas trwania CR lub PR, n/o ; nie osiągnięto

### 15.1.4. Jakość życia

Rysunek 22.

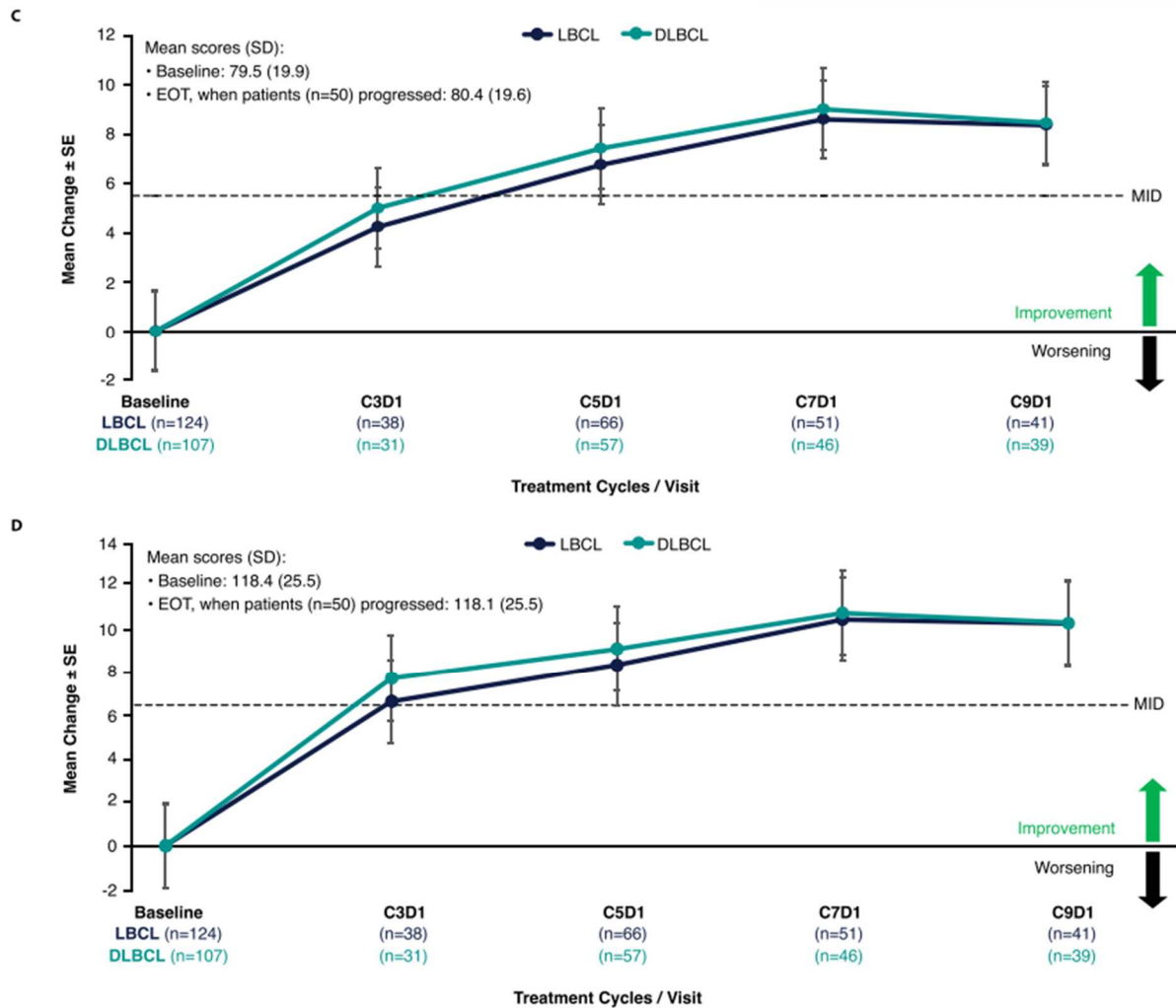
Średnia zmiana względem wartości początkowej wyników FACT LymS (A) i FACT-G (B)



Źródło: Phillips 2024

Rysunek 23.

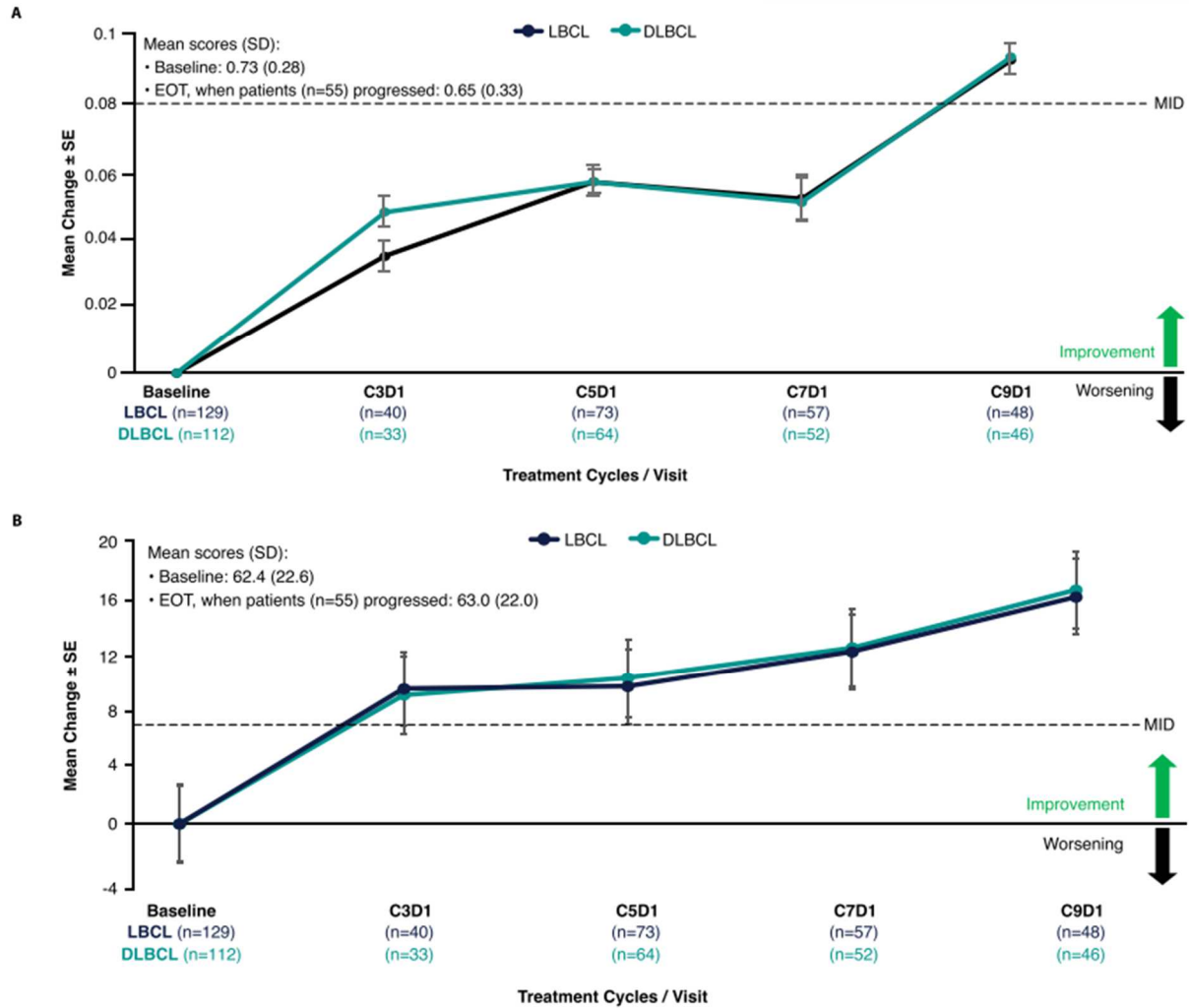
Średnia zmiana względem wartości początkowej wyniku FACT-TOI (C) i całkowitego wyniku FACT-Lym (D)



Źródło: Phillips 2024

Rysunek 24.

Średnia zmiana względem wartości początkowej wyniku EQ-5D-3L (A) i EQ-VAS (B)



Źródło: Phillips 2024



## 15.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 42

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla epkorytamabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health i Clinical Trials Register</i>							
<i>A Phase 2, Open-Label Trial to Evaluate Safety of Epcoritamab Monotherapy in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classic Follicular Lymphoma (Previously Grade 1-3a) When Administered in the Outpatient Setting</i>	NCT05451810	Rekrutujące	Abbvie	Otwarte, fazy II	Ocena bezpieczeństwa stosowania epkorytamabu w monoterapii podawanego w warunkach ambulatoryjnych u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i klasycznym chłoniakiem grudkowym (poprzednio stopnia 1-3a)	Sierpień 2022 r.	Maj 2029 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Epcoritamab vs Investigator's Choice Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL)</i>	NCT04628494	Aktywne, nierekrutujące	Genmab	Randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III	Ocena skuteczności epkorytamabu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez badacza u chorych z nawrotowym, opornym na leczenie DLBCL po niepowodzeniu lub z brakiem kwalifikacji do leczenia dużymi dawkami ChT w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (HDT-ASCT).	Styczeń 2021 r.	Kwiecień 2028 r.
<i>Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3×CD20) in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial With Expansion Cohorts</i>	NCT04542824	Aktywne, nierekrutujące	Genmab	Otwarte, fazy I/II	Określenie maksymalnej tolerowanej dawki i zalecanej dawki fazy II oraz ustalenie profilu bezpieczeństwa epkorytamabu u japońskich chorych z nawrotowym postępującym lub opornym na leczenie DLBCL oraz z chłoniakami z komórek B, u których uzyskano PR lub CR.	Sierpień 2020 r.	Grudzień 2024 r.

## 15.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla epkorytamabu

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("epcoritamab" OR "gen 3013" OR "gen-3013" OR "gen3013")	46	84^^	16^
#2	#1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	63	n/d

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: Trials 16

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 07.08.2023 r.

## 15.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 44.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla epkorytamabu

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a>	epcoritamab	68
	Tepkinly	8
	Epkinly	2
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	epcoritamab	1
	Tepkinly	0
	Epkinly	0
<b>WHO UMC</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	epcoritamab	1
	Tepkinly	0
	Epkinly	0

Baza	Strategia	Wynik
FDA (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	epcoritamab	11
	Tepkinly	0
	Epkinly	11
The U.S. National Institutes of Health <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(epcoritamab OR Tepkinly OR Epkinly)	20
EU Clinical Trials Register <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(epcoritamab OR Tepkinly OR Epkinly)	10
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	epkorytamab	0
	Tepkinly	0
	Epkinly	0

Epkorytamab został zarejestrowany przez FDA pod nazwą handlową Epkinly®, a w Europie pod nazwą Tepkinly®

\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 05.10.2023 r.

## 15.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 15.4.1. EPCORE NHL-1

Badanie EPCORE NHL-1 [Thieblemont 2022, ██████████

██████████ EMA 2023]

#### METODYKA

##### Badanie otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, jednoramienne, fazy I/ II

Badanie obejmowało część dotyczącą zwiększania dawki (eskalacji) i część podtrzymania dawki (ekspansji).

Identyfikator badania: NCT03625037

**W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki z II części badania (ekspansji dawki), w której chorzy stosowali EPCO w dawce zgodnej z zarejestrowaną.**

##### Przydział chorych do grupy:

Rekrutacja odbywała się w dwóch etapach. W pierwszym etapie do badania włączono 28 chorych z DLBCL. Analizę pośrednią przeprowadzono, gdy u ok. 25 chorych z DLBCL obserwacja trwała 12 tyg. Kryteria zatrzymania badania (ang. *fulillity stopping criteria*) nie zostały spełnione, w związku z czym do 2 etapu włączono dodatkowych 100 chorych z DLBCL oraz do 30 dodatkowych chorych z innymi rodzajami agresywnych chłoniaków niezziarnicznych (NHL);

##### Opis utraty chorych z badania:

Spośród 157 chorych włączonych do fazy II badania 106 (67,5%) chorych przerwało leczenie, w tym: 83 (52,9%) chorych z powodu progresji choroby, 11 (7,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (4,5%) chorych z powodu decyzji o poddaniu się przeszczepowi allogenicznemu, 4 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,6%) chory w związku z osiągnięciem częściowej odpowiedzi na leczenie i poddaniem się terapii CAR-T;

Skala NICE: 8/8;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na pełnej analizowanej populacji (FAS, ang. *full analysis set*), którą zdefiniowano jako wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Genmab A/S i AbbVie;

##### Liczba ośrodków:

- faza I: 10 ośrodków (Dania, Holandia, Wielka Brytania, Hiszpania);
- faza II: 54 ośrodki (Azja, Europa, Ameryka Północna, Australia);

##### Okres obserwacji:

W analizie zaprezentowano wyniki:

- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji całkowitej (LBCL) z badania EPCORE NHL-1, które przedstawiono w publikacji *Thieblemont 2022*;
- **analizy pierwotnej** (DCO: 31.01.2022) dla populacji docelowej (DLBCL) w oparciu o ██████████ i dokument *EMA 2023*;

Mediana okresu obserwacji dla wskazanych powyżej dat odcięcia danych wyniosła odpowiednio:

- DCO: 31.01.2022
  - Populacja LBCL: 10,7 mies. (zakres: 0,3; 17,9);
  - Populacja DLBCL: 11,0 mies. (zakres: 0,3; 17,9).

**Badanie EPCORE NHL-1 [Thieblemont 2022, ██████████ EMA 2023]**

**Analiza statystyczna:** Dokładne 95% przedziały ufności (CI) dla ORR i CR zostały podane przy użyciu metody Cloppera i Pearsona. Zmienne dotyczące czasu do zdarzenia analizowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- nawracający lub oporny<sup>17</sup> na leczenie CD20+ dojrzały B-NHL zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 lub klasyfikacją WHO 2008;
- chłoniak rozlany z dużych komórek B<sup>18</sup> DLBCL (*de novo* lub transformowany ze wszystkich podtypów indolentnych, w tym transformacja Richtera);
- inny chłoniak niezziarniczny z komórek B o większej złośliwości, w co najmniej stadium II: HGBCL, PMLBCL, FL3B;
- w wywiadzie leczenie  $\geq 2$  liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym  $\geq 1$  terapią zawierającą mAb anti-CD20;
- chłoniaki wykazujące obecność FDG: choroba mierzalna (w TK lub MRI) z zajęciem dwóch lub więcej wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów z długą osią  $>1,5$  cm i osią krótkiej  $>1,0$  cm (lub jedna wyraźnie odgraniczona zmiana/węzeł o osi długiej  $>2,0$  cm i osi krótkiej  $\geq 1,0$  cm) oraz pozytonowa tomografia emisyjna FDG, która wykazała dodatnie zmiany zgodne z anatomicznymi lokalizacjami guza zdefiniowanymi w TK/MRI;
- chłoniaki niezawierające FDG: choroba mierzalna w TK lub MRI i zajęcie dwóch lub więcej wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów o osi długiej  $>1,5$  cm i osi krótkiej  $>1,0$  cm lub jednej wyraźnie odgraniczonej zmiany/węzła o osi długiej  $>2,0$  cm i osi krótkiej  $\geq 1,0$  cm.
- ECOG=0-2;
- liczba limfocytów  $<5 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi  $\geq 75 \times 10^9/l^{19}$ ; bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ;
- brak powodzenia leczenia ASCT lub brak kwalifikacji do ASCT ze względu na wiek, stan sprawności w skali ECOG, choroby współistniejące i/ lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie;
- $\geq 4$  tygodnie lub 5 okresów półtrwania od ostatniej dawki badanego leku przeciwnowotworowego do pierwszej dawki EPCO, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy (z wyjątkiem dowolnego anti-CD20 lub inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona);
- $\geq 5$  okresów półtrwania od ostatniej dawki badanych leków, z wyjątkiem wcześniejszej terapii komórkami CAR-T (od której musi upłynąć 30 dni przed pierwszym podaniem EPCO);
- ustąpienie toksyczności występującej w wyniku przyjęcia poprzedniej terapii;
- w przypadku leczenia GKS podczas badań przesiewowych leczenie należy stopniowo zmniejszać i podawać maksymalnie 25 mg na dobę w czasie ostatnich 14 dni przed podaniem pierwszej dawki EPCO;

**Kryteria wykluczenia:**

- rozpoznanie pierwotnego chłoniaka OUN (lub rozpoznane zajęcie OUN) lub nowotwór złośliwy w wywiadzie lub obecny nowotwór złośliwy inny niż dla kryteriów włączenia;

<sup>17</sup> nawracająca choroba została zdefiniowana jako choroba, która nawróciła  $\geq 6$  miesięcy po zakończeniu leczenia, natomiast choroba oporna na leczenie to choroba, która uległa progresji w trakcie leczenia lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia leczenia

<sup>18</sup> chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B typu "double-hit" lub "triple-hit" (technicznie sklasyfikowany w WHO 2016 jako chłoniak z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości, z translokacją *MYC*, *BCL2* i/lub *BCL6*); inne chłoniaki typu "double-/triple-hit" nie kwalifikują się

<sup>19</sup> w przypadku zajęcia szpiku kostnego lub powiększenia śledziony  $\geq 50 \times 10^9/l$

**Badanie EPCORE NHL-1 [Thieblemont 2022, EMA 2023]**

- leczenie za pomocą terapii CAR-T w czasie 30 dni lub ASCT w czasie 100 dni przed podaniem pierwszej dawki EPCO;
- klinicznie istotna choroba serca<sup>20</sup>, przewlekłe trwające zakażenie, choroby lub leczenie powodujące immunosupresję<sup>21</sup> lub napady padaczkowe wymagające leczenia;
- allo-SCT lub przeszczepienie narządu mięszowego w wywiadzie;
- AST lub ALT >3 × GGN, bilirubina całkowita >1,5 × GGN (chyba że wzrost bilirubiny jest spowodowany zespołem Gilberta lub pochodzenia niewątrobowego), CrCl <45 ml/min.
- zaburzenia napadowe wymagające leczenia (np. sterydami, lekami przeciwpadaczkowymi);
- terapia badanym specyficznym przeciwciałem ukierunkowanym na CD3 i CD20 w wywiadzie;
- kwalifikujący się do leczenia intensywną terapią ratunkową, a następnie wysokodawkową chemioterapią z ratunkowym przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- aktywne zakażenie HBV (DNA PCR-dodatnie) lub HCV (RNA PCR-dodatnie)<sup>22</sup>;
- zakażenie wirusem HIV;
- ekspozycja na żywą lub żywą atenuowaną szczepionkę w czasie 4 tygodni przed podpisaniem formularza świadomej zgody;
- ciąża lub karmienie piersią;
- przeciwwskazania do stosowania leków obniżających stężenie kwasu moczowego.

**Dane demograficzne**

Parametr	EPCO (faza I)	
	Chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL	Wszyscy chorzy <sup>23</sup>
Liczba chorych	46	68
Mężczyźni, n (%)	30 (65,2)	45 (66,2)
Wiek, mediana(IQR) [lata]	68 (55; 74)	68 (57; 75)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0	23 (50,0)
	1	21 (45,7)
	2	2 (4,3)
	3	0 (0,0)
Choroba pozawęzłowa, n (%)	29 (63,0)	42 (61,8)

<sup>20</sup> w tym: wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej, ostrego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub krwotoku śródczaszkowego w czasie 6 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody, a także zastoinowej niewydolności serca (stopień 3-4 według klasyfikacji NYHA)

<sup>21</sup> dozwolone było stosowanie prednizolonu w niskiej dawce (≤10 mg/dobę) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub podobnych schorzeń

<sup>22</sup> chorzy z dowodami na wcześniejsze zakażenie HBV, ale z ujemnym wynikiem PCR, mogą wziąć udział w badaniu, ale powinni otrzymać profilaktyczną terapię przeciwwirusową. Chorzy poddani leczeniu zakażenia HCV, które miało na celu eradykację wirusa, mogą wziąć udział w badaniu, jeśli poziom RNA wirusa zapalenia wątroby typu C jest niewykrywalny

<sup>23</sup> 46 chorych z DLBCL, 12 chorych z FL, 4 chorych z MCL, 3 chorych z chłoniakiem z komórek B wysokiego stopnia oraz po 1 chorzy z PMLBCL, SLL i MZL

Badanie EPCORE NHL-1 [Thieblemont 2022, EMA 2023]			
Czas od rozpoznania, mediana (IQR) [miesiące]		29,7 (13,7; 66,8)	25,4 (11,0; 54,6)
Czas od nawrotu lub progresji choroby, mediana (IQR) [miesiące]		1,5 (1,1; 2,3)	1,6 (1,1; 2,3)
Liczba linii terapii w wywiadzie, mediana (IQR)		3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,5)
Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 w wywiadzie, n (%)		46 (100,0)	68 (100,0)
Leczenie antracyklinami w wywiadzie, n (%)		46 (100,0)	62 (91,2)
Leczenie środkami alkilującymi w wywiadzie, n (%)		46 (100,0)	67 (98,5)
Leczenie ASCT w wywiadzie, n (%)		7 (15,2)	10 (14,7)
Leczenie terapią CAR-T w wywiadzie, n (%)		5 (10,9)	6 (8,8)
Oporność na leczenie, n (%)	Ostatnią linią terapii systemowej	41 (89,1)	58 (85,3)
	Środkami alkilującymi	40 (87,0)	56 (82,4)
	Ostatnim leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD-20	41 (89,1)	59 (86,8)
Parametr		EPCO (faza II)	
		DLBCL	Ogółem
Liczba chorych		139	157
Mężczyźni, n (%)		85 (61,2)	94 (59,9)
Wiek, mediana(IQR) [lata]		66 (22; 83)	64 (20; 83)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0	67 (48,2)	74 (47,1)
	1	67 (48,2)	78 (49,7)
	2	5 (3,6)	5 (3,2)
Stadium Ann Arbor podczas badania przesiewowego, n (%)	I	4 (2,9)	39 (24,8)
	II	24 (17,3)	
	III	16 (11,5)	21 (13,4)
	IV	86 (61,9)	97 (61,8)
IPI podczas włączenia do badania, n (%)	0-2	55 (39,6)	55 (35,0)
	≥3	82 (59,0)	82 (52,2)
	Nieznany	2 (1,4)	2 (1,3)
	Nie dotyczy	0 (0,0)	18 (11,5)



Badanie EPCORE NHL-1 [Thieblemont 2022, ██████████, ██████████, EMA 2023]			
Liczba linii terapii w wywiadzie, mediana (min; max)		3 (2; 11)	3 (2; 11)
Liczba linii terapii w wywiadzie, n (%)	1	0 (0,0)	b/d
	2	41 (29,5)	46 (29,3)
	3	47 (33,8)	50 (31,8)
	≥4	51 (36,7)	61 (38,9)
Radioterapia w wywiadzie, n (%)		58 (41,7)	b/d
Terapia systemowa w wywiadzie, n (%)	Przeciwciało monoklonalne anty-CD20	139 (100,0)	b/d
	Przeciwciało monoklonalne anty-CD19	7 (5,0)	b/d
	Antracykliny	137 (98,6)	154 (98,1)
	Środki alkilujące	139 (100,0)	b/d
	ASCT	26 (18,7)	31 (19,7)
	Terapia CAR-T	53 (38,1)	61 (38,9)
Czas od zakończenia ostatniej linii leczenia przeciwchłoniakowego do podania pierwszej dawki EPCO, mediana (min; max) [miesiące]		2,5 (0; 153,0)	2,4 (0,0; 153,0)
Choroba pierwotnie oporna na leczenie, n (%)*		82 (59,0)	96 (61,1)
Oporność na ≥2 kolejne linie wcześniejszej terapii przeciwchłoniakowej, n (%)		104 (74,8)	119 (75,8)
Ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa ostatniej linii, n (%)	Oporność	114 (82,0)	b/d
	Nawrót	25 (18,0)	
	Ostatnie przeciwciało monoklonalne anty-CD20	25 (18,0)	

**Badanie EPCORE NHL-1 [Thieblemont 2022, ██████████, EMA 2023]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:**

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu
Co tydzień	Cykl 1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	48 mg (pierwsza pełna dawka)
		22	48 mg
Co tydzień	Cykle 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Co dwa tygodnie	Cykle 4-9	1, 15	48 mg
Co cztery tygodnie	Cykle ≥10	1	48 mg

EPCO podawano do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, progresji choroby lub wycofania zgody na udział w badaniu).

Podczas fazy II hospitalizacja była wymagana tylko przez minimum 24 godziny po pierwszej pełnej dawce EPCO w cyklu 1.

**Leczenie wspomagające:** Nie stosowano początkowego leczenia obniżającego poziom limfocytów B.

Podczas cyklu 1 profilaktyka zespołu uwalniania cytokin (CRS) obejmowała prednizolon w dawce 100 mg p.o. (lub odpowiednik i.v.) podawany 30-120 minut przed każdą dawką EPCO (raz na dobę w dniach 1-4 dla dawki początkowej, raz na dobę w dniach 8-11 dla dawki pośredniej, raz na dobę w dniach 15-18 dla pierwszej pełnej dawki i raz na dobę w dniach 22-25 dla drugiej pełnej dawki). Dodatkowo podawano difenhydraminę w dawce 50 mg p.o. lub i.v. (lub jej odpowiednik) oraz acetaminofen w dawce 650-1000 mg p.o. raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1. Jeśli CRS ≥ 2. stopnia wystąpił po czwartym podaniu EPCO w cyklu 1, kortykosteroidy podawano razem z EPCO przez 4 dni lub do ustąpienia CRS.

**PUNKTY KOŃCOWE**

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie według Lugano.
- PFS
- OS
- TTNT
- MRD
- jakość życia
- bezpieczeństwo

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dodatkowe analizy wrażliwości i bezpieczeństwo z dokumentu EMA 2023;
- odpowiedź na leczenie wg LYRIC, ponieważ pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź wg Lugano.

15.5.

15.5.1.

Tabela 45.

Terapia	
CAR-T	
CIT	
Terapia celowana	

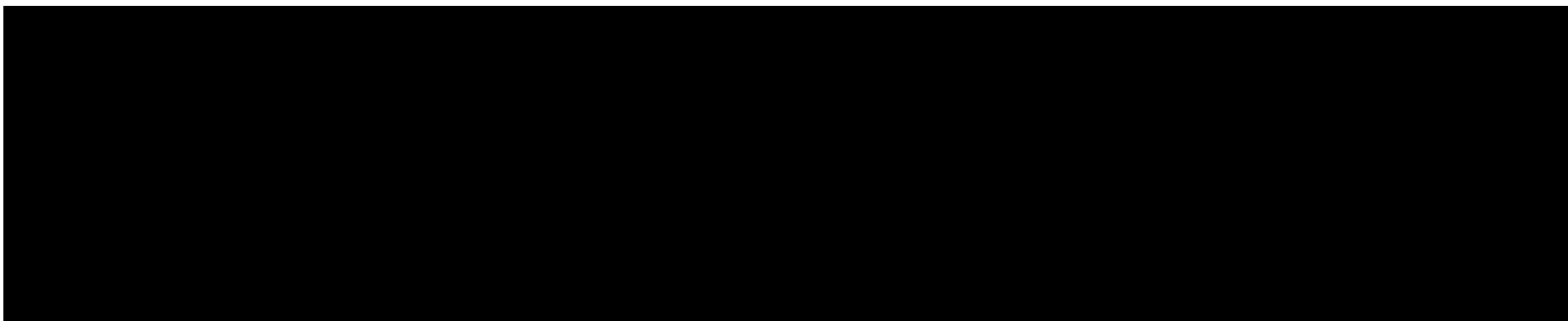


Tabela 46.

Tabela 46.	
Terapia	
CAR-T	
CIT	

---

Terapia	
Terapia celowana	

---

Tabela 47.

Terapia	
CAR-T	

Terapia	
CIT	
Terapia celowana	

Tabela 48.

Terapia	
CAR-T	
CIT	

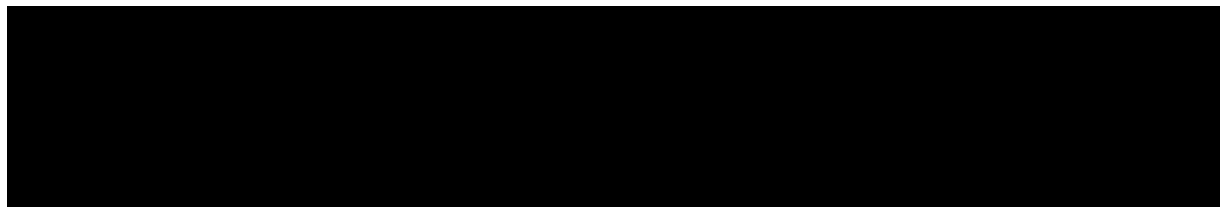


Terapia	
Terapia celowana	

Tabela 49

--

15.5.2. 



Szczegółową ocenę badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 50.



Domena			
Czy opis metody generowania randomizacji alokacji przedstawiony w sposób wystarczający?			
Czy metoda alokacji została odpowiednio ukryta?			
Czy porównywane grupy chorych były podobne pod względem czynników prognostycznych?			
Czy zastosowano zaślepienie przydziału do grup w przypadku prowadzących badanie, uczestników oraz oceniających wyniki?			
Czy stwierdzono niespodziewaną dysproporcję w utracie chorych między grupami?			
Czy istnieją dowody sugerujące rejestrację innych punktów końcowych ponad raportowane?			
Czy analiza uwzględniła populację ITT? Jeśli tak, to czy w sposób właściwy i czy zastosowano odpowiednie metody uwzględnienia brakujących danych?			

Tabela 51.

Domena	
Jaka jest metodyka badania?	
Czy badanie jest prospektywne czy retrospektywne?	
Czy porównywane grupy chorych były podobne pod względem czynników prognostycznych? (badania z grupą kontrolną)	
Czy interwencja została prawidłowo zastosowana?	
Czy wyniki badania były wiarygodne?	
Czy wyniki badania były prawidłowe?	
Czy analiza statystyczna została przeprowadzona odpowiednio?	
Czy jakość raportowania w badaniu była odpowiednia?	
Czy wyniki badania można uogólnić na praktykę kliniczną?	

Domena	

## 15.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 15.6.1. Badania wykluczone dla epkorytamabu

Tabela 52.

Powody wykluczenia badań dla epkorytamabu na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Hutchings 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania EPCORE NHL-1 dla fazy eskalacji dawki. W publikacji przedstawiono wyniki dla dawki zarejestrowanej w DLBCL, tj. 48 mg, przy czym wyniki dla chorych DLBC obejmują jedynie 8 uczestników badania.	Hutchings M., Mous R., Clausen M.R., i in., Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. <i>Lancet</i> . 2021 Sep 25;398(10306):1157-1169.
<i>Tapia-Galisteo 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tapia-Galisteo A., Álvarez-Vallina L., Sanz L., Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies, <i>Journal of Hematology and Oncology</i> 2023; 16:1 Article Number: 83
<i>Papageorgiou 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Papageorgiou S.G., Thomopoulos T.P., Liaskas A., Vassilakopoulos T.P., Monoclonal Antibodies in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Moving beyond Rituximab, <i>Cancers</i> 2022; 14:8 Article Number: 1917
<i>Castaneda-Puglianini 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Castaneda-Puglianini O., Chavez J.C., Bispecific antibodies for non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma, <i>Drugs in Context</i> 2021; 10 Article Number: A1

## 15.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 53.  
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia chorych są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy chorych (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk chorych, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 54.  
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>

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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

Tabela 55.

Ocena jakości badań RCT za pomocą listy kontrolnej dla badań RCT opracowanej przez CRD

Domena	Badanie 1
Czy opis metody generowania randomizacji alokacji przedstawiony w sposób wystarczający?	Tak / Nie / Brak jednoznacznego opisu / Nie dotyczy
Czy metoda alokacji została odpowiednio ukryta?	Tak / Nie / Brak jednoznacznego opisu / Nie dotyczy
Czy porównywane grupy chorych były podobne pod względem czynników prognostycznych?	Tak / Nie / Brak jednoznacznego opisu / Nie dotyczy
Czy zastosowano zaślepienie przydziału do grup w przypadku prowadzących badanie, uczestników oraz oceniających wyniki?	Tak / Nie / Brak jednoznacznego opisu / Nie dotyczy
Czy stwierdzono niespodziewaną dysproporcję w utracie chorych między grupami?	Tak / Nie / Brak jednoznacznego opisu / Nie dotyczy
Czy istnieją dowody sugerujące rejestrację innych punktów końcowych ponad raportowane?	Tak / Nie / Brak jednoznacznego opisu / Nie dotyczy
Czy analiza uwzględniła populację ITT? Jeśli tak, to czy w sposób właściwy i czy zastosowano odpowiednie metody uwzględnienia brakujących danych?	Tak / Nie / Brak jednoznacznego opisu / Nie dotyczy



Tabela 58.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

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

Tabela 59.




Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	3, 4.1
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	8
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	3.6.2, 4.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	15.2, 15.3



Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w <u>postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	15.4, 15.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	15.4, 15.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	15.4, 15.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	15.4, 15.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	15.4, 15.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	15.4, 15.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	15.4, 15.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	15.4, 15.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	15.4
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	10

## 16. Spis tabel










Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	25
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy dla epkorytamabu .....	34
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badania <i>EPCORE NHL-1</i> .....	37
Tabela 4.  .....	48
Tabela 5.  .....	50
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	56
Tabela 7. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Lugano.....	62
Tabela 8. Czas trwania odpowiedzi.....	63
Tabela 9. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie .....	65
Tabela 10. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	66
Tabela 11. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby.....	68
Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego.....	69
Tabela 13. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego .....	70
Tabela 14. Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej .....	71
Tabela 15. Częstość występowania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej.....	72
Tabela 16. Zmiana wyniku wg FACT-Lym .....	74
Tabela 17. Średni wynik nasilenia poszczególnych objawów chłoniaka wg FACT-Lym.....	75
Tabela 18. Zmiana wyniku EQ-5D-3L .....	76
Tabela 19. Ocena jakościowa .....	78
Tabela 20.  .....	81

---

Tabela 21.		.....82
Tabela 22.		.....85
Tabela 23.	 	.....88
Tabela 24.	 	.....91
Tabela 25.	 	.....93
Tabela 26.	Profil bezpieczeństwa ogółem .....	96
Tabela 27.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem .....	98
Tabela 28.	Częstość występowania TEAE .....	100
Tabela 29.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania ...	103
Tabela 30.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia .....	104
Tabela 31.	Częstość występowania zakażeń zaistniałych w trakcie leczenia .....	105
Tabela 32.	Częstość występowania zakażeń związanych z leczeniem .....	106
Tabela 33.		.....108
Tabela 34.		.....108
Tabela 35.	 	.....110
Tabela 36.	 	.....111
Tabela 37.	Częstość występowania działań niepożądanych zidentyfikowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu leczniczego Tepkinly® .....	115
Tabela 38.	Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych epkorytamabem .....	120


---

---

Tabela 39. Podsumowanie wyników skuteczności z badania <i>EPCORE NHL-1</i> .....	125
Tabela 40.  .....	130
Tabela 41.  .....	141
Tabela 42. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla epkorytamabu w populacji docelowej .....	145
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla epkorytamabu .....	147
Tabela 44. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla epkorytamabu .....	147
Tabela 45.  .....	155
Tabela 46.  .....	156
Tabela 47.  .....	158
Tabela 48.  .....	160
Tabela 49.  .....	161
Tabela 50.  .....	162
Tabela 51.  .....	163
Tabela 52. Powody wykluczenia badań dla epkorytamabu na podstawie ich pełnych tekstów .....	164
Tabela 53. Ocena jakości danych wg skali NICE .....	165
Tabela 54. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	165
Tabela 55. Ocena jakości badań RCT za pomocą listy kontrolnej dla badań RCT opracowanej przez CRD .....	166













---

---



Tabela 56. Ocena nierandomizowanych badań klinicznych za pomocą listy kontrolnej opracowanej przez CRD.....	167
Tabela 57. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	167
Tabela 58. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	168
Tabela 59. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	168
Tabela 60. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy .....	176
Tabela 61.  .....	177

---

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla epkorytamabu ....	31
Rysunek 2. Schemat badania <i>EPCORE NHL-1</i> .....	32
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla DOR wg ICR, DCO: 31.01.2022 .....	63
Rysunek 4.  .....	64
Rysunek 5.  .....	64
Rysunek 6.  .....	65
Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS wg ICR, DCO: 31.01.2022.....	67
Rysunek 8.  .....	67
Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, DCO: 31.01.2022 .....	69
Rysunek 10.  .....	70
Rysunek 11.  .....	86
Rysunek 12.  .....	86
Rysunek 13.  .....	89
Rysunek 14.  .....	89
Rysunek 15.  .....	90
Rysunek 16.  .....	91
Rysunek 17.  .....	94

---

Rysunek 18. 	94
Rysunek 19. ORR w podgrupach na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i> .....	138
Rysunek 20. CR w podgrupach na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i> .....	139
Rysunek 21. 	140
Rysunek 22. Średnia zmiana względem wartości początkowej wyników FACT LymS (A) i FACT-G (B) .....	142
Rysunek 23. Średnia zmiana względem wartości początkowej wyniku FACT-TOI (C) i całkowitego wyniku FACT-Lym (D) .....	143
Rysunek 24. Średnia zmiana względem wartości początkowej wyniku EQ-5D-3L (A) i EQ-VAS (B) .....	144

---

## 18. Bibliografia

### 18.1. Publikacje włączone w ramach przeglądów systematycznych (wg PRISMA)

Tabela 60.

Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<b>Badanie pierwotne dla epkorytamabu</b>	
<i>Thieblemont 2023</i>	Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H., i in., <i>Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial</i> . J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2238-2247
<i>EMA 2023</i>	Assessment report, Tepkinly, International non-proprietary name: epcoritamab
<i>Phillips 2024</i>	Phillips T., Lugtenburg P., Kalsekar A., i in., <i>Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab</i> , Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2024; 24(3):e78–e87.e2
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa epkorytamabu</b>	
<i>ChPL Tepkinly®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
<i>FDA 2023</i>	EPKINLY™ (epcoritamab-bysp) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2023
<i>ADRReports 2023</i>	EDuropean database of suspected adverse drug reaction reports, <a href="https://www.adrreports.eu/en/index.html">https://www.adrreports.eu/en/index.html</a> (data dostępu 05.10.2023 r.)
<i>WHO UMC 2023</i>	World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu 05.10.2023 r.)
<b>Dane poufne otrzymane od Wnioskodawcy</b>	
[Redacted content]	



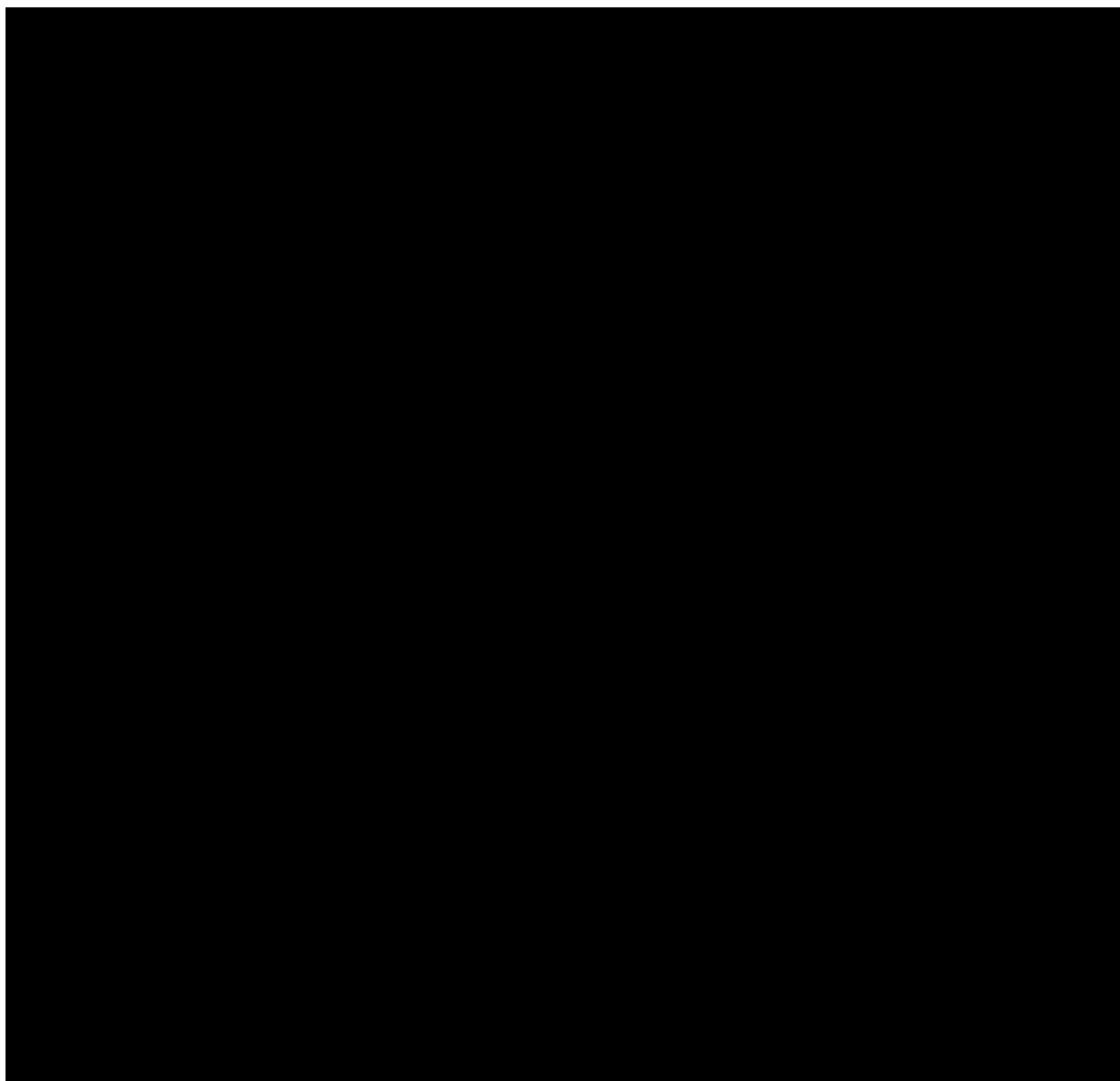
Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted content]	

18.2.

[Redacted content]

Tabela 61.

[Redacted content]



### 18.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
AIFA 2020	Italian Medicines Agency. Medicines use in Italy - National Report Year 2020.
AoMS 2017	Looking to the future: oncology endpoints, Summary report of a joint workshop held on of 3 July 2017 by the Academy of Medical Sciences and the Association of the British Pharmaceutical Industry
AOTM Minjuvi	Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT),
APD Tepkinly®	Analiza problemu decyzyjnego, Tepkinly® (epkorytamab) w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn; analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
CRD 2009	Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Systematic reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 2009
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Delgado 2021	Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. Am J Cancer Res. 2021 Apr 15;11(4):1121-1131
FDA 2018	Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, December 2018
FDA 2020	Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry, January 2020
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 06.10.2023 r.)
<i>Izutsu 2023</i>	Izutsu K., Kumode T., Yuda J., i in., <i>Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . Cancer science 2023; 114(12):4643–4653
Kilickap 2018	Saadettin Kilickap, Umut Demirci, Nuri Karadurmus i in., Endpoints in oncology clinical trials, JBUON 2018; 23 (Suppl 1): S1-S6
Lee 2023	Lee S., Seeger J.D., <i>Racial disparities in DLBCL: Analysis of SEER data from 2010-2019</i> , American Society of Clinical Oncology, 2023
NHS CDF 2022	National Cancer Drugs Fund List, ver1.234 13-Oct-22
NICE 2013	Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011
NPO Szwecja 2023	Narodowy Program Opieki w Szwecji, Aggressiva B-cellslymfom Nationellt vårdprogram, 2023-01-25 Version: 6.0

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Opinie ekspertów	Opinie ekspertów zebrane w trakcie prac nad raportem dla epkorytamabu, dotyczące aktualnej praktyki leczenia DLBCL, populacji oraz udziałów technologii wnioskowanej
Opracowanie AOTM 2019	Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod
PRISMA 2020	PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources</i> , <a href="http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram">http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram</a> , (data dostępu: 13.03.2024 r.)
Rynek Zdrowia 2023	<a href="https://www.rynekzdrowia.pl/serwis-hematoonkologia/Od-1-wrzesnia-refundacja-CAR-T-dla-nowej-grupy-pacjentow-Przelom-dla-chorych,249187,1023.html">https://www.rynekzdrowia.pl/serwis-hematoonkologia/Od-1-wrzesnia-refundacja-CAR-T-dla-nowej-grupy-pacjentow-Przelom-dla-chorych,249187,1023.html</a> (data dostępu: 24.10.2023 r.)
Weber 2022	Weber HJ, Corson S, Li J, Mercier F i in., Industry Working Group on Estimands in Oncology. Duration of and time to response in oncology clinical trials from the perspective of the estimand framework. <i>Pharm Stat.</i> 2023 Oct 2
Władysiuk 2014	Magdalena Władysiuk, Daria Szmurło, Piotr Wojciechowski, Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii – analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10, 3: 138–145
Żołnierek 2011	Jakub Żołnierek, Robert Wysocki, Jakość życia w onkologii w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych z rozpoznaniem rozlanego raka nerki, <i>OncoReview</i> 2011/Vol. 1/Nr 4/293-303