

# Analiza Kliniczna

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lutego 2024 r.

## Spis treści

|  |    |
|--|----|
| Wykaz skrótów.....   | 7  |
| Streszczenie .....   | 9  |
| ANALIZA KLINICZNA .....  | 19 |
| 1 Cel opracowania.....   | 20 |
| 2 Metodyka .....   | 20 |
| 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....   | 20 |
| 2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....   | 21 |
| 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....   | 21 |
| 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....                               | 22 |
| 2.1.4 Źródła danych wtórnych.....  | 23 |
| 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....  | 24 |
| 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....  | 24 |
| 2.2 Ocena bezpieczeństwa .....   | 24 |
| 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....   | 24 |
| 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....  | 25 |
| 2.5 Analiza statystyczna .....   | 25 |
| 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....  | 27 |
| 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....   | 27 |
| 5 Glofitamab w monoterapii – jednoramienne badanie II fazy .....   | 30 |
| 5.1 Opis metodyki włączonych badań .....   | 30 |
| 5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....   | 35 |
| 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....                                   | 35 |
| 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....                            | 37 |
| 5.2.3 Zgodność populacji badania z wnioskowanym programem lekowym – ocena wiarygodności zewnętrznej..... | 39 |
| 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....                | 44 |
| 5.4 Skuteczność kliniczna.....   | 46 |
| 5.4.1 Analiza główna ( <i>main analysis</i> ) .....  | 47 |
| 5.4.1.1 Analizy w podgrupach.....  | 49 |
| 5.4.1.2 Uaktualnione wyniki skuteczności klinicznej.....   | 52 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 5.4.2   | Analiza w kohorcie kluczowej ( <i>pivotal cohort</i> ) .....  | 55  |
| 5.4.2.1 | Analizy w podgrupach.....   | 56  |
| 5.4.3   | Analiza w kohorcie wspierającej ( <i>supporting cohort</i> ) .....  | 59  |
| 5.5     | Bezpieczeństwo .....  | 60  |
| 5.5.1   | Uaktualnione analizy bezpieczeństwa .....   | 65  |
| 6       | Glofitamab w monoterapii – jednoramienne badanie I fazy .....   | 67  |
| 6.1     | Opis metodyki włączonych badań .....  | 67  |
| 6.2     | Charakterystyka włączonej populacji.....  | 68  |
| 6.2.1   | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....  | 68  |
| 6.2.2   | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....                                     | 69  |
| 6.3     | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....                       | 71  |
| 6.4     | Skuteczność kliniczna.....  | 72  |
| 6.5     | Bezpieczeństwo .....  | 73  |
| 7       | Glofitamab w monoterapii – badania retrospektywne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej..... | 79  |
| 7.1     | Opis metodyki włączonych badań .....  | 79  |
| 7.2     | Charakterystyka włączonej populacji.....  | 81  |
| 7.2.1   | Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....  | 81  |
| 7.2.2   | Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....                                     | 82  |
| 7.3     | Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....                       | 84  |
| 7.4     | Skuteczność kliniczna.....  | 85  |
| 7.4.1   | Przeżycie całkowite .....   | 85  |
| 7.4.2   | Przeżycie wolne od progresji choroby.....   | 87  |
| 7.4.3   | Odpowiedź na leczenie .....   | 88  |
| 7.5     | Bezpieczeństwo .....  | 91  |
| 8       | Glofitamab w monoterapii vs wybrane komparatory –porównania pośrednie.....                                  | 94  |
| 8.1     | Porównanie pośrednie z wybranymi komparatorami – niepublikowane skorygowane porównania pośrednie .....      | 94  |
| 8.1.1   | Analiza MAIC ( <i>matching-adjusted indirect comparison</i> ).....  | 100 |
| 8.1.1.1 | Glofitamab vs aksykabtagen cyloleucel .....   | 102 |
| 8.1.1.2 | Glofitamab vs tisagenlecleucel .....  | 104 |
| 8.1.1.3 | Glofitamab vs tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem .....   | 108 |
| 8.1.1.4 | Glofitamab vs bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem .....   | 110 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 8.1.1.5 | Glofitamab vs lenalidomid .....   | 112 |
| 8.1.1.6 | Glofitamab vs piksantron .....  | 114 |
| 8.1.2   | Analiza PSA ( <i>propensity score analysis</i> ) .....  | 116 |
| 8.1.2.1 | Glofitamab vs bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem .....   | 120 |
| 8.1.2.2 | Glofitamab vs polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem<br>126                                   |     |
| 8.2     | Glifitamab vs aksykabtagenem cyloleucelu – analiza MAIC z doniesienia <i>Locke 2023</i> .....                           | 133 |
| 8.3     | Proste zestawienie wyników badań na podstawie odtworzonych krzywych przeżycia –<br>publikacja <i>Messori 2022</i> ..... | 135 |
| 8.4     | Podsumowanie wyników skorygowanych porównań pośrednich.....   | 138 |
| 9       | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....                                   | 142 |
| 10      | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....  | 148 |
| 11      | Badania w toku .....  | 150 |
| 12      | Wyniki .....  | 152 |
| 13      | Dyskusja .....  | 162 |
| 14      | Ograniczenia .....  | 168 |
| 15      | Wnioski końcowe .....   | 170 |
| 16      | Załączniki.....   | 171 |
| 16.1    | Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie .....   | 171 |
| 16.2    | Opis skal wykorzystanych w raporcie .....   | 171 |
| 16.2.1  | Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....  | 171 |
| 16.2.2  | Skala Jadad.....  | 176 |
| 16.2.3  | Skala NICE .....  | 176 |
| 16.2.4  | Skala AMSTAR 2 .....  | 177 |
| 16.3    | Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z<br>metaanalizą .....              | 184 |
| 16.4    | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....   | 185 |
| 16.5    | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń<br>186                       |     |
| 16.6    | Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....  | 186 |
| 16.7    | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny<br>wykluczeń .....                       | 186 |
| 16.8    | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....  | 187 |

---

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 16.9   | Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu ..... | 188 |
| 16.9.1 | Badanie Dickinson 2022 .....                                  | 188 |
| 16.9.2 | Badanie Song 2023 .....                                       | 197 |
| 16.9.3 | Badanie <i>Birtas Atesoglu 2023</i> .....                     | 200 |
| 16.9.4 | Badanie <i>Rentsch 2022</i> .....                             | 202 |
|        | Wkład autorów w opracowanie raportu .....                     | 205 |
|        | Spis Tabel .....  | 206 |
|        | Spis Wykresów .....   | 210 |
|        | Piśmiennictwo .....   | 211 |

## Wykaz skrótów

|               |   |
|---------------|---|
| <b>AEs</b>    | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )   |
| <b>AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>APD</b>    | Analiza Problemu Decyzyjnego  |
| <b>bd.</b>    | Brak danych   |
| <b>ChPL</b>   | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CI</b>     | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )  |
| <b>EBM</b>    | <i>Evidence Based Medicine</i>  |
| <b>EMA</b>    | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>FDA</b>    | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )  |
| <b>HR</b>     | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )   |
| <b>HRQoL</b>  | Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )   |
| <b>HTA</b>    | <i>Health Technology Assessment</i>   |
| <b>ITT</b>    | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )   |
| <b>MD</b>     | Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )  |
| <b>mITT</b>   | Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )  |
| <b>MZ</b>     | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NA</b>     | Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )   |
| <b>ND</b>     | Nie dotyczy   |
| <b>NICE</b>   | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>  |
| <b>NIH</b>    | Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )   |
| <b>NNH</b>    | Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )   |
| <b>NNT</b>    | Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )   |
| <b>NO</b>     | Nie osiągnięto  |
| <b>NS</b>     | Nieistotne statystycznie  |
| <b>OR</b>     | Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )  |
| <b>p.p.</b>   | Punkt procentowy  |
| <b>per</b>    | Percentyl   |
| <b>PICO</b>   | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ) |
| <b>PS</b>     | Przegląd systematyczny  |
| <b>QUOROM</b> | <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>  |
| <b>RB</b>     | Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )  |
| <b>RCT</b>    | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )   |

---

|       |  |
|-------|--|
| RD    | Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )  |
| RR    | Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )   |
| SAEs  | Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )                        |
| SD    | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )                                   |
| SE    | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )   |
| TEAEs | Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )  |
| TRAEs | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> ) |
| URPL  | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych         |
| UT    | Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )   |
| WHO   | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )                      |



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Columvi (glofitamab) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, w ramach programu lekowego. Glofitamab posiada status leku sierocznego.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny glofitamabu w populacji docelowej.

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)
  - wiek 18 lat i powyżej
  - stan sprawności 0-2 według skali ECOG
  - nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie
  - zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** glofitamab stosowany w monoterapii w zalecanym dawkowaniu (po leczeniu wstępnym obinutuzumabem, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
  - chemioterapia/immunochemioterapia (piksantron, monoterapia lub skojarzenia – lenalidomid, bendamustyna, rytuksymab i inne)
  - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem
  - tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem)
  - terapia CAR-T (aksykabtagen cyloleucel)
  - terapia CAR-T (tisagenlecleucel)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
  - Przeżycie całkowite (OS)
  - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
  - Odpowiedź na leczenie

- Jakość życia
  - Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. W ramach porównania pośredniego: porównania pośrednie vs wybrane komparatory opublikowane w formie pełnotekstowej lub w postaci doniesień konferencyjnych.

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

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

## Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które zostałyby zakwalifikowane jako przeglądy systematyczne i spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne kliniczne fazy II: *Dickinson 2022*, które włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu, a także badanie kliniczne I fazy prowadzone w populacji chińskiej (*Song 2023*). Włączono również dwa badania (*Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*),

prezentujące wyniki oceny glofitamabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono analizy dostarczone przez Zleceniodawcę. Zidentyfikowano również doniesienie konferencyjne *Locke 2023*, prezentujące wyniki analizy MAIC dla porównania glofitamabu z terapią CAR-T, a także publikację *Messori 2022*, gdzie zestawiono kilku terapii (w tym glofitamabu) w zakresie oceny OS (bez dodatkowego dopasowania ocenianych kohort).

### Glofitamab w monoterapii – jednoramienne badanie II fazy

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono wieloośrodkowe jednoramienne badanie *Dickinson 2022*, w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo glofitamabu w monoterapii (po leczeniu wstępnym obinutuzumabem, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin) u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, nieokreślonym lub inną postacią, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach układowych, w tym z zastosowaniem antracykliny oraz leczenia anty-CD20, z chorobą mierzalną i ECOG 0-1. Wcześniejsze leczenie CAR-T wykonano u 33,1% pacjentów, a u 18,2% przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych. Badanie sponsorowała firma Hoffmann-La Roche.

Główna analiza (*main analysis*) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy byli włączani do leczenia w ramach drugiej części badania (kohorta z ustaloną dawką), uwzględniając także pacjentów z części pierwszej badania (faza oceny zwiększanej dawki) – w analizie tej uwzględniono 155 chorych. Na tą populację

składali się pacjenci otrzymujący premedykację kortykosteroidami z wyboru lekarza (łącznie 115 chorych), wśród których znalazło się 7 chorych z odpowiednim dawkowaniem z pierwszej części badania, oraz 108 stanowiących tzw. kluczową kohortę (ang. *pivotal cohort*), z wielkością próby zapewniającą wystarczającą moc statystyczną do oceny głównego punktu końcowego badania. W głównej analizie uwzględniono także obowiązkową kohortę z premedykacją deksametazonem (ang. *mandatory dexamethasone cohort*, n = 40), która miała na celu ocenę wpływu stałego stosowania tego glikokortykoidu na działania niepożądane, biorąc pod uwagę, że ma on najdłuższy okres półtrwania spośród glikokortykoidów stosowanych w premedykacji w całym badaniu. Skuteczność kliniczną analizowano zgodnie z podejściem ITT w ramach analizy głównej (*main analysis*) (n = 155) oraz osobnej analizy w ramach kohorty kluczowej (*pivotal cohort*) (n = 108). Jedna osoba została włączona do badania przez pomyłkę (nie przeszła skryningu i nie otrzymała ocenianego leczenia). W rezultacie 154 pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę dowolnego leczenia badanego (obinutuzumab lub glofitamab), stanowiąc populację bezpieczeństwa. Oprócz głównej analizy, w badaniu oceniono również osobno tzw. kohortę wspierającą (ang. *supporting cohort*, n = 101), w której oceniano czas trwania całkowitej odpowiedzi po leczeniu glofitamabem. Analizę wykonano u pacjentów spełniających te same kryteria włączenia i wykluczenia, co pacjenci w głównej analizie. Pacjenci ci byli leczeni dawkami glofitamabu wynoszącymi 10 mg lub wyższymi, ale niższymi niż dawka stosowana w części drugiej badania.

W publikacji *Dickinson 2022* przedstawiono wyniki analizy głównej o medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,6 miesiąca (zakres: 0,1-22,1) dla oceny odpowiedzi. Wyniki te dotyczą odcięcia danych z dnia 14 marca 2022 roku. Z

kolei, analiza w kohorcie kluczowej została wykonana wcześniej, z datą odcięcia danych 14 września 2021 roku, w okresie obserwacji o medianie 9,0 (zakres: 0,1-16,0) miesięcy. W dodatkowej analizie prowadzonej w kohorcie wspierającej nie podano informacji o okresie obserwacji, w jakim analizowano tych pacjentów.

W wyniku przeglądu konferencji wybranych towarzystw naukowych, odnaleziono trzy doniesienia konferencyjne/plakaty, które prezentowały uaktualnione wyniki badania *Dickinson 2022*, z dalszych okresów odcięcia danych: w doniesieniu *Hutchings 2023* odcięcie danych przeprowadzono 10 października 2022 roku, w okresie obserwacji dotyczącym oceny odpowiedzi o medianie 18,3 miesięcy (zakres 0 – 30), medianie obserwacji w badaniu 20,1 miesięcy (zakres 0-32) oraz medianie obserwacji kohorty wspierającej 31 miesięcy (zakres: 1-49), w kolejnym (*Hutchings 2023a* – plakat konferencyjny) – 16 stycznia 2023 roku, mediana obserwacji odpowiedzi - 18,2 miesiąca (zakres 0-33), obserwacji w badaniu 21,2 miesiąca (0-34), obserwacji kohorty wspierającej 32 miesięcy (zakres: 0-49), natomiast w najnowszym doniesieniu, *Hutchings 2023b*, odcięcie danych nastąpiło 4 września 2023 roku, mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesięcy (zakres 0-39), mediana obserwacji w badaniu 32,1 miesiąca (zakres 0-43).

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite.** W analizie głównej mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,5 miesiąca (95% CI: 7,9; 15,7), a 12-miesięczne OS – 50% (95% CI: 41%; 58%). W kohorcie kluczowej mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,9 miesięcy (95% CI: 7,1; 15,3), a 12-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia 45,6% (95% CI: 35,9%; 55,4%). W doniesieniu *Hutchings 2023*

(odcięcie 10 października 2022 roku) przedstawiono także 18-miesięczne prawdopodobieństwo OS w analizie głównej, które wyniosło 41,0% (95% CI: 32,1%; 49,3%).

**Przeżycia wolne od progresji choroby.** W analizie głównej w ocenie centralnej mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca (95% CI: 3,4; 8,1), a 12-miesięczne PFS – 37% (95% CI: 29; 46). W ocenie lokalnej wartości te wyniosły odpowiednio 3,8 miesiący (95% CI: 3,3; 5,4) oraz 30% (95% CI: 22; 38). W kohorcie kluczowej, mediana PFS w ocenie centralnej wyniosła 3,7 miesiący (95% CI: 3,3; 5,7), a oszacowane 12-miesięczne PFS 34,3% (95% CI: 24,8%; 43,8%). W ocenie lokalnej uzyskano podobne wyniki, mediana PFS wyniosła 3,4 miesiąca (9% CI: 2,8; 5,0), a 12-miesięczne PFS 27,8% (95% CI: 18,8%; 36,9%).

**Odpowiedź na leczenie.** W analizie głównej, przy medianie okresu obserwacji 12,6 miesiący (zakres: 0,1-22,1), w ocenie centralnej (niezależnej) 39% pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (CR) (95% CI: 32%; 48%), a 52% ogólną odpowiedź na leczenie (ORR). W ocenie lokalnej CR uzyskało 37% pacjentów, a ORR – 57% chorych. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej wynosiła 42 dni (95% CI: 42; 44), a mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta w ocenie centralnej. 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 78% (95% CI: 64; 91) (ocena centralna), a 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania ORR – 64% (95% CI: 51; 76). Mediana czasu trwania ORR w ocenie centralnej wyniosła 18,4 miesiący (95% CI: 13,7; NO).

W kohorcie kluczowej (*pivotal cohort*), mediana okresu obserwacji wyniosła 9,0 miesiący (zakres: 0,1-16,0), u 35,2% (95% CI: 26,2%; 45,0%) pacjentów wystąpiła CR w ocenie centralnej, a ta liczba była istotnie wyższa niż 20% odnotowane w historycznej kohorcie kontrolnej ( $p < 0,001$ ), określone na podstawie

metaanalizy 19 badań. Mediana czasu do uzyskania pierwszej CR wyniosła 42 dni (zakres: 31-308). Natomiast odpowiedź ogólną w ocenie centralnej uzyskało 50,0% (95% CI: 40,2; 59,8) pacjentów. Czas trwania odpowiedzi całkowitej wyniósł 18,4 miesiący (9% CI: 14,4; NO), a oszacowana 12-miesięczna ORR wyniosła 77,1% (95% CI: 62,0%; 92,2%).

**Uaktualnione analizy skuteczności klinicznej.** odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią obserwowany w głównej analizie (39%), utrzymywali się w czasie dalszej obserwacji na podobnym poziomie – w najnowszej analizie z odcięciem danych 4 września 2023, odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (w ocenie niezależnej komisji) wyniósł 40% (95% CI: 32,2%; 42,8%), a mediana czasu trwania CR wyniosła 26,9 (95% CI: 19,8; NO) miesiący. 24-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 55,0% (95% CI: 41,1%; 68,8%). Mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesiący (zakres 0-39 miesiący). W momencie odcięcia danych prawdopodobieństwo wystąpienia ORR wyniosło 52% (95% CI: 43,5%; 59,7%). Wyniki z wcześniejszych punktów odcięcia danych były zbliżone, co świadczy o utrzymywaniu się korzystnego efektu leczenia w czasie.

**Kohorta wspierająca.** W tej kohorcie 35% pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wynosiła 34,2 miesiąca (95% CI: 17,9; nie osiągnięto górnego CI), przy 2 nawrotach i 2 zgonach raportowanych po 17 miesiącach, co wskazuje na trwałe korzyści u tych pacjentów. W ramach oceny prezentowanej w doniesieniu *Hutchings 2023* (odcięcie danych 10 października 2022 roku), w okresie obserwacji o medianie 31 miesiący (zakres: 1-49), mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej wyniosła 30,1 (95% CI: 5,5; NO) miesiący, i 55% chorych pozostawało w

remisji. W doniesieniu *Hutchings 2023a* (odcięcie danych 16 stycznia 2023 roku) przedstawiono wyniki w tej kohorcie w dalszym okresie obserwacji, o medianie 32 miesięcy (zakres: 0-49) – w ramach tej analizy, mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 17,9; NO), a 63% pacjentów pozostało w remisji.

### Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia było rzadkie i wystąpiły u 14 z 154 pacjentów (9%). Ośmiu pacjentów (5%) miało zdarzenia niepożądane 5 stopnia (zgon), niezwiązane z progresją choroby (zapalenie płuc w przebiegu Covid-19 lub Covid-19 u 5, sepsa u 2 oraz delirium u 1). Żaden ze zgonów nie został oceniony przez badaczy jako związany z zastosowaniem glofitamabu. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany o nasileniu 3 lub 4 stopnia była neutropenia (u 27% pacjentów), jednak w większości przypadków nie prowadziła ona do przerwania leczenia. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany ogółem (bez względu na stopień nasilenia) był zespół uwalniania cytokin (63%, 97 ze 154 pacjentów), głównie związany z pierwszymi trzema dawkami glofitamabu, a jego nasilenie było głównie łagodne lub umiarkowane.

**Uaktualnione analizy bezpieczeństwa.** W doniesieniu konferencyjnym *Hutchings 2023*, prezentującym wyniki z późniejszego okresu obserwacji (odcięcie danych 10 października 2023 roku), zespół uwalniania cytokin pozostał najczęściej obserwowanym AEs podczas terapią glofitamabem – występował u 64% pacjentów. W większości obserwowano zdarzenia w łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia (stopień 1 – 48%, stopień 2 – 12%), natomiast zdarzenia o wyższym stopniu nasilenia obserwowano

stosunkowo rzadko (stopień 3: 3%, stopień 4: 1%). Autorzy stwierdzili, że ogółem profil bezpieczeństwa był podobny do tego, który obserwowano w ramach wcześniejszej analizy, z podobną częstością występowania SAEs, i tylko z pojedynczymi nowymi sygnałami bezpieczeństwa.

W najbardziej aktualnej ocenie (odcięcie 4 września 2023 roku), niemal wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli zdarzeń niepożądanych, przy czym zdarzenia w stopniu nasilenia 3 lub więcej wystąpiły u 65% chorych, a ciężkie AEs – u 49% chorych (46 przypadków [30%] uznano za związane ze stosowanym leczeniem). Zgon z powodu AEs odnotowano u 11 (7%) pacjentów, ale żaden przypadek nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 14 (9%) chorych (u 5 [3%] uznano je za związane z leczeniem), natomiast czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs były wymagane u 29 (19%) chorych (16 [10%] uznanych za związane z leczeniem).

### Glofitamab w monoterapii – jednoramienne badanie I fazy

Badanie *Song 2023* prowadzono w celu oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glofitamabu u chińskich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (R/R DLBCL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie terapii, w tym co najmniej jedną zawierającą przeciwciało anti-CD20 oraz co najmniej jeden schemat zawierający antracyklinę. Badanie było wieloośrodkowym (5 ośrodków w Chinach), otwartym badaniem fazy I.

Główne punkty końcowe badania obejmowały odpowiedź na leczenie, czas trwania

odpowiedzi (DOR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Badanie obejmowało 30 pacjentów, z których 27 (90,0%) otrzymało co najmniej jedną dawkę glofitamabu, a 3 (10,0%) otrzymało tylko wstępną terapię obinutuzumabem i przerwali uczestnictwo (zostali jednak uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa). Mediana wieku uczestników badania wynosiła 57,5 roku (zakres od 20 do 82 lat), mężczyźni stanowili blisko połowę badanej populacji (43,3%). W badaniu uwzględniono chorych w stopniu sprawności ECOG 0 (15 chorych, 50%) lub 1 (15 chorych, 50%).

### Skuteczność kliniczna

W badaniu *Song 2023*, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy, w ocenie niezależnej komisji odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) wyniósł 51,9% (95% CI: 32,0; 71,3; 14/27 pacjentów), a ogólnej odpowiedzi (ORR; CR + PR) – 66,7% (95% CI: 46,0; 83,5; 18/27 pacjentów). Mediana czasu do osiągnięcia CR wyniosła 43 dni (95% CI: 40,0; 104,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 14,4 miesiąca (95% CI: 6,2; NO), a mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 8,6 miesiąca (95% CI: 3,3; 15,6). Dwunasto i 15-miesięczne prawdopodobieństwa PFS osiągnęły odpowiednio 41,5% (95% CI: 22,3; 60,8) i 36,3% (95% CI: 17,0; 55,7). Mediana czasu przeżycia ogólnego (OS) nie została osiągnięta (95% CI: 9,5; NO), a szacowany 15-miesięczne prawdopodobieństwo OS wynosiło 61,3% (95% CI: 42,5; 80,1).

### Bezpieczeństwo

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) były zespół uwalniania cytokin

(CRS), odnotowany u 63,3% pacjentów, niedokrwistość (56,7%) oraz zmniejszona liczba białych krwinek (53,3%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o nasileniu 3 lub 4 stopnia (które ogólnie odnotowano u 76,7% pacjentów) była neutropenia, występująca u 30,0% pacjentów. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43,3% pacjentów (za SAEs związane ze stosowanym leczeniem uznano ogólnie 33,8% przypadków), przy czym nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych stopnia 5 (tzn. prowadzących do zgonu pacjenta). Dwa przypadki (6,7% pacjentów) doprowadziły do przerwania leczenia. Zgłoszono 9 (30,0%) zgonów z powodu progresji choroby (PD).

### Glofitamab w monoterapii – badania retrospektywne RWE

Zidentyfikowano dwa badania kliniczne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Birtas Atesoglu 2023* (wieloośrodkowe, 20) oraz *Rentsch 2022* (jednoośrodkowe). W pierwszym z tych badań wymagano, by pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B otrzymywali wcześniej przynajmniej 3 linie leczenia, natomiast wymogiem stawianym w drugim badaniu było wcześniejsze otrzymanie terapii CAR-T. Mediana okresu obserwacji wyniosła odpowiednio 5,7 oraz 8,1 miesięcy. Badanie *Birtas Atesoglu 2023* obejmowało 43 pacjentów, z których większość stanowili mężczyźni (65,1%). Mediana wieku uczestników wynosiła 54 lata (zakres 20 do 81 lat). W badaniu tym uwzględniono także pacjentów z ECOG 2-3 (16,3%). Badanie *Rentsch 2022* obejmowało mniejszą liczbę pacjentów (9 osób) o medianie wieku 66 lat (zakres 41-75 lat).

## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite.** W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* roku mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,8 miesiąca (95% CI: 4,85; 12,89), a 1-letnie przeżycie całkowite wyniosło 29,6%. Natomiast w badaniu *Rentsch 2022* informacje odnośnie OS były ograniczone z powodu mniejszej liczby pacjentów. Wskazano, że zmarło czterech pacjentów z powodu progresji chłoniaka i dwóch z nich otrzymało tylko jeden cykl leczenia. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu wyniósł 70 dni, a mediana OS nie została osiągnięta.

**Przeżycie wolne od progresji choroby.** W badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 2,34; 4,35), przy medianie okresu obserwacji 5,7 miesiąca (zakres 0,30–14,9 miesiąca). Z kolei w badaniu *Rentsch 2022* mediana PFS wyniosła 161 dni, co odpowiada około 5,3 miesiąca – mediana obserwacji dla tej oceny wynosiła 246 dni (około 8,1 miesięcy). W momencie ostatniej oceny progresji nie stwierdzono u 44% (4/9) pacjentów, a 5/9 (56%) pozostawało przy życiu.

**Odpowiedź na leczenie.** W badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, z 38 pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi, 21% (8 pacjentów) osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), a 16% (6 pacjentów) osiągnęło odpowiedź częściową (PR) po leczeniu glofitamabem. U 8% (3 pacjentów) stwierdzono stabilną chorobę (SD), podczas gdy 55% (21 pacjentów) doświadczyło progresji choroby (PD). Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi wynosiła 84 (zakres: 42; 252) dni. W badaniu *Rentsch 2022*, ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) glofitamabem wynosiła 67% – CR po ocenie PET-CT osiągnęło 4/9 (44,4%) pacjentów, PR osiągnęło 2/9 (22,2%) pacjentów, SD stwierdzono u 1/9 (11,%) pacjenta, a PD wystąpiło u

2/9 (22,2%) pacjentów (ocena najlepszej odpowiedzi). Mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 8,3 miesiąca, przy czym jeden pacjent osiągnął CR już po pierwszym cyklu leczenia.

## Bezpieczeństwo

W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* najczęstsze były hematologiczne zdarzenia niepożądane. Neutropenia została zaobserwowana u 17 z 43 pacjentów (39,5%), a neutropenia stopnia 3 lub wyższego u 10 pacjentów (23,2%). W przypadku anemii, wystąpiła ona u 16 pacjentów (37,2%), z czego u 8 osiągnęła stopień 3 lub wyższy (18,6%). Trombocytopenia została zanotowana u 12 pacjentów (27,9%), z  $\geq 3$  stopniem nasilenia również u 8 z nich (18,6%). Zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 12 pacjentów (27,9%), z cięższą formą ( $\geq$  stopień 3) u 4 pacjentów (9,3%) i najcięższą formą (stopień 5) u jednego pacjenta. Zdarzenia neurologiczne odnotowano tylko u 3 pacjentów (7%), wszystkie były stopnia 2 lub niższego. W badaniu *Rentsch 2022* wszystkich dziewięciu pacjentów zakończyło co najmniej jeden cykl leczenia, a większość (7 z 9) doświadczyła zmęczenia, szczególnie w pierwszych dniach po infuzji. Zespół uwalniania cytokin wystąpił u dwóch pacjentów podczas pierwszego cyklu, w obu przypadkach zdarzenie to obserwowano w 2 stopniu nasilenia. Neutropenia była obserwowana tylko u trzech pacjentów, z czego u dwóch była to neutropenia 3 stopnia. U jednego pacjenta odnotowano niedokrwistość (1 stopnia), oraz trombocytopenię (1 stopnia).

## Glofitamab w monoterapii vs wybrane komparatory – skorygowane porównania pośrednie

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących glofitamab z terapiami wybranymi jako

komparatory w niniejszej analizie, Zleceniodawca (firma Roche) dostarczył dodatkowe (nieopublikowane) analizy, mające na celu porównanie pośrednie glofitamabu (na podstawie Dickinson 2022) z wybranymi komparatorami: CAR-T (akcykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel), tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem, bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, lenalidomidem oraz piksantronem, metodą korygowania charakterystykami populacji MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) oraz analizą wskaźników powinowactwa (skłonności) PSA (ang. *propensity score analysis*), w tym przypadku z użyciem dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji *propensity score matching* lub ważeniem odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weight*). Dodatkowo odnaleziono również doniesienie konferencyjne (Locke 2023) prezentujące wyniki analizy MAIC dla porównania glofitamabu z terapią CAR-T (akcykabtagen cyloleucel).

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** W porównaniu glofitamabu z terapią CAR-T **akcykabtagenem cyloleucelu**, w analizach MAIC wnioskodawcy odnotowano istotnie mniejsze przeżycie całkowite po zastosowaniu ocenianego leczenia: HR = 1,645 (95% CI: 1,200; 2,199), natomiast w analogicznej analizie w doniesieniu Locke 2023 różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, choć kierunek efektu był zgodny z tym obserwowanym w analizie MAIC zleceniodawcy: HR = 1,43 (95% CI: 0,85; 2,38).

Z kolei, istotnie zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu glofitamabu odnotowano w porównaniu z **bendamustyną w skojarzeniu z**

**rytuksymabem:** HR = 0,573 (95% CI: 0,436; 0,742) oraz w porównaniu z **piksantronem:** HR = 0,379 (95% CI: 0,239; 0,585).

W pozostałych porównaniach (z terapią CAR-T **tisagenlecelucelem, tafasytamabem z lenalidomidem, polatuzumabem wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem** oraz **lenalidomidem**) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, liczbowo wyniki wskazywały na korzyść glofitamabu lub podobne przeżycie całkowite (w przypadku tafasytamabu z lenalidomidem).

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W analizie MAIC zleceniodawcy nie odnotowano różnic w PFS pomiędzy glofatynibem, a terapią CAR-T **akcykabtagenem cyloleucelu:** HR = 1,263 (95% CI: 0,862; 1,741), natomiast w doniesieniu Locke 2023 różnice przekroczyły próg znamienności statystycznej, wskazując na mniejsze PFS u chorych leczonych glofitamabem: HR = 1,61 (95% CI: 1,04; 2,50).

Z kolei, w porównaniu z **bendamustyną z rytuksymabem** oraz z **piksantronem**, glofitamab istotnie poprawiał przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiednio HR = 0,644 (95% CI: 0,486; 0,839) oraz HR = 0,446 (95% CI: 0,300; 0,675).

W porównaniu z pozostałymi rozpatrywanymi komparatorami (terapia CAR-T **tisagenlecelucel, lenalidomid, tafasytamab z lenalidomidem, polatuzumab wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**) przeżycie bez progresji choroby było liczbowo dłuższe w przypadku glofitamabu, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

**Odpowiedź na leczenie.** Szansa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie podczas terapii glofitamabem w porównaniu z terapią CAR-T **akcykabtagenem cyloleucelu** była znamienne



niższa, zarówno w analizie MAIC zleceniodawcy: OR = 0,331 (95% CI: 0,209; 0,517), jak i w analizie przedstawionej w doniesieniu *Locke 2023*: OR = 0,43 (95% CI: 0,19; 0,99). Jednocześnie, w obu tych opracowaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi. W analizie MAIC zleceniodawcy analizowano również szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi, i była ona także znamienne niższa po stronie glofitamabu: OR = 0,585 (95% CI: 0,366; 0,881), przy czym czas jej trwania nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Z kolei, w porównaniu z **bendamustyną z rytuksymabem**, obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania ORR po zastosowaniu glofitamabu: OR = 1,515 (95% CI: 1,054; 2,340), w tym istotne zwiększenie szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi: OR = 1,556 (95% CI: 1,019; 2,284). Podobnie, obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania ORR w porównaniu z **lenalidomidem**: OR = 2,628 (95% CI: 1,305; 5,514), w tym szansy uzyskania CR: OR = 4,375 (95% CI: 2,584; 8,101). W porównaniu tym rozpatrywano także czas trwania odpowiedzi ogólnej – był on istotnie dłuższy w przypadku zastosowania glofitamabu: HR = 0,470 (95% CI: 0,147; 0,856). Również porównanie glofitamabu z **pik-santronem** wskazywało na istotnie wyższą szansę uzyskania przez pacjenta ogólnej odpowiedzi po zastosowaniu glofitamabu: OR = 4,599 (95% CI: 2,607; 8,651), przy czym pacjenci mieli również większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi, OR = 6,161 (95% CI: 2,820; 10,048).

W porównaniu glofitamabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie (terapia CAR-T **tisagenleclelucel**, **tafasytamab z lenalidomidem**, **polatuzumab wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

## Bezpieczeństwo

Dane odnośnie oceny bezpieczeństwa były dostępne jedynie dla kilku wykonanych porównań. W analizie MAIC zleceniodawcy, w ramach oceny bezpieczeństwa rozpatrywano jedynie zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia: w porównaniu glofitamabu z **tafasytamabem skojarzonym z lenalidomidem** obserwowano istotne zmniejszenia szansy wystąpienia takich zdarzeń po zastosowaniu glofitamabu – OR = 0,293 (95% CI: 0,015; 0,959). Z kolei, w porównaniu z samym **lenalidomidem** oraz w porównaniu z **polatuzumabem wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**, nie odnotowano istotnych różnic w szansie wystąpienia takich zdarzenia (liczbowo efekt wskazywał na mniejsze ryzyko po stronie glofitamabu).

W analizie MAIC przedstawionej w doniesieniu *Locke 2023* rozpatrywano zdarzenia niepożądane: zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zdarzenia neurologiczne, oba w przynajmniej 3 stopniu nasilenia (zdarzenia o nasileniu ciężkim). W porównaniu pośrednim glofitamabu z terapią CAR-T (**akcykabtagenem cyloleucelu**) obserwowano istotne zmniejszenie szansy pojawienia się obu ocenianych zdarzeń po stronie glofitamabu: OR = 0,20 (95% CI: 0,06; 0,70) w przypadku oceny CRS, oraz OR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,14) w przypadku oceny zdarzeń neurologicznych.

## Wnioski

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) to rodzaj chłoniaków nieziarnicznych o agresywnym przebiegu, rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest bardzo niekorzystne — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. Glofitamab, mający status leku

sierocego, jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się z CD20 na powierzchni limfocytów B i z CD3 na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytolitycznych, co prowadzi do lizy limfocytów B wykazujących ekspresję CD20.

W wieloośrodkowym rejestracyjnym jednoramiennym badaniu II fazy obejmującym docelową populację dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, w tym z zastosowaniem antracykliny oraz leczenia anty-CD20, gdzie wcześniejsze leczenie CAR-T wykonano u 33,1% pacjentów, a u 18,2% przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych, wykazano, że zastosowanie glofitamabu umożliwia uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u znacznego odsetka pacjentów sięgającego blisko 40%, utrzymującej się w czasie, oraz ogólnej odpowiedzi u ponad połowy chorych, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Uzyskane wyniki potwierdzono w innych badaniach, w tym prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Skorygowane analizy pośrednie wskazują na znamienne wyższą skuteczność w stosunku do klasycznych chemioterapii/immunochemioterapii, liczbowo wyższą w porównaniu ze schematami z polatuzumabem i tafasytamabem oraz podobno lub znamienne niższą w odniesieniu do terapii CAR-T, przy zachowaniu jednak korzystniejszego profilu bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę obciążające rokowania w tej jednostce chorobowej, silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz wiarygodne i przekonujące wyniki badań klinicznych, objęcie refundacją tego nowoczesnego leczenia będzie

stanowiąc znaczący postęp w opiece nad pacjentami z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali wcześniej poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, zwłaszcza u pacjentów u których wykonano już procedurę CAR-T lub nie ma możliwości takiego leczenia.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Columvi (glofitamab) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, w ramach programu lekowego. Glofitamab posiada status leku sierocznego (*KE Columvi 2023*).

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 25 stycznia 2025 r.):

- American Society of Hematology (ASH) – od 2020 do 2023 roku;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) – od 2020 do 2023 roku;
- European Hematology Association (EHA) – od 2020 do 2023 roku;
- American Association for Cancer Research (AACR) – od 2020 do 2023 roku;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) – od 2020 do 2023 roku;

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

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

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

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

| Nr | Kwerendy                          |
|----|-----------------------------------|
| 1  | glofitamab[all] OR glofitamab[nm] |

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

| Nr | Kwerendy  |
|----|---|
| 1  | ('glofitamab'/exp OR glofitamab) AND [embase]/lim |

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

| Nr | Kwerendy   |
|----|------------|
| 1  | glofitamab |

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 stycznia 2024 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

Tabela 4. Kryteria PICOS.

| Parametr   | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|--|--|--|
| <b>Populacja</b><br>(P. z ang. <i>Population</i> )     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)</li> <li>▪ wiek 18 lat i powyżej</li> <li>▪ stan sprawności 0-2 według skali ECOG</li> <li>▪ nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie</li> <li>▪ zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowo zdiagnozowani pacjenci lub chorzy leczeni &lt;2 terapiami układowymi</li> <li>▪ dzieci i młodzieź w wieku &lt;18 lat</li> <li>▪ obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> </ul> |
| <b>Interwencja</b><br>(I. z ang. <i>Intervention</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ glofitamab stosowany w monoterapii w zalecanym dawkowaniu (po leczeniu wstępnym obinutuzumabem, celem zmniejszenia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ glofitamab w skojarzeniu</li> </ul>   |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Parametr  | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---|---|--|
|   | liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin)  | ▪ inne niż obecnie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawkowanie glofitamabu  |
| <b>Komparatory</b><br>(C. z ang. <i>Comparison</i> )                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chemioterapia/immunochemioterapia (piksantron, monoterapia lub skojarzenia – lenalidomid, bendamustyna, rytuksymab i inne)</li> <li>▪ polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</li> <li>▪ tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</li> <li>▪ terapia CAR-T (akcykabtagen cyloleucel)</li> <li>▪ terapia CAR-T ( tisagenlecleucel)</li> </ul>   | ▪ Inne terapie stosowane w leczeniu DLBCL  |
| <b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b><br>(O. z ang. <i>Outcomes</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie</li> <li>▪ Jakość życia</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ farmakokinetyka i farmakodynamika</li> <li>▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)</li> </ul>               |
| <b>Rodzaj włączonych badań</b><br>(S. z ang. <i>Study design</i> )              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych</li> <li>▪ W ramach porównania pośredniego: porównania pośrednie vs wybrane komparatory opublikowane w formie pełnotekstowej lub w postaci doniesień konferencyjnych</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków</li> <li>• abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej, lub nie prezentujące porównania pośredniego ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami</li> </ul> |

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

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);

- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa glofitamabu w docelowej populacji, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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



## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2023*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.6 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów

---

ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2023)*.

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

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano łącznie 138 opracowań wtórnych, które przejrano następnie w poszukiwaniu przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia. W wyniku tej analizy zidentyfikowano 3 rekordy, które następnie analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń – żadne z nich nie spełniło kryteriów przeglądu systematycznego i ostatecznie nie zostały uwzględnione w analizie.

### 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 25 stycznia 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 38 w Pubmed, 242 w Embase oraz 10 w Cochrane (łącznie 290). Wśród nich zidentyfikowano zdublikowane rekordy, ogółem 36.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 254) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 246 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 0;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 1;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 24.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (7), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (76) oraz opracowania wtórne (138). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (8) rekordy, spośród których 1 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie (brak poszukiwanych punktów końcowych). Szczegółowe przyczyny wykluczenia tej publikacji przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

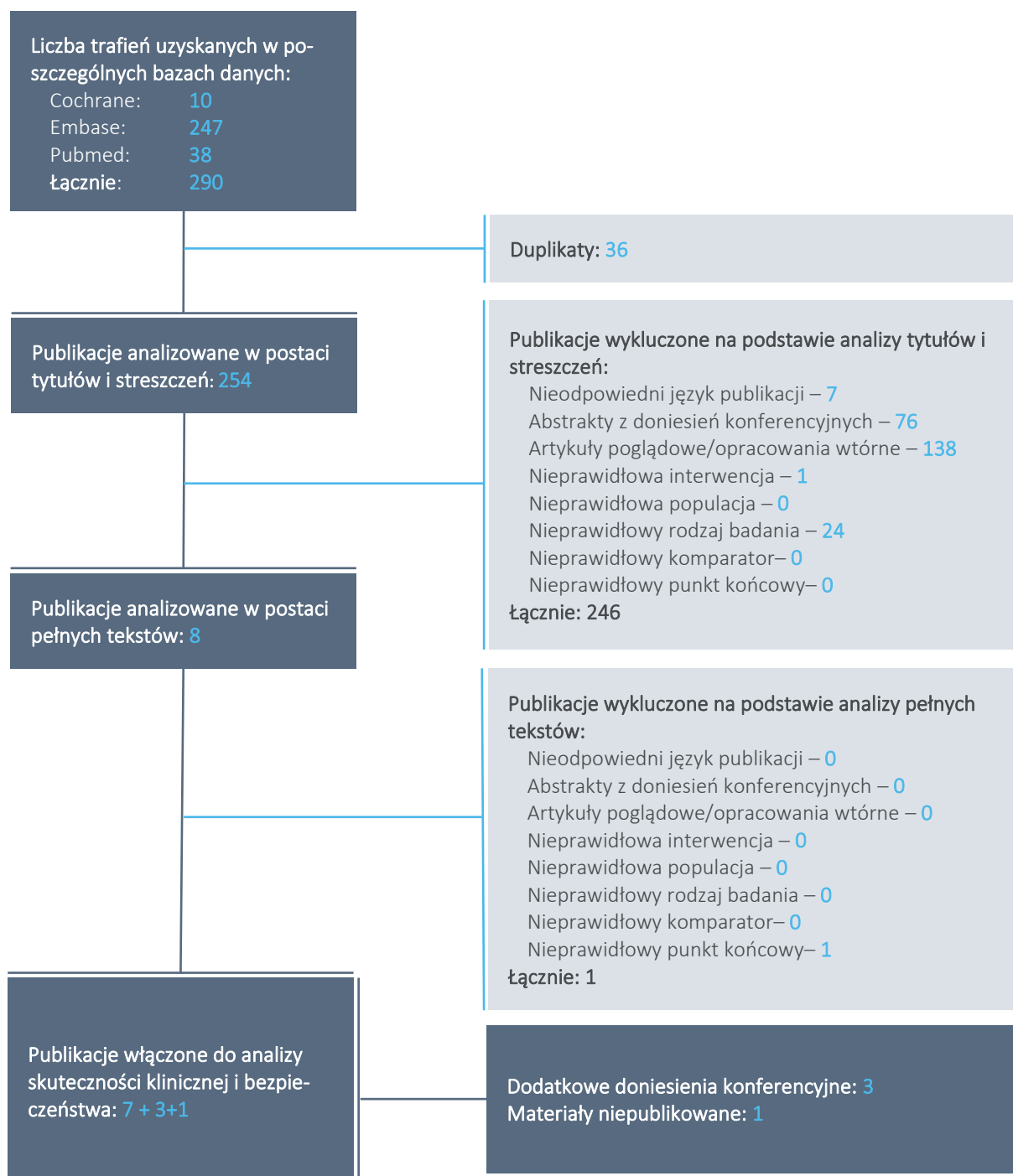
Do raportu włączono więc 7 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano dodatkowo 3 doniesienia konferencyjne, prezentujące bardziej aktualne wyniki odnalezionych badań. Ogólnie odnaleziono następujące publikacje:

- *Dickinson 2022* – prezentującą wyniki jednoramiennego badania klinicznego II fazy bez randomizacji oceniające skuteczność i bezpieczeństwo glofitamabu, odnaleziono również 3 doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki z późniejszych punktów odcięcia danych: *Hutchings 2023*, *Hutchings 2023a* oraz *Hutchings 2023b*;
- *Hutchings 2021* – publikacja prezentująca wyniki badania I fazy (w ramach tej samej serii badań co *Dickinson 2022* – publikację włączono jedynie w celu szerszego opisu metodyki całej serii badań, gdyż w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników badania I fazy, dotyczących głównie farmakokinetyki/farmakodynamiki oraz ustalania docelowej dawki glofitamabu);
- *Song 2023* – publikacja prezentująca wyniki jednoramiennego badania klinicznego I fazy prowadzonego w populacji chińskiej, mające na celu ocenę farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu;
- *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*, prezentujących wyniki badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- *Locke 2023* – doniesienie konferencyjne prezentujące wyniki analizy MAIC dla porównania glofitamabu z terapią CAR-T;
- *Messori 2022* – publikacja prezentująca nekorygowane proste zestawienie wyników glofitamabu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu DLBCL, w zakresie przeżycia całkowitego na podstawie zrekonstruowanych krzywych Kaplan-Meiera.

Dodatkowo Zleceniodawca (firma Roche) dostarczył analizy (nieopublikowane, wykonane przez zewnętrzną firmę), mające na celu porównanie pośrednie terapii glofitamabem z wybranymi komparatorami (*Roche 2023*), za pomocą porównania pośredniego korygowanego charakterystykami populacji MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) i metodą analizy wskaźników *propensity* (wskaźniki powinowactwa, skłonności) PSA (ang. *propensity score analysis*).

Wyniki przeprowadzonego wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Glofitamab w monoterapii – jednoramienne badanie II fazy

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jednoramienne badanie kliniczne – *Dickinson 2022*, w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo glofitamabu w monoterapii (po leczeniu wstępnym obinutuzumabem, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin), u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach układowych. Szczegóły metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *Dickinson 2022*.

| Badanie               | Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE   | Okres obserwacji   | Ocena mocy badania | Liczebność grup | Typ analiz                | Liczba ośrodków | Sponsor           |
|-----------------------|-------------------|---|--|--------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|-------------------|
| <i>Dickinson 2022</i> | brak              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IID</li> <li>▪ NICE:7/8</li> </ul> | Mediana ( <i>main analysis</i> ) 12,6 mies. (zakres: 0,1-22,1) aktualizacja- 29,6 miesięcy (zakres 0-39) | tak                | 155             | ITT, ocena bezpieczeństwa | wieloośrodkowe  | Hoffmann-La Roche |

Badanie było jednoramienną próbą prowadzoną bez randomizacji oraz bez zaślepienia, wielośrodkową (nie sprecyzowano liczby ośrodków). Badanie sponsorowała firma Hoffmann-La Roche.

Przedstawiona w publikacji *Dickinson 2022* analiza obejmowała drugą część badania, w której stosowano glofitamab w ustalonej dawce (*dose expansion cohort*). Pierwsza część badania była próbą I fazy i dotyczyła analizy różnych dawek stosowanego leku, wraz z oceną zwiększenia dawkowania (*dose escalation cohort*), i została opisana w publikacji *Hutchings 2021*. Analiza ta skupiała się głównie na ocenie farmakodynamiki oraz farmakokinetyki stosowanego leczenia.

Główna analiza (*main analysis*) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni w ramach drugiej części badania (kohorta z ustaloną dawką) oraz pacjentów z odpowiednim dawkowaniem z części pierwszej badania (faza oceny zwiększanej dawki) – w analizie tej uwzględniono łącznie 155 chorych (przy czym jeden pacjent został uwzględniony w wyniku błędu – nie spełniał kryteriów włączenia i nie otrzymał ocenianego leczenia – został uwzględniony w populacji ITT w ramach oceny skuteczności klinicznej, ale nie w ocenie bezpieczeństwa). Na tą populację składali się pacjenci otrzymujący

premedykację kortykosteroidami z wyboru lekarza (łącznie 114 chorych), wśród których znalazło się 7 chorych z pierwszej części badania oraz 107 stanowiących tzw. kluczową kohortę (ang. *pivotal cohort*), z wielkością próby zapewniającą wystarczającą moc statystyczną do oceny głównego punktu końcowego badania. W głównej analizie uwzględniono także kohortę z obowiązkową premedykacją deksametazonem (ang. *mandatory dexamethasone cohort*, n = 40), która miała na celu ocenę wpływu stałego stosowania tego glikokortykoidu na działania niepożądane, biorąc pod uwagę, że ma on najdłuższy okres półtrwania spośród glikokortykoidów stosowanych w premedykacji w całym badaniu.

Oprócz głównej analizy, w badaniu oceniono również osobno tzw. kohortę wspierającą (ang. *supporting cohort*, n = 101), w której oceniano czas trwania całkowitej odpowiedzi po leczeniu glofitamabem. Analizę wykonano u pacjentów spełniających te same kryteria włączenia i wykluczenia, co pacjenci w głównej analizie. Pacjenci ci byli leczeni dawkami glofitamabu wynoszącymi 10 mg lub wyższymi, ale niższymi niż dawka stosowana w części drugiej badania; tacy pacjenci mogli otrzymać stałe dawki glofitamabu wynoszące 10 mg, 16 mg lub 25 mg; pojedynczy krok zwiększania dawki wynosił 10 mg, a następnie 16 mg; lub stosowano dwa kroki wynoszące 2,5 mg i 10 mg, a następnie 16 mg. W tej kohorcie czas trwania leczenia wynosił od 8 do 12 cykli.

Głównym punktem końcowym była całkowita odpowiedź na leczenie, oceniana przez niezależną komisję. Pacjenci, u których nie wykonano oceny, lub u których odpowiedź nie wystąpiła, byli klasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi. Drugorzędne punkty końcowe skuteczności obejmowały całkowitą odpowiedź według oceny badacza, ogólną odpowiedź (całkowitą lub częściową odpowiedź), czas trwania odpowiedzi, czas trwania całkowitej odpowiedzi, czas do uzyskania pierwszej całkowitej odpowiedzi oraz czas do uzyskania pierwszej ogólnej odpowiedzi (wszystko oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i badacza), a także czas przeżycia bez progresji choroby i całkowite przeżycie.

Obliczono, że w kluczowej kohorcie należy uwzględnić przynajmniej 100 pacjentów, aby z mocą 92% wykryć wzrost od 20% do 35% w odsetku pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, przy poziomie istotności (dwustronnym)  $p = 0,05$ . Obserwowany odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią w populacji ITT (obejmującej wszystkich pacjentów włączonych) został porównany z wcześniej określoną wartością 20% (dla całkowitej odpowiedzi w kontroli historycznej), ustaloną na podstawie metaanalizy 19 badań. Wszyscy pacjenci z głównej analizy, którzy otrzymywali obinutuzumab lub glofitamab, zostali uwzględnieni w populacji oceny bezpieczeństwa. Do obliczenia przedziałów ufności na poziomie 95% dla odsetka pacjentów z odpowiedzią użyto metody Clopper-Pearsona. Krzywe Kaplana-Meiera zostały

obliczone dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia. Przedziały ufności nie były dostosowywane do wielokrotnych analiz i nie powinny być interpretowane jako testy hipotez.

Przeprowadzono określone wcześniej analizy w podgrupach dotyczące głównego punktu końcowego. Analizy skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji *intention-to-treat* (ITT), natomiast bezpieczeństwo u chorych otrzymujących przynajmniej jedną dawkę glofitamabu lub obinutuzumabu.

W publikacji *Dickinson 2022* przedstawiono wyniki analizy głównej o medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,6 miesiąca (zakres: 0,1-22,1) dla oceny odpowiedzi. Wyniki te dotyczą odcięcia danych z dnia 14 marca 2022 roku. Z kolei, analiza w kohorcie kluczowej została wykonana wcześniej, z datą odcięcia danych 14 września 2021 roku, w okresie obserwacji o medianie 9,0 (zakres: 0,1-16,0) miesięcy. W dodatkowej analizie prowadzonej w kohorcie wspierającej nie podano informacji o okresie obserwacji, w jakim analizowano tych pacjentów.

W wyniku przeglądu konferencji wybranych towarzystw naukowych, odnaleziono trzy doniesienia konferencyjne/plakaty, które prezentowały uaktualnione wyniki badania *Dickinson 2022*, z dalszych okresów odcięcia danych: w doniesieniu *Hutchings 2023* odcięcie danych przeprowadzono 10 października 2022 roku, w okresie obserwacji dotyczącym oceny odpowiedzi o medianie 18,3 miesięcy (zakres 0 – 30), medianie obserwacji w badaniu 20,1 miesięcy (zakres 0-32) oraz medianie obserwacji kohorty wspierającej 31 miesięcy (zakres: 1-49), w kolejnym (*Hutchings 2023a* – plakat konferencyjny) – 16 stycznia 2023 roku, mediana obserwacji odpowiedzi - 18,2 miesiąca (zakres 0-33), obserwacji w badaniu 21,2 miesiąca (0-34), obserwacji kohorty wspierającej 32 miesięcy (zakres: 0-49), natomiast w najnowszym doniesieniu, *Hutchings 2023b*, odcięcie danych nastąpiło 4 września 2023 roku, mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesięcy (zakres 0-39), mediana obserwacji w badaniu 32,1 miesiąca (zakres 0-43).

Od stycznia 2020 roku do września 2021 roku do badania włączono łącznie 155 pacjentów. Jedna osoba została włączona do badania przez pomyłkę (nie przeszła screeningu i nie otrzymała ocenianego leczenia). W rezultacie, 154 pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę dowolnego leczenia badanego (obinutuzumab lub glofitamab; populacja bezpieczeństwa). Szczegółowy przeływ pacjentów w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przeływ pacjentów w badaniu *Dickinson 2022*.

| Etap badania/oceniana kohorta | Przeływ pacjentów |
|-------------------------------|-------------------|
| Pacjenci włączeni do badania  | 155               |



| Etap badania/oceniana kohorta  | Przeptyw pacjentów  |
|--|---|
| Pacjenci uwzględnieni w ocenie po weryfikacji kryteriów włączenia                              | 154 (99,4%)   |
| <b>Główna analiza (main analysis)</b>  |   |
| Pacjenci otrzymujący premedykację kortykosteroidami z wyboru lekarza                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem: n = 114 (74,0%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kohorta kluczowa (<i>pivotal cohort</i>), n = 107</li> <li>• pacjenci przechodzący z pierwszej części badania: n = 7</li> </ul> </li> <li>▪ Planowe ukończenie leczenia: 31/114 (27,2%)</li> <li>▪ Przedwczesne zakończenie leczenia u 83/114 (72,8%), z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby: 50 (43,9%)</li> <li>• zgon 8 (7,0%)</li> <li>• zdarzenia niepożądane: 7 (6,1%)</li> <li>• decyzja lekarza: 6 (5,3%)</li> <li>• wycofanie zgody na udział w badaniu: 5 (4,4%)</li> <li>• inne: 6 (5,3%)</li> <li>• odstępowania od protokołu: 1 (0,9%)</li> </ul> </li> <li>▪ Pacjenci pozostający w obserwacji: 41/114 (36,0%)</li> <li>▪ Pacjenci którzy zakończyli badanie w jakimkolwiek czasie: 73/114 (64,0%)</li> <li>▪ Szczegóły przeptywu pacjentów w kohorcie kluczowej (n = 107<sup>^</sup>): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Planowe ukończenie leczenia: 27/107 (25,2%)</li> <li>• Przedwczesne zakończenie leczenia: 80/107 (74,8%), z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ progresja choroby: 49 (45,8%)</li> <li>○ zgon: 8 (7,5%)</li> <li>○ zdarzenia niepożądane: 6 (5,6%)</li> <li>○ decyzja lekarza: 6 (5,6%)</li> <li>○ wycofanie zgody na udział w badaniu: 5 (4,7%)</li> <li>○ inne: 6 (5,6%)</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci pozostający w obserwacji: 37/107 (34,6%)</li> <li>• Pacjenci którzy zakończyli badanie w jakimkolwiek czasie: 70/107 (65,4%)</li> </ul> </li> </ul> |
| Pacjenci otrzymujący premedykację deksametazonem (ang. <i>mandatory dexamethasone cohort</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem, n = 40 (26,0%)</li> <li>▪ Leczenie wciąż kontynuowane: 12/40 (30,0%)</li> <li>▪ Planowe ukończenie leczenia: 3/40 (7,5%)</li> <li>▪ Przedwczesne zakończenie leczenia: 25/40 (62,5%), z powodu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby: 13 (32,5%)</li> <li>• zgon: 2 (5,0%)</li> <li>• zdarzenia niepożądane: 4 (10,0%)</li> <li>• decyzja lekarza: 3 (7,5%)</li> <li>• inne: 3 (7,5%)</li> </ul> </li> <li>▪ Pacjenci pozostający w obserwacji: 26/40 (65,0%)</li> <li>▪ Pacjenci którzy zakończyli badanie w jakimkolwiek czasie: 14/40 (35,0%)</li> </ul>  |
| <b>Analiza w kohorcie wspierającej (ang. <i>supporting cohort</i>)</b>                         |   |
| Kohorta wspierająca  | ▪ Ogółem n = 101  |

| Etap badania/oceniana kohorta | Przeptyw pacjentów  |
|-------------------------------|---|
|                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autorzy publikacji nie przedstawili szczegółowego przepływu pacjentów w tym badaniu</li> </ul> |

<sup>^</sup> w populacji ITT wykluczony pacjent był uwzględniany w tej kohorcie, więc w analizach ITT populacja ta liczyła 108 chorych.

Jak wspomniano, w analizie głównej rozpatrywano włączenie 155 pacjentów (populacja ITT), ale ostatecznie uwzględniono 154 (99,4%) – jeden pacjent został włączony w wyniku błędu i w rzeczywistości nie spełniał przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia (był uwzględniany w analizach ITT, jednak nie uwzględniano go w analizach bezpieczeństwa). Na analizowaną populację składało się 114 (74,0%) chorych otrzymujących premedykację glikokortykosteroidem z wyboru lekarza, oraz 40 (26,0%) pacjentów otrzymujących premedykację deksametazonem (kohorta wyróżniona w celu oszacowania wpływu tego często stosowanego sterydu na bezpieczeństwo pacjentów poddawanych terapii glofitamabem). W obrębie 114 chorych otrzymujących premedykację dowolnym kortykosteroidem, leczenie zakończyło przedwcześnie 83 (72,8%) chorych, przy czym najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była progresja choroby (43,9%), a w dalszej kolejności zgon (7,0%) oraz zdarzenia niepożądane (6,1%). Z kolei, wśród 40 chorych otrzymujących premedykację wyłącznie deksametazonem, przedwczesne zakończenie leczenia nastąpiło u 25 (62,5%) chorych i również w tej grupie najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była progresja choroby (32,5%), a zaraz za nią zdarzenia niepożądane (10,0%) oraz decyzja lekarza i inne przyczyny (po 7,5%). Ogółem, na dzień odcięcia danych dla głównej analizy (14 marca 2022 roku) łącznie 34 pacjentów (22%) ukończyło planowany pełny cykl leczenia, 12 (8%) nadal otrzymywało terapię, a 108 (70%) zakończyło ją przedwcześnie. Główną przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była progresja choroby. Dwanaścioro pacjentów zakończyło leczenie, pozostając w pełnej remisji, według oceny niezależnego komitetu badawczego. Trzech z tych pacjentów zakończyło leczenie ze względu na progresję choroby w ocenie badacza. W przypadku pozostałych dziewięciu pacjentów zakończenie leczenia wynikało z decyzji lekarza (w 7 przypadkach), zdarzenia niepożądanego (u jednego pacjenta wystąpiła neutropenia 4. stopnia) lub z nieznanego powodu (u jednego pacjenta). Osiem z tych dziewięciu pacjentów otrzymało terapię konsolidacyjną: 7 przeszło przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych, a 1 pacjent otrzymał terapię komórkami CAR-T. Pacjent, który zakończył leczenie z powodu neutropenii, pozostawał w remisji na wizycie kontrolnej po 24 miesiącach.

W ramach populacji pacjentów otrzymujących premedykację dowolnym kortykosteroidem (n = 114), wyróżniono osobno kohortę określaną jako kluczowa (ang. *pivotal cohort*), której liczebność pozwoliła na ocenę założonego punktu końcowego z odpowiednią mocą statystyczną. Kohorta ta obejmowała 107 (108 w populacji ITT, gdzie uwzględniano omyłkowo włączonego pacjenta) pacjentów (pozostałych 7

chorych stanowili pacjenci przechodzący bezpośrednio z badania 1 fazy nad głofitamabem), i wśród tych pacjentów przedwczesne zakończenie leczenia nastąpiło u 80 (74,8%) chorych, najczęściej w wyniku progresji (45,8%), zgonu (7,5%) oraz zdarzeń niepożądanych (5,6%).

W badaniu obecna była również tzw. kohorta wspierająca (ang. *supporting cohort*), w której pacjenci otrzymywali niższą niż w podstawowej kohorcie badania dawkę leku i w której starano się ocenić czas trwania odpowiedzi na leczenie głofitamabem. Kohorta ta objęła 101 pacjentów, ale autorzy badania nie przedstawili szczegółowego przepływu pacjentów w tym badaniu.

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów uwzględnionych w badaniu *Dickinson 2022* przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast pod tabelą przedstawiono ogólne podsumowanie zastosowanych kryteriów.

Tabela 7. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Dickinson 2022*.

| Kryteria  | Opis   |
|-----------|--|
| Włączenia | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>): nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL nieokreślony (DLBCL NOS)/chłoniak z komórek B o wysokiej złośliwości (<i>high-grade</i>) (HGBCL)/pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL)/ DLBCL powstały po transformacji chłoniaka grudkowego (trFL)</li> <li>▪ Nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na leczenie co najmniej dwiema liniami terapii (w tym stosowanie antracykliny w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia oraz stosowanie leczenia celowanego anty-CD20 w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia)</li> <li>▪ Choroba mierzalna definiowana jako <math>\geq 1</math> zmiana węzłowa mierzalna w <math>\geq 2</math> wymiarach (najdłuższy wymiar <math>&gt;1,5</math> cm) lub <math>\geq 1</math> pozawęzłowa zmiana mierzalna w <math>\geq 2</math> wymiarach (najdłuższy wymiar <math>&gt;1,0</math> cm)</li> <li>▪ Stan sprawności wg ECOG 0-1</li> <li>▪ Spodziewana długość życia <math>&gt;12</math> tygodni (wg badacza)</li> <li>▪ Wymagano, aby wszystkie zdarzenia niepożądane wywołane wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym zmniejszyły nasilenie do <math>\leq 1</math> stopnia</li> <li>▪ Prawidłowa czynność wątroby: bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, dopuszczano udział pacjentów z rozpoznaniem w przeszłości zespołem Gilberta oraz pacjentów, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszy podwyższenie bilirubiny pośredniej; ALT/AST <math>\leq 3 \times</math> GGN.</li> <li>▪ Prawidłowa czynność krwiotwórcza: ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, PLT <math>\geq 75000/\mu l</math> (oraz brak transfuzji płytek krwi w ciągu 14 dni przed premedykacją obintuzumabem), stężenie Hb <math>\geq 10,0</math> g/dl (oraz brak transfuzji w ciągu 21 dni przed premedykacją obintuzumabem)</li> <li>▪ Prawidłowa czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub eGFR oszacowane wg wzoru Cockrofta-Gaulta <math>\geq 50</math> ml/min (u pacjentów, u których, wg badacza, stężenie kreatyniny w surowicy nie odzwierciedla czynności nerek)</li> <li>▪ Ujemny wynik testu ciążowego w ciągu 7 dni przed leczeniem (dotyczy kobiet, które mogą zająć w ciążę)</li> <li>▪ Ujemny wynik testu serologicznego lub PCR na obecność ostrego lub przewlekłego zakażenia wirusem HBV, HCV i HIV</li> </ul> |

| Kryteria    | Opis   |
|-------------|--|
| Wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abstynencja seksualna lub stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji (odsetek niepowodzeń &lt;1% rocznie), u mężczyzn: od skryningu do 3 miesięcy po premedykacji obintuzumabem lub do 2 miesięcy po ostatniej dawce głofitamabu, którekolwiek jest dłuższe; u kobiet: od skryningu do 18 miesięcy po premedykacji obintuzumabem lub do 2 miesięcy po ostatniej dawce głofitamabu, którekolwiek jest dłuższe</li> <li>▪ Rozpoznana przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak Burkitta lub chłoniak limfoblastyczny</li> <li>▪ Zespół aktywacji makrofagów lub limfohistocytoza hemofagocytarna w historii</li> <li>▪ Aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, mykobakterioza lub inne (z wyjątkiem grzybicy paznokci) w momencie rozpoczęcia badania lub poważna infekcja wymagająca stosowania dożylnych antybiotyków lub hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed leczeniem</li> <li>▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania</li> <li>▪ Wcześniejsza immunoterapia, w tym m.in. stosowanie radioimmunokoniugatów, koniugatów przeciwciał z lekami, cytokin i przeciwciał monoklonalnych (np. anty-CTLA4, anty-PD1, anty-PDL1) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania (którekolwiek jest krótsze) przed premedykacją obintuzumabem</li> <li>▪ W przeszłości leczenie następujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem immunoterapeutyków: AEs <math>\geq 3</math> stopnia (z wyjątkiem endokrynopatii 3 stopnia leczonych za pomocą zastępczej terapii hormonalnej), AEs 1 lub 2 stopnia, które nie ustąpiły przed rozpoczęciem badania pomimo zakończenia leczenia</li> <li>▪ Udokumentowana oporność na schematy leczenia obejmujące monoterapię obintuzumabem</li> <li>▪ Standardowa radioterapia, leczenie dowolnym chemioterapeutykami lub leczenie innym lekiem przeciwnowotworowym ocenianym w badaniach (brak wskazania zaakceptowanego przez organ rejestracyjny), w tym terapia CAR-T w ciągu 4 tygodni przed premedykacją obintuzumabem</li> <li>▪ Wcześniejsze przeszczepienie narządu litego</li> <li>▪ Wcześniejsza allotransplantacja komórek macierzystych</li> <li>▪ Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu 100 dni przed premedykacją obintuzumabem</li> <li>▪ Choroba autoimmunologiczna w historii, w tym m.in. zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne jelit, zakrzepica naczyniowa związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera), zespół Sjögrena, zespół Guillain-Barré, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń, kłębuszkowe zapalenie nerek</li> <li>▪ Poważna reakcja alergiczna lub reakcja anafilaktyczna na terapię przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w historii</li> <li>▪ Potwierdzona postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia w historii</li> <li>▪ Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego obecnie lub w przeszłości</li> <li>▪ Choroba OUN obecnie lub w historii: udar mózgu, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna</li> <li>▪ Istotne, niekontrolowane choroby współistniejące, które mogą mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników, w tym cukrzyca, istotne choroby płuc w historii (skurcz oskrzeli, obturacyjna choroba płuc), choroba autoimmunologiczna</li> <li>▪ Poważna operacja lub uraz w ciągu &lt;28 dni przed premedykacją obintuzumabem lub spodziewana konieczność poważnej operacji podczas badania</li> <li>▪ Inny inwazyjny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 2 lat (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub nowotworów o niskim ryzyku nawrotu wg badacza)</li> <li>▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa np. choroba serca z objawami o nasileniu III lub IV klasy czynnościowej wg NYHA, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilna arytmia, niestabilna dławica piersiowa</li> <li>▪ Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed premedykacją obintuzumabem lub spodziewana konieczność szczepienia taką szczepionką podczas badania</li> <li>▪ Systemowe leczenie immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni przed premedykacją obintuzumabem, w tym m.in. cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, leczenie anty-TNF (dozwolone jest leczenie kortykosteroidami w dawce <math>\leq 25</math> mg/dziennie lub równoważnej)</li> <li>▪ Stosowanie leków/narkotyków lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem, wg badacza</li> </ul> |

**Kryteria włączenia.** Badanie obejmowało osoby dorosłe, w wieku 18 lat i starsze, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), nieokreślonym lub innymi jego postaciami. W badaniu mogły uczestniczyć osoby, u których wystąpił nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na co najmniej dwie różne linie terapii systemowej, w tym antracyklinę i terapię celowaną anty-CD20. Pacjenci musieli wykazywać wyjściowo mierzalną chorobę, a ich stan sprawności według ECOG musiał być oceniony jako bardzo dobry lub dobry (0-1). Przewidywana dalsza długość życia pacjentów powinna wynosić co najmniej 12 tygodni według oceny badacza. Ważne było, aby pacjenci mieli odpowiednią (prawidłową) czynność wątroby, układu krwiotwórczego i nerek. Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego, a wszyscy pacjenci musieli uzyskać ujemny wynik testu na obecność wirusów HBV, HCV i HIV. Dodatkowo, stosowanie antykoncepcji lub abstynencja seksualna były wymagane w określonych okresach w zależności od płci pacjenta.

**Kryteria wykluczenia.** Do badania nie byli dopuszczani pacjenci z innymi rodzajami chłoniaków lub chorobami hematologicznymi, takimi jak przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak Burkitta lub chłoniak limfoblastyczny. Osoby z aktywnymi infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi, grzybiczymi, pasożytniczymi lub innymi (z wyjątkiem grzybicy paznokci), a także te, które wymagały stosowania dożylnych antybiotyków lub były hospitalizowane z powodu poważnych infekcji w ciągu ostatnich 4 tygodni, nie były włączane. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz osoby, które planowały ciążę w trakcie badania, również nie były kwalifikowane do udziału w badaniu. Osoby, które otrzymywały w niedawnym okresie immunoterapię lub miały wcześniejsze reakcje niepożądane na nią, nie były dopuszczone do badania. Pacjenci z historią inwazyjnych nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 2 lat (z wyjątkiem pewnych wyjątków), istotnymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub innymi schorzeniami, które mogły wpłynąć na przestrzeganie protokołu badania, również byli wykluczeni. Stosowanie leków/narkotyków lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem również było przeszkodą w kwalifikacji do badania.

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Informacje odnośnie charakterystyk wyjściowych pacjentów, uwzględnionych w badaniu, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *Dickinson 2022*.

| Charakterystyka               | GLO<br>N = 154 |
|-------------------------------|----------------|
| Wiek, mediana (zakres) [lata] | 66 (21; 90)    |

| Charakterystyka   | GLO<br>N = 154   |
|---|------------------|
| Odsetek mężczyzn, n/N (%)                                     | 100/154 (64,9%)  |
| Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)                | 3 (2; 7)         |
| Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych, n/N (%) | 28/154 (18,2%)   |
| <b>Stopień sprawności ECOG</b>                                |                  |
| 0, n/N (%)  | 69/154 (44,8%)   |
| 1, n/N (%)  | 84/154 (54,5%)   |
| <b>Stopień wg kryteriów Ann-Arbor</b>                         |                  |
| I, n/N (%)  | 20/154 (13,0%)   |
| II, n/N (%)   | 25/154 (16,2%)   |
| III, n/N (%)  | 31/154 (20,1%)   |
| IV, n/N (%)   | 85/154 (55,2%)   |
| Brak danych, n/N (%)  | 3/154 (1,9%)     |
| <b>Podtyp chłoniaka</b>                                       |                  |
| DLBCL, n/N (%)  | 110/154 (71,4%)  |
| Transformowany chłoniak grudkowy, n/N (%)                     | 27/154 (17,5%)   |
| Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, n/N (%)   | 11/154 (7,1%)    |
| Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, n/N (%)    | 6/154 (3,9%)     |
| <b>Rozległość choroby (wyjściowo)</b>                         |                  |
| >6 cm, n/N (%)  | 64/154 (41,6%)   |
| >10 cm, n/N (%)   | 18/154 (11,7%)   |
| <b>Liczba wcześniejszych terapii</b>                          |                  |
| 2, n/N (%)  | 62/154 (40,3%)   |
| 3 lub więcej, n/N (%)   | 92/154 (59,7%)   |
| <b>Wcześniejsze leczenie chłoniaka</b>                        |                  |
| Przeciwciała anti-CD20, n/N (%)                               | 154/154 (100,0%) |
| Antracykliny, n/N (%)   | 149/154 (96,8%)  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Charakterystyka   | GLO<br>N = 154  |
|---|-----------------|
| CAR-T, n/N (%)  | 51/154 (33,1%)  |
| Status nawrotu lub oporności                              |                 |
| Oporność na którąkolwiek wcześniejszą terapię, n/N (%)    | 139/154 (90,3%) |
| Oporność na ostatnią stosowaną terapię, n/N (%)           | 132/154 (85,7%) |
| Oporność pierwotna ( <i>primary refractory</i> ), n/N (%) | 90/154 (58,4%)  |
| Oporność na każdą wcześniejszą terapię anti-CD20, n/N (%) | 128/154 (83,1%) |
| Oporność na wcześniejszą terapię CAR-T, n/N (%)           | 46/154 (29,9%)  |

Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 66 lat (zakres: 21 do 90 lat) i większość uczestników stanowili mężczyźni, których udział wyniósł 64,9%. Większość pacjentów otrzymała 3 lub więcej wcześniejszych terapii (59,7%), przy zakresie od 2 do 7 linii, przy czym wszyscy pacjenci byli leczeni przeciwciałami anti-CD20 (100%), antracyklinami (96,8%) i część z nich otrzymała wcześniejsze leczenie CAR-T (33,1%). Około 18,2% pacjentów miało wcześniejsze przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych. Jeśli chodzi o sprawność pacjentów, 44,8% wykazywało ECOG 0, a 54,5% ECOG 1. Podział wg kryteriów Ann Arbor pokazał, że 55,2% pacjentów miało zaawansowaną chorobę (stopień IV), a 13,0% miało chorobę w stopniu I.

U znacznej większości pacjentów, rozpoznano nieokreśloną postać DLBCL (71,4%), ale w badaniu uczestniczyli także pacjenci z innymi postaciami, takimi jak transformowany chłoniak pęcherzykowy (17,5%), chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (7,1%) i pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (3,9%). Jeśli chodzi o rozległość choroby, 41,6% pacjentów miało guzy większe niż 6 cm, a 11,7% miało guzy większe niż 10 cm. 90,3% pacjentów wykazywało oporność na każdą wcześniejszą terapię, a 85,7% miało oporność na ostatnią stosowaną terapię. Oporność na wcześniejsze terapie anti-CD20 i wcześniejsze terapie CAR-T były również powszechne, wynosząc odpowiednio 83,1% i 29,9%.

### 5.2.3 Zgodność populacji badania z wnioskowanym programem lekowym – ocena wiarygodności zewnętrznej

Porównując kryteria włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do odnalezionego badania klinicznego *Dickinson 2022* w zakresie terapii glofitamabem, stwierdzono dużą zgodność obu populacji (z wyjątkiem ECOG), więc pacjenci uwzględnieni w próbie klinicznej mogą być reprezentatywną grupą dla populacji potencjalnie włączanej do programu lekowego.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu klinicznym uwzględniono dorosłych chorych niezależnie od płci, z rozpoznaniem, potwierdzonym histologicznie, opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL). W obu przypadkach, pacjenci kwalifikowani do leczenia glofitamabem musieli otrzymywać wcześniej przynajmniej 2 linie wcześniejszej terapii układowej w leczeniu chłoniaka. Zarówno w badaniu, jak i w programie lekowym wymagano odpowiedniej czynności narządów, braku istotnych współistniejących schorzeń, oraz nadwrażliwości na stosowany lek lub jego składniki.

Szczegółowe porównanie kryteriów włączenia oraz planowanej interwencji w badaniu klinicznym oraz programie lekowym podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 9. Ocena wiarygodności zewnętrznej – porównanie populacji kwalifikowanej do proponowanego programu lekowego oraz do odnalezionej badania klinicznego dla glofitamabu *Dickinson 2022*.

| Kryterium          | Proponowany program lekowy  | Badanie <i>Dickinson 2022</i>  | Ocena zgodności  |
|--------------------|---|--|--|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);</li> <li>▪ wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>▪ stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>▪ nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</li> <li>▪ zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego;</li> <li>▪ brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>▪ brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>▪ nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>▪ nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>▪ adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>▪ wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>▪ zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Stan sprawności wg ECOG 0-1</li> <li>▪ Rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>): nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL nieokreślony (DLBCL NOS)/chłoniak z komórek B o wysokiej złośliwości (<i>high-grade</i>) (HGBCL)/pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL)/ DLBCL powstały po transformacji chłoniaka grudkowego (trFL)</li> <li>▪ Nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na leczenie co najmniej dwiema liniami terapii (w tym stosowanie antracykliny w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia oraz stosowanie leczenia celowanego anty-CD20 w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia)</li> <li>▪ Choroba mierzalna definiowana jako <math>\geq 1</math> zmiana węzłowa mierzalna w <math>\geq 2</math> wymiarach (najdłuższy wymiar <math>&gt;1,5</math> cm) lub <math>\geq 1</math> pozawęzłowa zmiana mierzalna w <math>\geq 2</math> wymiarach (najdłuższy wymiar <math>&gt;1,0</math> cm)</li> <li>▪ Spodziewana długość życia <math>&gt;12</math> tygodni (wg badania)</li> <li>▪ Wymagano, aby wszystkie zdarzenia niepożądane wywołane wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym zmniejszyły nasilenie do <math>\leq 1</math> stopnia</li> <li>▪ Prawidłowa czynność wątroby: bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, dopuszczano udział pacjentów z rozpoznaniem w przeszłości zespołem Gilberta oraz pacjentów, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszy podwyższenie bilirubiny pośredniej; ALT/AST <math>\leq 3 \times</math> GGN.</li> </ul> | <p><b>KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zarówno w programie, jak i w badaniu klinicznym do leczenia glofitamabem uwzględniono dorosłych pacjentów z potwierdzonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)</li> <li>▪ W obu przypadkach pacjenci musieli wykazywać nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie i musieli otrzymywać wcześniej przynajmniej 2 terapie układowe w leczeniu DLBCL</li> <li>▪ Zarówno w badaniu, jak i w programie lekowym wymagano odpowiedniej czynności narządów, braku istotnych współistniejących schorzeń, oraz nadwrażliwości na stosowany lek lub jego składniki</li> <li>▪ W programie lekowym zdefiniowano nieco szerszy zakres dopuszczalnego stanu sprawności – uwzględniono pacjentów ze stopniem sprawności 0-2, podczas gdy w badaniu klinicznym włączono pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1, niemniej pacjenci z ECOG 2 byli uwzględnieni w innych badaniach dla glofitamabu (np. <i>Birtas Atesoglu 2023</i>, gdzie włączano nawet chorych z ECOG 3, autorzy przeprowadzili ocenę wpływu ECOG na wyniki, obserwując ich istotne pogorszenie od ECOG 3).</li> </ul> |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Kryterium                               | Proponowany program lekowy  | Badanie <i>Dickinson 2022</i>   | Ocena zgodności   |
|---|---|---|---|
|   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prawidłowa czynność krwiotwórcza: ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, PLT <math>\geq 75000/\mu l</math> (oraz brak transfuzji płytek krwi w ciągu 14 dni przed premedykacją obintuzumabem), stężenie Hb <math>\geq 10,0</math> g/dl (oraz brak transfuzji w ciągu 21 dni przed premedykacją obintuzumabem)</li> <li>▪ Prawidłowa czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub eGFR oszacowane wg wzoru Cockrofta-Gaulta <math>\geq 50</math> ml/min (u pacjentów, u których, wg badacza, stężenie kreatyniny w surowicy nie odzwierciedla czynności nerek)</li> <li>▪ Ujemny wynik testu ciążyowego w ciągu 7 dni przed leczeniem (dotyczy kobiet, które mogą zajść w ciążę)</li> <li>▪ Ujemny wynik testu serologicznego lub PCR na obecność ostrego lub przewlekłego zakażenia wirusem HBV, HCV i HIV</li> <li>▪ Abstynencja seksualna lub stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji (odsetek niepowodzeń <math>&lt; 1\%</math> rocznie), u mężczyzn: od skryningu do 3 miesięcy po premedykacji obintuzumabem lub do 2 miesięcy po ostatniej dawce glofitamabu, którekolwiek jest dłuższe; u kobiet: od skryningu do 18 miesięcy po premedykacji obintuzumabem lub do 2 miesięcy po ostatniej dawce glofitamabu, którekolwiek jest dłuższe</li> <li>▪ Brak istotnych schorzeń współistniejących oraz adekwatna czynność narządów (definiowane w kontekście kryteriów wykluczenia)</li> </ul> |   |
| Schemat leczenia i czas trwania terapii | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</li> <li>▪ Cykl 1:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. prowadzone jest zgodnie z zapisami w aktualnej</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obintuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką glofitamabu</li> <li>▪ glofitamab podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1,</li> </ul>  | <p><b>KRYTERIA ZGODNE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zarówno w badaniu, jak i w proponowanym programie lekowym zastosowano ten sam schemat podawania leku, zgodny z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego</li> </ul> |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Kryterium | Proponowany program lekowy   | Badanie <i>Dickinson 2022</i>  | Ocena zgodności |
|-----------|--|--|-----------------|
|           | <p>Charakterystyce Produktu Leczniczego dla glofitamabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glofitamab podawany jest dożylnie w dawce:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2,5 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie</li> <li>○ w dawce 10 mg w dniu 15. cyklu 1</li> </ul> </li> <li>▪ Cykle 2 do 12:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glofitamab od 2. cyklu podawany jest dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu.</li> </ul> </li> <li>▪ Glofitamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.</li> <li>▪ Czas leczenia: maksymalnie 12 (21-dniowych). Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia</li> </ul> | <p>a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie prowadzono przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych</li> <li>▪ w badaniu stosowano premedykację w celu łagodzenia objawów zespołu uwalniania cytokin, dopuszczano również dodatkowe leczenie objawowe zdarzeń niepożądanych</li> </ul> |                 |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

W programie lekowym zdefiniowano nieco szerszy zakres dopuszczalnego stanu sprawności pacjentów – uwzględniono pacjentów ze stopniem sprawności 0-2, podczas gdy w badaniu klinicznym włączono pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1. Brak pacjentów w stopniu sprawności 2 w badaniu klinicznym może ograniczać odniesienie jego wyników do pełnej populacji programu lekowego. Niemniej jednak, oceniane w ramach niniejszej analizy badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniały pacjentów z wyższym wynikiem ECOG, a wyniki oceny glofitamabu w tych próbach nie odbiegały od wyników badania *Dickinson 2022*, co wskazuje na podobną skuteczność leczenia niezależnie od stopnia sprawności pacjenta. W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* włączano nawet chorych z ECOG 3, autorzy przeprowadzili ocenę wpływu ECOG na wyniki, obserwując ich istotne pogorszenie dopiero od ECOG 3

W badaniu klinicznym wprowadzono również kryteria nieobecne w programie lekowym – wymagano dalszego przewidywanego życia pacjentów wynoszącego przynajmniej 12 tygodni, a także obecności choroby mierzalnej. Kryteria te były konieczne w ramach badania klinicznego, gdyż gwarantowały udział pacjentów, u których da się wiarygodnie ocenić wpływ leku na przeżycie całkowite, oraz określić odpowiedź na prowadzone leczenie.

Zarówno w badaniu, jak i w proponowanym programie lekowym zastosowano ten sam schemat podawania leku, zgodny z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego, więc w zakresie stosowanej interwencji obie populacje będą zgodne, a więc badanie ocenia interwencję stosowaną w taki sam sposób, jak w programie lekowym.

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

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjenci otrzymali obinutuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką glofitamabu (celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin). Następnie glofitamab (GLO) podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1, a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni). Pacjenci byli hospitalizowani w celu podania pierwszej dawki glofitamabu; kolejne dawki były podawane w warunkach ambulatoryjnych, chyba że po pierwszej dawce zgłoszono zespół uwalniania cytokin o stopniu 2 lub wyższym. Pacjenci byli leczeni przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych. Dozwolono stosowanie leków

przeciwbólowych podawanych w celu zmniejszenia reakcji infuzyjnych i zespołu uwalniania cytokin związanego z leczeniem oraz inne leczenie objawowe zdarzeń występujących w czasie infuzji leku, a także stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu czy profilaktyki przeciw zakażeniom (wirusowym, bakteryjnym lub grzybiczym). Procedury stosowane w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu *Dickinson 2022*.

| Oceniany parametr   | Opis   |
|---------------------|--|
| Oceniane leczenie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką glofitamabu</li> <li>▪ glofitamab podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1, a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni)</li> <li>▪ leczenie prowadzono przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych</li> </ul>   |
| Leczenie dodatkowe  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dozwolono stosowanie leków przeciwbólowych podawanych w celu zmniejszenia reakcji infuzyjnych i zespołu uwalniania cytokin związanego z leczeniem</li> <li>▪ pacjenci stosujący doustne leki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą lub inne leczenie podtrzymujące powinni kontynuować ich stosowanie;</li> <li>▪ dozwolono stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostowych, w tym erytropoetyny, filgrastymu, pegfilgrastymu, GM-CSF, sargramostymu, trombopoetyny (oprelvekin, eltrombopag), stosowanie profilaktyki przeciw zakażeniom grzybiczym, wirusowym, bakteryjnym, inwazyjnej pneumocystozie zgodnie z obowiązującą praktyką</li> <li>▪ dozwolone było leczenie objawowe zdarzeń występujących podczas infuzji obinutuzumabu lub glofitamabu oraz leczenie ciężkiego zespołu uwalniania cytokin (CRS) lub zespołu hemofagocytowego (HLH) zgodnie z obowiązującą praktyką lub z rekomendacjami przedstawionymi w protokole badania, dozwolone było stosowanie substratów cytochromu CYP450 o wąskim oknie terapeutycznym, ale ci pacjenci wymagali ścisłego monitorowania.</li> </ul> |
| Leczenie zabronione | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podczas badania do 30 dni po ostatniej dawce GLO niedozwolone było stosowanie: leków niezarejestrowanych, ocenianych w badaniach, leków biologicznych (np. bewacyzumab, erlotynib), immunoterapii lub radioimmunoterpii, radioterapii (z wyjątkiem radioterapii paliatywnej na ograniczone pole, stosowanej z powodu bólu kości lub zmian w tkankach miękkich), chemioterapii, hormonoterapii (z wyjątkiem leków antykoncepcyjnych, HTZ, octanu megestrolu), przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów wziewnych, miejscowych, ogólnoustrojowych (z wyjątkiem stosowania GKS w celu opanowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem), szczepionki nieprzeciwnowotworowe, żywe szczepionki przeciwwirusowe.</li> <li>▪ pacjenci wymagający stosowania wyżej wymienionych leków musieli zakończyć leczenie GLO.</li> </ul>  |
| Premedykacja        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ premedykacja paracetamolem (500-1000 mg) p.o. oraz lekiem antyhistaminowym (np. difenhydramina 50-100 mg) <math>\geq 30</math> minut przed rozpoczęciem infuzji leku ocenianego w badaniu (z wyjątkiem pacjentów, u których występują przeciwwskazania do takiego leczenia).</li> <li>▪ Premedykacja glikokortykosteroidami (80 mg metyloprednizolonu i.v. lub równoważna dawka prednizonu [100 mg] lub prednizonu [100 mg] lub deksametazonu i.v. [20 mg]) <math>\geq 60</math> minut przed podaniem OBI lub GLO.</li> <li>▪ Premedykacja GKS w późniejszych cyklach leczenia będzie stosowana opcjonalnie, w zależności od oceny badacza (możliwe odstąpienie od stosowania GKS u pacjentów, którzy dobrze tolerowali zwiększanie dawki GLO w początkowych cyklach leczenia oraz <math>\geq 2</math> dawki docelowe – brak odnotowanych przypadków CRS, jeśli wystąpiły</li> </ul>  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Oceniany parametr | Opis  |
|-------------------|---|
|                   | <p>przypadki CRS podczas infuzji, należy kontynuować premedykację GKS przy stosowaniu kolejnych dawek, do ustąpienia CRS). Nie należy stosować hydrokortyzonu w ramach premedykacji GKS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W obrębie analizy głównej wyróżniono kohortę (n = 40), w której wszyscy pacjenci stosowali deksametazon, a inne GKS nie były dozwolone, tzw. kohorta obowiązkowej premedykacji deksametazonem (ang. <i>mandatory dexamethasone cohort</i>); pozostali pacjenci otrzymywali GKS z wyboru lekarza</li> <li>▪ Dodatkowo u pacjentów o zwiększonym ryzyku rozwoju zespołu lizy guza (np. z powodu choroby masywnej lub upośledzenia czynności nerek, np. eGFR &lt;70 ml.min) przed podaniem GLO lub OBI należy stosować premedykację: allopuryinol lub rasburykaza oraz odpowiednie nawodnienie.</li> </ul> |

W badaniu stosowano premedykację, w celu łagodzenia objawów towarzyszących procedurze wlewu leku. Głównie premedykacja oparta była na stosowaniu glikokortykosteroidów, które u większości pacjentów stosowano z wyboru lekarza – w badaniu obecna była także kohorta 40 chorych, u których premedykacja glikokortykosteroidami została celowo ustalona na deksametazon, co miało służyć dodatkowej ocenie wpływu stosowanie tego konkretnego glikokortykosteroidu na bezpieczeństwo stosowania glofitamabu.

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy (14 marca 2022 roku), mediana czasu leczenia glofitamabem wynosiła 79 dni (zakres: 1-326). Mediana otrzymanej liczby cykli leczenia wyniosła 5 (zakres: 1-13), natomiast mediana ta wśród chorych z całkowitą odpowiedzią wyniosła 12 cykli. Wszyscy pacjenci mieli przynajmniej 90% intensywność dawkowania.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *Dickinson 2022* pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena częstości całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie centralnej. Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano częstość ogólnej odpowiedzi na leczenie, w ocenie centralnej i ocenie badacza, a także czas trwania odpowiedzi i czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi. Ponadto oceniano przeżycie całkowitego oraz przeżycie wolnego od progresji choroby.

Ocena guza za pomocą tomografii komputerowej (CT) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT) była przeprowadzana na etapie skryningu, po cyklach 2, 5 i 8, po zakończeniu leczenia oraz co 6 miesięcy, do wystąpienia progresji choroby. Odpowiedzi oceniano na podstawie skanów PET-CT, ocena była wykonywana przez badaczy, a także przez niezależną komisję. Odpowiedź analizowano korzystając z kryteriów odpowiedzi Lugano (*Cheson 2014*).

Skuteczność kliniczną analizowano zgodnie z podejściem ITT w ramach analizy głównej (*main analysis*) (n = 155) oraz osobnej analizy w ramach kohorty kluczowej (*pivotal cohort*) (n = 108). Również, dodatkowa analiza (ocena czasu trwania całkowitej odpowiedzi) w kohorcie wspierającej (ang. *supporting cohort*) była prowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy stanowili tę kohortę (n = 101).

W publikacji *Dickinson 2022* przedstawiono wyniki analizy głównej o medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,6 miesiąca (zakres: 0,1-22,1) dla oceny odpowiedzi. Wyniki te dotyczą odcięcia danych z dnia 14 marca 2022 roku. Z kolei, analiza w kohorcie kluczowej została wykonana wcześniej, z datą odcięcia danych 14 września 2021 roku, w okresie obserwacji o medianie 9,0 (zakres: 0,1-16,0) miesięcy. W dodatkowej analizie prowadzonej w kohorcie wspierającej nie podano informacji o okresie obserwacji, w jakim analizowano tych pacjentów.

W wyniku przeglądu konferencji wybranych towarzystw naukowych, odnaleziono trzy doniesienia konferencyjne/plakaty, które prezentowały uaktualnione wyniki badania *Dickinson 2022*, z dalszych okresów odcięcia danych: w doniesieniu *Hutchings 2023* odcięcie danych przeprowadzono 10 października 2022 roku, w okresie obserwacji dotyczącym oceny odpowiedzi o medianie 18,3 miesięcy (zakres 0 – 30), medianie obserwacji w badaniu 20,1 miesięcy (zakres 0-32) oraz medianie obserwacji kohorty wspierającej 31 miesięcy (zakres: 1-49), w kolejnym (*Hutchings 2023a* – plakat konferencyjny) – 16 stycznia 2023 roku, mediana obserwacji odpowiedzi - 18,2 miesiąca (zakres 0-33), obserwacji w badaniu 21,2 miesiąca (0-34), obserwacji kohorty wspierającej 32 miesięcy (zakres: 0-49), natomiast w najnowszym doniesieniu, *Hutchings 2023b*, odcięcie danych nastąpiło 4 września 2023 roku, mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesięcy (zakres 0-39), mediana obserwacji w badania 32,1 miesiąca (zakres 0-43).

Medianę czasu trwania całkowitej odpowiedzi i medianę czasu do pierwszej całkowitej odpowiedzi oceniano tylko wśród pacjentów z pełną odpowiedzią. Medianę czasu trwania ogólnej odpowiedzi oceniano tylko wśród pacjentów, u których wystąpiła pełna lub częściowa odpowiedź.

#### 5.4.1 Analiza główna (*main analysis*)

Wyniki oceny skuteczności klinicznej glofitamabu w ramach głównej analizy (*main analysis*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki oceny skuteczności głołifitamabu w badaniu *Dickinson 2022*; analiza główna (*main analysis*).

| Oceniany punkt końcowy   | Analiza główna ( <i>main analysis</i> ), populacja ITT, N=155 |                                     |
|--|---|-------------------------------------|
|  | ocena centralna   | ocena badacza                       |
| <b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>  |   |                                     |
| Liczba chorych z CR, n (%), (95% CI)   | 61 (39%),<br>(95% CI: 32; 48)                                 | 58 (37%),<br>(95% CI: 30; 46)       |
| Czas trwania CR <sup>1</sup> ,<br>mediana (95% CI) [mies.]   | NO (16,8; NO)<br>dla N=61                                     | 19,8 (18,2; NO)<br>dla N=58         |
| Czas do uzyskania CR <sup>1</sup> ,<br>mediana (zakres) [dni]  | 42 (31-308)<br>dla N=61                                       | 43 (31-274)<br>dla N=58             |
| 12-miesięczne prawdopodobieństwo<br>utrzymania CR <sup>1</sup> (95% CI) [%]                          | 78%<br>(95% CI: 64; 91)<br>dla N=61                           | 72%<br>(95% CI: 59; 86)<br>dla N=58 |
| <b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>  |   |                                     |
| Liczba chorych z ORR (CR lub PR), n (%)<br>(95% CI)  | 80 (52%)<br>(95% CI: 43; 60)                                  | 89 (57%)<br>(95% CI: 49; 65)        |
| Czas trwania ogólnej odpowiedzi na le-<br>czenie (CR, PR) <sup>2</sup> , mediana (95% CI)<br>[mies.] | 18,4 (13,7; NO)<br>dla N=80                                   | 10,4 (6,8; NO)<br>dla N=89          |
| 12- miesięczne prawdopodobieństwo<br>utrzymania ORR (CR, PR) <sup>2</sup> (95% CI) [%]               | 64%<br>(95% CI: 51;76)<br>dla N=80                            | 49%<br>(95% CI: 37–61)<br>dla N=89  |
| <b>Czas do progresji choroby (PFS)</b>   |   |                                     |
| Czas do progresji choroby (PFS), mediana<br>(95% CI) [mies.]   | 4,9 (3,4; 8,1)  | 3,8 (3,3; 5,4)                      |
| 6-miesięczne PFS (95% CI) [%]  | 46%<br>(95% CI: 37; 54)                                       | -                                   |
| 12-miesięczne PFS (95% CI) [%]   | 37%<br>(95% CI: 29; 46) <sup>3</sup>                          | 30%<br>(95% CI: 22; 38)             |
| <b>Przeżycie całkowite (OS)</b>  |   |                                     |
| Przeżycie całkowite (OS), mediana (95%<br>CI) [mies.]  | 11,5 (7,9; 15,7)  |                                     |
| 12-miesięczne OS (95% CI) [%]  | 50%<br>(95% CI: 41; 58)                                       |                                     |

1 medianę czasu trwania odpowiedzi całkowitej (CR) oraz medianę czasu do odpowiedzi całkowitej (CR) oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli CR;

2 medianę czasu trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR);

3 dane z wykresu, w tekście publikacji podano następujące dane: 37% (95% CI: 28; 46).

W analizie głównej (*main analysis*), która obejmowała 155 pacjentów, mediana okresu obserwacji dla **oceny odpowiedzi** wyniosła 12,6 miesięcy (zakres: 0,1-22,1) w badaniu *Dickinson 2022*. W ocenie centralnej (niezależnej) 39% (95% CI: 32%; 48%) pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (CR). Ponadto, 52% (95% CI: 43%; 60%) pacjentów osiągnęło ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), na którą składa się



zarówno CR, jak i częściowa odpowiedź (PR). Zgodność między wynikami oceny niezależnej a oceny badacza wyniosła 93% dla CR i 86% dla ogólnej odpowiedzi – w ocenie lokalnej CR uzyskało 37% (95% CI: 30%; 46%) pacjentów, a ORR 57% (95% CI: 49%; 65%) chorych.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi całkowitej wynosiła 42 dni (95% CI: 42; 44) według oceny centralnej, co korelowało z pierwszą zaplanowaną oceną odpowiedzi (po około 1,4 miesiącach). Między dniem 1 cyklu 3 a dniem 1 cyklu 6, 6 pacjentów z częściową odpowiedzią uzyskało odpowiedź całkowitą, co może sugerować dalsze korzyści terapeutyczne ze stosowania glofitamabu. Natomiast u 8 pacjentów początkowo uzyskujących ORR stwierdzono w późniejszym okresie progresję choroby.

W momencie odcięcia danych 66% chorych z ORR (53 z 80 pacjentów) i 80% chorych z CR (49 z 61 pacjentów) pozostawało w badaniu. Mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta w ocenie centralnej, natomiast w ocenie lokalnej wyniosła 19,8 miesięcy (95% CI: 18,2; nie osiągnięto górnego CI). Oszacowana na podstawie krzywych Kaplan-Meiera 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 78% (95% CI: 64; 91) (ocena centralna), a 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania ORR 64% (95% CI: 51;76). Mediana czasu trwania ORR w ocenie centralnej wyniosła 18,4 miesięcy (95% CI: 13,7; nie osiągnięto górnego CI).

W analizie głównej 6-miesięczne **przeżycie bez progresji choroby** oszacowane na podstawie krzywych Kaplan-Meiera wyniosło 46% (95% CI: 37%; 54%), a 12-miesięczne PFS wyniosło 37% (95% CI: 28%; 46%). Mediana PFS w ocenie centralnej wyniosła 4,9 miesiąca (95% CI: 3,4; 8,1). Wyniki w ocenie lokalnej były podobne – mediana PFS wyniosła 3,8 miesięcy (95% CI: 3,3; 5,4), a 12-miesięczne PFS wyniosło 30% (95% CI: 22%; 38%).

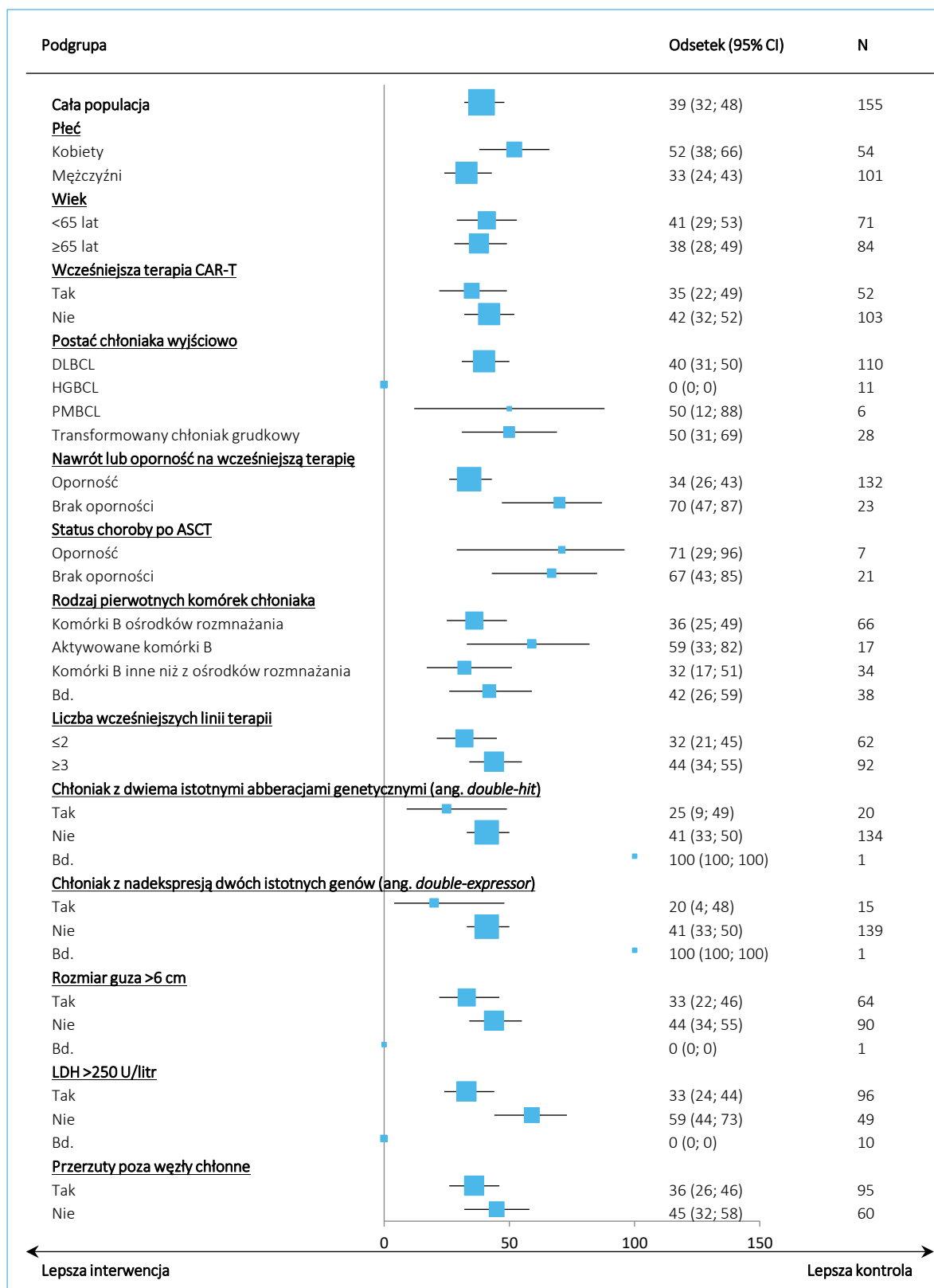
W momencie analizy mediana **przeżycia całkowitego** wyniosła 11,5 miesiąca (95% CI: 7,9; 15,7), a oszacowane 12-miesięczne OS wyniosło 50% (95% CI: 41%; 58%).

#### 5.4.1.1 Analizy w podgrupach

Analizując podgrupy pacjentów, wyniki nie wykazywały znaczących różnic między pacjentami otrzymującymi wcześniej terapię CAR-T a chorymi nie otrzymującymi takiej terapii, ani dla podgrup wyróżnionych na podstawie wieku (<65 lat a ≥65 lat) lub płci. Zaobserwowano trend wskazujący na większy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą w przypadku pacjentów z chorobą nawrotową (*non-refractory*) w porównaniu z chłoniakiem opornym (*refractory*). Odpowiedź całkowita była stwierdzana u pacjentów niezależnie od postaci nowotworu, z wyjątkiem małej podgrupy pacjentów z chłoniakiem z

dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), gdzie tylko 2 z 11 leczonych pacjentów uzyskało częściową odpowiedź.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk ocenianych pacjentów dla kohorty głównej (*main analysis*), „Bd.” oznacza „brak danych lub niemożliwe do sklasyfikowania”.

Wykres 2. Odpowiedź całkowita w wyróżnionych podgrupach; analiza główna (*main analysis*).

### 5.4.1.2 Uaktualnione wyniki skuteczności klinicznej

W wyniku przeglądu konferencji wybranych towarzystw naukowych, odnaleziono trzy doniesienia konferencyjne/plakaty, które prezentowały uaktualnione wyniki badania *Dickinson 2022*, z dalszych okresów odcięcia danych: w doniesieniu *Hutchings 2023* odcięcie danych przeprowadzono 10 października 2022 roku, w okresie obserwacji dotyczącym oceny odpowiedzi o medianie 18,3 miesiący (zakres 0 – 30), medianie obserwacji w badaniu 20,1 miesiący (zakres 0-32), w kolejnym (*Hutchings 2023a* – plakat konferencyjny) – 16 stycznia 2023 roku, mediana obserwacji odpowiedzi - 18,2 miesiąca (zakres 0-33), obserwacji w badaniu 21,2 miesiąca (0-34), natomiast w najnowszym doniesieniu, *Hutchings 2023b*, odcięcie danych nastąpiło 4 września 2023 roku, mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesiący (zakres 0-39), mediana obserwacji w badaniu 32,1 miesiąca (zakres 0-43). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w badaniu *Dickinson 2022*; dane z dalszych okresów obserwacji (doniesienia *Hutchings 2023*, *Hutchings 2023a* oraz *Hutchings 2023b*).

| Oceniany punkt końcowy                                  | Odcięcie 10 października 2022 roku |                        | Odcięcie 16 stycznia 2023 roku          |   | Odcięcie 4 września 2023 roku                  |  |
|---|------------------------------------|------------------------|---|---|--|--|
|   | ocena centralna, n = 155           | ocena badacza, n = 155 | ocena centralna, wszyscy chorzy n = 155 | ocena centralna, wszyscy chorzy n = 155 | ocena centralna, pacjenci z DLBCL/trFL n = 132 | ocena centralna, wcześniejsze CAR-T n = 52 |
| <b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>                         |                                    |                        |   |   |  |  |
| Liczba chorych uzyskujących CR, n (%), (95% CI)         | 62* (40%)                          | 59* (38%)              | 62 (40%)<br>[32,2%; 48,2%]              | 62 (40%)<br>[32,2%; 48,2%]              | 58 (44%)<br>[35,3%; 52,8%]                     | 19 (37%)<br>[23,6%; 51,0%]                 |
| Czas trwania CR, mediana (95% CI) [mies.]               | bd                                 | 24,1 (19,8; NO)        | 26,9 (18,4; NO)                         | 26,9 (19,8; NO)                         | 28,3 (19,8; NO)                                | 22,0 (6,7; NO)                             |
| Mediana obserwacji CR (zakres) [mies.]                  | 18,3 (0-30)                        |                        | 18,2 (0-33)                             | 29,6 (0-39)                             | 29,6 (0-39)                                    | 23,0 (0-33)                                |
| Pacjenci pozostający w całkowitej odpowiedzi, n (%)     | bd                                 | 39/59 (66%)            | 42/62 (68%)                             | 34/62 (55%)                             | 32/58 (55%)                                    | 10/19 (53%)                                |
| 24-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR (95% CI) | -                                  | -                      | -                                       | 55,0%<br>(41,1%; 68,8%)                 | 56,2%<br>(41,9%; 70,4%)                        | 33,1%<br>(7,2%; 59,0%)                     |
| <b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>               |                                    |                        |   |   |  |  |

| Oceniany punkt końcowy  | Odcięcie 10 października 2022 roku  |                        | Odcięcie 16 stycznia 2023 roku  | Odcięcie 4 września 2023 roku  |  |  |
|---|---|------------------------|---|--|--|--|
|   | ocena centralna, n = 155  | ocena badacza, n = 155 | ocena centralna, wszyscy chorzy n = 155                                       | ocena centralna, wszyscy chorzy n = 155  | ocena centralna, pacjenci z DLBCL/trFL n = 132 | ocena centralna, wcześniejsze CAR-T n = 52 |
| Liczba chorych uzyskujących ORR (CR lub PR), n (%) (95% CI)   | 80* (52%)   | 59%                    | 80 (52%)<br>[43,5%; 59,7%]  | 80 (52%)<br>[43,5%; 59,7%]   | 74 (56%)<br>[47,2%; 64,7%]                     | 26 (50%)<br>[35,8%; 64,2%]                 |
| <b>Przeżycie całkowite (OS)</b>   |   |                        |   |  |  |  |
| 18-miesięczne OS (95% CI) [%]   | 41,0% (32,1%; 49,3%)  |                        | -   | -  | -  | -  |
| <b>Analizy OS i PFS wśród chorych z CR po 3 cyklach terapii (C3) oraz na końcu leczenia (EOT) („landmark analyses”)</b> |   |                        |   |  |  |  |
| Analiza 12-miesięczna, C3   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS 71%</li> <li>▪ OS 92%</li> </ul> |                        | -   | -  | -  | -  |
| Analiza 12-miesięczna, EOT  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS 90%</li> <li>▪ OS 94%</li> </ul> |                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS 80%</li> <li>▪ OS 92%</li> </ul> | -  | -  | -  |
| Analiza 18-miesięczna, C3   | -   | -                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS 72%</li> <li>▪ OS 80%</li> </ul> | -  | -  | -  |
| Analiza 18-miesięczna, EOT  | -   | -                      | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N = 45</li> <li>▪ Mediana PFS: 24,0 (95% CI: 19,1; NO) mies.</li> <li>▪ % PFS: 66,6% (95% CI: 51,0%; 82,2%)</li> <li>▪ Mediana OS: NO (NO; NO)</li> <li>▪ % OS: 80,7% (95% CI: 68,6%; 92,8%)</li> </ul> | -  | -  |
| Analiza 24-miesięczna, C3   | -   | -                      | -   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N = 44</li> <li>▪ Mediana PFS: 31,1 (95% CI: 22,4; NO) mies.</li> <li>▪ % PFS: 63,5% (95% CI: 47,5%; 79,6%)</li> <li>▪ Mediana OS: NO (NO; NO)</li> <li>▪ % OS: 73,4% (95% CI: 59,9%; 87,0%)</li> </ul> | -  | -  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odsetek pacjentów z **całkowitą odpowiedzią** obserwowany w głównej analizie (39%), utrzymywał się w czasie dalszej obserwacji na podobnym poziomie – w najnowszej analizie z odcięciem danych 4 września 2023, odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (w ocenie niezależnej komisji) wyniósł 40% (95% CI: 32,2%; 42,8%), a mediana czasu trwania CR wyniosła 26,9 (95% CI: 19,8; NO) miesięcy. Mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesięcy (zakres 0-39 miesięcy). Podobny odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź w najnowszej dostępnej analizie odnotowano dla podgrupy obejmującej chorych z typem histologicznym DLBCL/trFL (44%) oraz dla podgrupy chorych otrzymujących wcześniej terapię CAR-T (37%). Podobnie, odsetek chorych z ORR utrzymywał się na podobnym poziomie – 52% (95% CI: 43,5%; 59,7%).

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią (w którymkolwiek momencie badania), w momencie odcięcia danych odpowiedź taką utrzymywało 34/62 (55%) pacjentów. 24-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 55,0% (95% CI: 41,1%; 68,8%). W momencie odcięcia danych prawdopodobieństwo wystąpienia ORR wyniosło 52% (95% CI: 43,5%; 59,7%). Wyniki z wcześniejszych punktów odcięcia danych były zbliżone, co świadczy o utrzymywaniu się korzystnego efektu leczenia w czasie.

W doniesieniu konferencyjnym *Hutchings 2023b*, prezentującym dane z najnowszego odcięcia danych (4 września 2023 roku), informacje odnośnie PFS oraz OS przedstawiono w kontekście tzw. „*landmark analysis*”, gdzie oceniano te dwa punkty końcowe wśród pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie po 3 cyklach leczenia (C3, n = 44), a także wśród pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na końcu leczenia (EOT, n = 45). W przypadku chorych z całkowitą odpowiedzią po 3 cyklach, mediana PFS wynosiła 31,1 (95% CI: 22,4; NO) miesięcy, natomiast 24-miesięczne PFS wyniosło 63,5% (95% CI: 47,5%-79,6%). Mediana OS wśród tych pacjentów nie została osiągnięta, a 24-miesięczne OS wyniosło 73,4% (95% CI: 59,9%; 87,0%). Wśród chorych z odpowiedzią całkowitą na końcu leczenia (EOT) mediana PFS wynosiła 24,0 (95% CI: 19,1; NO) miesięcy, a 18-miesięczne PFS wyniosło 66,6% (95% CI: 51,0%; 82,2%). Z kolei, mediana przeżycia całkowitego wśród tych pacjentów nie została osiągnięta, a 18-miesięczne przeżycie wyniosło 80,7% (95% CI: 68,6%; 92,8%).

W doniesieniu *Hutchings 2023* (odcięcie 10 października 2022 roku) przedstawiono także 18-miesięczne prawdopodobieństwo **przeżycia całkowitego**, które wyniosło 41,0% (95% CI: 32,1%; 49,3%).

### 5.4.2 Analiza w kohorcie kluczowej (*pivotal cohort*)

Autorzy badania *Dickinson 2022* przedstawili również wyniki osobnej analizy w tzw. kluczowej kohorcie (*pivotal cohort*), wystarczająco licznej do wykazania z odpowiednią mocą statystyczną założonych punktów końcowych. Kohorta ta stanowiła podgrupę populacji ocenianej w ramach głównej analizy, z wykluczeniem pacjentów (n = 7) z wcześniejszej części (próba 1 fazy) badania (ocena eskalacji dawki) oraz pacjentów (n = 40) otrzymujących premedykację deksametazonem. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla tej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki oceny skuteczności w badaniu *Dickinson 2022*; kohorta kluczowa (*pivotal cohort*); glofitamab.

| Oceniany punkt końcowy   | Kohorta kluczowa ( <i>pivotal cohort</i> ), populacja N=108 |                                   |
|--|---|-----------------------------------|
|  | ocena centralna   | ocena badacza                     |
| <b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>  |   |                                   |
| Liczba chorych uzyskujących CR, n (%), (95% CI)  | 38 (35,2%)<br>(26,2; 45,0)                                  | 36 (33,3%)<br>(24,6; 43,1)        |
| Czas trwania CR <sup>1</sup> , mediana (95% CI) [mies.]                                      | 18,4 (14,4; NO)<br>dla N=38                                 | NO (18,2; NO)<br>dla N=36         |
| Czas do uzyskania CR <sup>1</sup> , mediana (zakres) [dni]                                   | 42 (31-308)<br>dla N=38                                     | 42 (31-274))<br>dla N=36          |
| 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR <sup>1</sup> (95% CI) [%]                     | 77,1%<br>(62,0; 92,2)<br>dla N=38                           | 74,3%<br>(58,8; 89,8)<br>dla N=36 |
| <b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>  |   |                                   |
| Liczba chorych uzyskujących ORR (CR lub PR), n (%) (95% CI)                                  | 54 (50,0%)<br>(40,2; 59,8)                                  | 59 (54,6%)<br>(44,8; 64,2)        |
| Czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (CR, PR) <sup>2</sup> , mediana (95% CI) [mies.] | 14,4 (8,6; NO)<br>dla N=54                                  | 8,6 (3,9–NE)<br>dla N=59          |
| 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania ORR (CR, PR) <sup>2</sup> (95% CI) [%]           | 58,6%<br>(44,5; 72,8)<br>dla N=54                           | 46,4%<br>(32,9; 59,9)<br>dla N=59 |
| <b>Czas do progresji choroby (PFS)</b>   |   |                                   |
| Czas do progresji choroby (PFS), mediana (95% CI) [mies.]                                    | 3,7 (3,3; 5,7)  | 3,4 (2,8; 5,0)                    |
| 12-miesięczne PFS (95% CI) [%]   | 34,3%<br>(24,8; 43,8)                                       | 27,8%<br>(18,8; 36,9)             |
| <b>Przeżycie całkowite (OS)</b>  |   |                                   |
| Przeżycie całkowite (OS), mediana (95% CI) [mies.]   | 8,9 (7,1; 15,3)   |                                   |
| 12-miesięczne OS (95% CI) [%]  | 45,6% (35,9; 55,4)  |                                   |

- 1 medianę czasu trwania odpowiedzi całkowitej (CR) oraz medianę czasu do odpowiedzi całkowitej (CR) oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli CR;
- 2 medianę czasu trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR);

W momencie analizy pierwotnej (*primary analysis*) w kohorcie kluczowej (*pivotal cohort*), dla której przeprowadzono odcięcie danych 14 września 2021 roku – mediana okresu obserwacji dla **odpowiedzi na leczenie** wyniosła 9,0 miesiący (zakres: 0,1-16,0). 35,2% (95% CI: 26,2%; 45,0%) pacjentów (38 ze 108 chorych) osiągnęło odpowiedź całkowitą w ocenie centralnej, a ta liczba była **istotnie wyższa** niż 20% odnotowane w historycznej kohorcie kontrolnej ( $p < 0,001$ ), określone na podstawie metaanalizy 19 badań. Mediana czasu do uzyskania pierwszej CR wyniosła 42 dni (zakres: 31-308). Natomiast odpowiedź ogólną w ocenie centralnej uzyskało 50,0% (95% CI: 40,2; 59,8) pacjentów (54 ze 108), a w ocenie lokalnej 54,6% (95% CI: 44,8; 64,2) (59 ze 108). Czas trwania odpowiedzi całkowitej w ocenie centralnej szacowano dla 38 chorych – mediana DOR wyniosła 18,4 miesiące (95% CI: 14,4; nie osiągnięto górnego CI), a oszacowane 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 77,1% (95% CI: 62,0%; 92,2%). W ocenie lokalnej (dla 36 chorych) mediana DOR nie została osiągnięta, a 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 74,3% (95% CI: 58,8%; 89,8%). Z kolei czas trwania ORR szacowano dla 54 pacjentów w ocenie centralnej i dla 59 chorych w ocenie lokalnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,4 miesiący (95% CI: 8,6; nie osiągnięto górnego CI) i 8,6 miesiący (95% CI: 3,9; nie osiągnięto górnego CI), odpowiednio w ocenie centralnej i lokalnej. Oszacowane 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania ORR wyniosło 58,6% (95% CI: 44,5; 72,8) i 46,4% (95% CI: 32,9; 59,9), odpowiednio w ocenie centralnej i lokalnej.

**Mediana przeżycia bez progresji choroby PFS** w ocenie centralnej wyniosła 3,7 miesiący (95%CI: 3,3; 5,7), a 12-miesięczne PFS – 34,3% (95% CI: 24,8%; 43,8%). W ocenie lokalnej uzyskano podobne wyniki, mediana PFS wyniosła 3,4 miesiąca (9% CI: 2,8; 5,0), a 12-miesięczne PFS 27,8% (95% CI: 18,8%; 36,9%).

**Mediana przeżycia całkowitego** wyniosła 8,9 miesiący (95% CI: 7,1; 15,3), a 12-miesięczne przeżycie wyniosło 45,6% (95% CI: 35,9%; 55,4%).

#### 5.4.2.1 Analizy w podgrupach

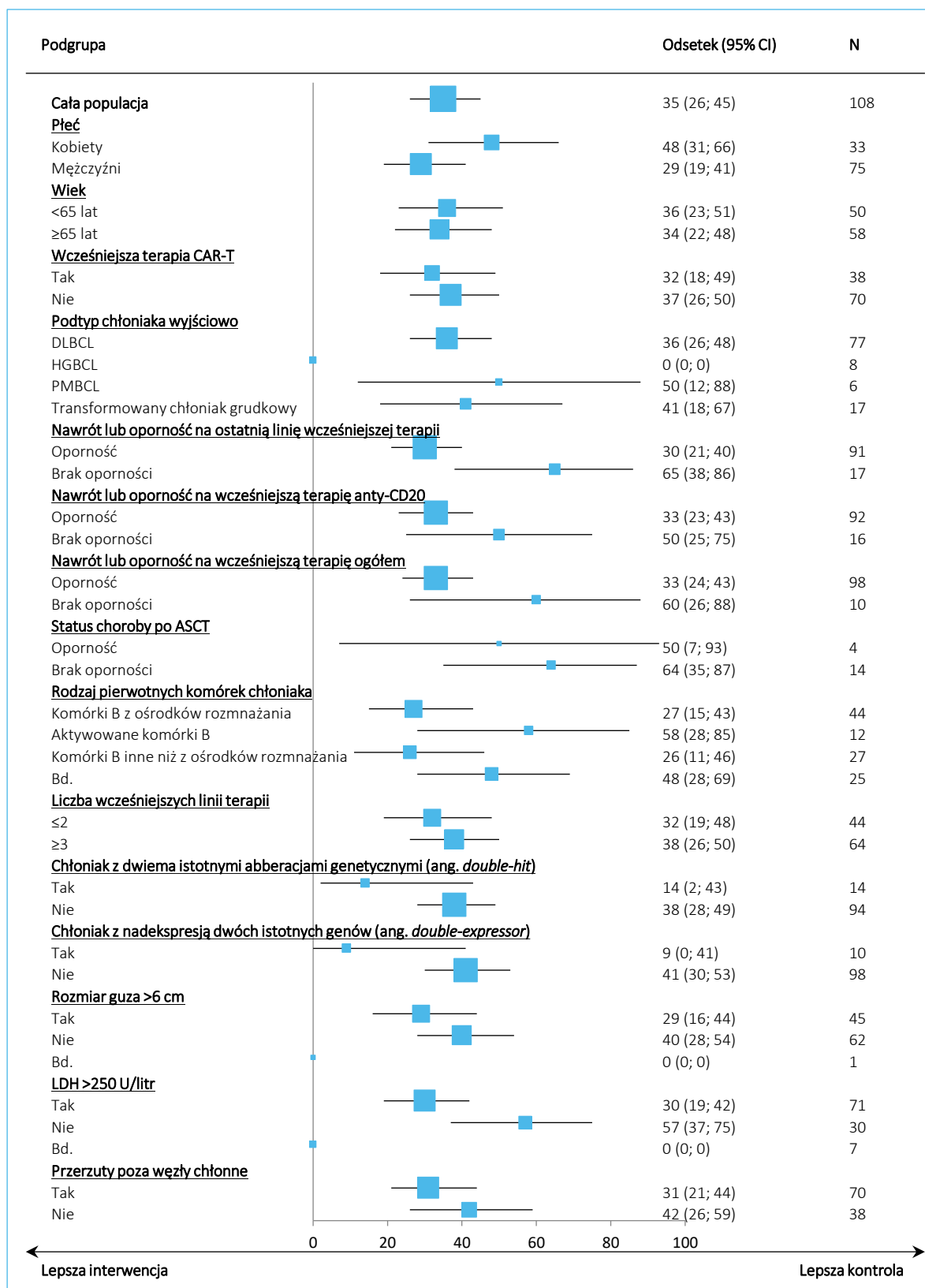
Analizując podgrupy pacjentów, wyniki nie wykazywały znaczących różnic między pacjentami otrzymującymi wcześniej terapię CAR-T a chorymi nie otrzymującymi takiej terapii, ani dla podgrup wyróżnionych na podstawie wieku (<65 lat a ≥65 lat). Zaobserwowano trend wskazujący na większy odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą w przypadku pacjentów z nawrotem (*nonrefractory*) w porównaniu z pacjentami z opornością (*refractory*). Odpowiedź całkowita była stwierdzana u pacjentów



---

niezależnie od postaci nowotworu, z wyjątkiem nielicznej grupy pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), gdzie tylko 2 z 11 leczonych pacjentów uzyskało częściową odpowiedź.

Na poniżej przedstawiono wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk ocenianych pacjentów dla kohorty kluczowej (*pivotal cohort*). Na obu wykresach „Bd.” oznacza „brak danych lub niemożliwe do sklasyfikowania”.

Wykres 3. Odpowiedź całkowita w wyróżnionych podgrupach; kohorta kluczowa (*pivotal cohort*).

### 5.4.3 Analiza w kohorcie wspierającej (*supporting cohort*)

Warto również zauważyć, że badanie uwzględniało kohortę wspierającą (*supporting cohort*) (N = 101), która pozwoliła na zbadanie długoterminowych wyników u pacjentów z odpowiedzią całkowitą. Pacjenci w tej kohorcie spełniających te same kryteria włączenia i wykluczenia, co pacjenci w głównej analizie, przy czym byli leczeni dawkami głoFITAMABU wynoszącymi 10 mg lub wyższymi, ale niższymi niż dawka stosowana w badaniu.

W tej kohorcie 35% pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wynosiła 34,2 miesiąca (95% CI: 17,9; nie osiągnięto górnego CI), przy 2 nawrotach i 2 zgonach raportowanych po 17 miesiącach, co wskazuje na trwałe korzyści u tych pacjentów.

W ramach oceny prezentowanej w doniesieniu *Hutchings 2023* (odcięcie danych 10 października 2022 roku) wykonano również analizę w kohorcie wspierającej (n = 101), gdzie w okresie obserwacji o medianie 31 miesięcy (zakres: 1-49), mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej wyniosła 30,1 (95% CI: 5,5; NO) miesięcy, i 55% chorych pozostawało w remisji w momencie odcięcia danych. W doniesieniu *Hutchings 2023a* (odcięcie danych 16 stycznia 2023 roku) przedstawiono wyniki w tej kohorcie w dalszym okresie obserwacji, o medianie 32 miesięcy (zakres: 0-49) – w ramach tej analizy, mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 17,9; NO), a 63% pacjentów pozostawało w remisji.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według Ogólnych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) wersja 4.03, opracowanych przez Narodowy Instytut Nowotworów (NCI). Zgodnie z protokołem, zespół uwalniania cytokin był oceniany zgodnie z kryteriami z 2014 roku (*Lee 2014*). Stosowane były również klasyfikacje zgodne z Amerykańskim Towarzystwem Transplantacji i Terapii Komórkowej (ASTCT). Kryteria zespołu neurotoksyczności związanego z działaniem komórek układu odpornościowego (ICANS) nie były używane w momencie rozpoczęcia badania, więc zdarzenia te opisywano na podstawie terminologii CTCAE zgodnej z ICANS.

W badaniu *Dickinson 2022* przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa stosowania glofitamabu – została ona wykonana wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali oceniane leczenie w ramach analizy głównej (n = 154). Wyniki wskazują, że wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia było rzadkie i wystąpiło u 14 z 154 pacjentów (9%). Spośród tych 14 przypadków, pięciu pacjentów (3%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanym z glofitamabem, w tym z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego u jednego pacjenta, zapalenia rdzenia kręgowego u jednego pacjenta, zespołu uwalniania cytokin u jednego pacjenta i neutropenii u dwóch pacjentów.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub wyższym wystąpiły u 62% pacjentów. Ośmiu pacjentów (5%) miało zdarzenia niepożądane 5 stopnia (zgon), niezwiązane z progresją choroby (zapalenie płuc w przebiegu Covid-19 lub Covid-19 u 5, sepsa u 2 oraz delirium u 1). Żaden ze zgonów nie został oceniony przez badaczy jako związany z zastosowaniem glofitamabu. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanim o nasileniu 3 lub 4 stopnia była neutropenia (u 27% pacjentów), jednak w większości przypadków nie prowadziła ona do przerwania leczenia.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanim ogółem (bez względu na stopień nasilenia) był zespół uwalniania cytokin (63%, 97 ze 154 pacjentów), głównie związany z pierwszymi trzema dawkami glofitamabu (mediana czasu do wystąpienia w 1 cyklu, w dniu 8 wyniosła 13,5 godzin po podaniu dawki, zakres: 6,0-52,0; a mediana czasu trwania wyniosła 30,5 godzin, zakres: 0,5-317,0), a jego nasilenie było głównie łagodne lub umiarkowane (stopnia 1, gorączka, u 47% pacjentów i stopnia 2 u 12%). Tylko pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu uwalniania cytokin miały duże nasilenie (stopnia 3 u 3% pacjentów i stopnia 4 u 1% pacjentów). U jednego chorego wystąpienie zespołu uwalniania cytokin doprowadziło do zakończenia leczenia glofitamabem. Siedmiu pacjentów z zespołem uwalniania cytokin było hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. Spośród 44 ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych w postaci zespołu uwalniania cytokin odnotowanych w trakcie terapii glofitamabem, 43 sklasyfikowano jako

ciężkie ze względu na konieczność przedłużenia hospitalizacji. Jedno zdarzenie nie ustąpiło (*was unresolved*), pacjent zmarł z powodu progresji choroby podczas gdy to zdarzenie niepożądane występowało. Premedykacja w kohorcie pacjentów otrzymujących obowiązkowy deksametazon (*mandatory dexamethasone cohort*) prowadziła do mniejszej częstości występowania zespołu uwalniania cytokin dowolnego stopnia w porównaniu z leczeniem jakimkolwiek glikokortykosteroidem (48% w porównaniu z 68%). Zespół uwalniania cytokin stopnia 2 lub wyższego (u 10% pacjentów) wystąpił w tej kohorcie tuż po pierwszym wlewie; u pacjentów po drugiej lub kolejnych dawkach głofitamabu nie obserwowano żadnych przypadków zespołu uwalniania cytokin stopnia 2 lub wyższego.

Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, zgodnie z definicją CTCAE, wystąpiły u 12 pacjentów (8%), przy czym u 3% pacjentów były to zdarzenia o nasileniu 3 stopnia lub wyższym. Spośród nich u 3 pacjentów (2%) AEs uznano za związane z terapią głofitamabem, ale wszystkie z tych zdarzeń niepożądanych ustąpiły i zostały uznane za łagodne.

Zakażenia wystąpiły u 38% pacjentów (59 ze 154 pacjentów), z czego 15% chorych miało zakażenia o nasileniu 3 stopnia lub wyższym. Najczęstsze zakażenia były związane z COVID-19 lub zapalenie płuc związane z COVID-19 (u 9% pacjentów), a także sepsa (u 4% pacjentów), z zakażeniami o nasileniu 3 stopnia lub wyższym. Inne rzadziej występujące zakażenia obejmowały gorączkę neutropeniczną ( $\geq 3$  stopnia, u 3% pacjentów), zespół lizy guza ( $\geq 3$  stopnia, u 1% pacjentów) i powiększenie wymiarów obserwowanej zmiany i nasilenie jej aktywności metabolicznej (tzw. *tumor flare*) ( $\geq 2$  stopnia, u 7% pacjentów).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki bezpieczeństwa z badania *Dickinson 2022*.

Tabela 14. Ocena bezpieczeństwa u pacjentów leczonych głofitamabem; kohorta główna i kohorta kluczowa, badanie *Dickinson 2022*.

| Zdarzenie niepożądane  | Kohorta główna ( <i>main analysis</i> ),<br>N = 154,<br>n (%) | Kohorta kluczowa ( <i>pivotal cohort</i> ),<br>N = 107,<br>n (%) |
|--|---|--|
| <b>AEs</b>   |   |  |
| AEs ogółem   | 152 (99%)   | 106 (99,1%)  |
| AEs związane z leczeniem GLO   | 140 (91%)   | 98 (91,6%)   |
| <b>AEs<sup>1</sup> występujące z częstością <math>\geq 10\%</math></b> |   |  |
| CRS, wg kryteriów ASTCT  | 97 (63,0%)  | 73 (68,2%)   |
| CRS, wg kryteriów Lee  | 101 (65,6%)   | -  |
| Neutropenia  | 58 (37,7%)  | 42 (39,3%)   |
| Niedokrwistość   | 47 (30,5%)  | 32 (29,9%)   |
| Małopłytkowość   | 38 (24,7%)  | 25 (23,4%)   |

Columvi (głofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Zdarzenie niepożądane   | Kohorta główna ( <i>main analysis</i> ),<br>N = 154,<br>n (%) | Kohorta kluczowa ( <i>pivotal cohort</i> ),<br>N = 107,<br>n (%) |
|---|---|--|
| Gorączka  | 28 (18,2%)  | 21 (19,6%)   |
| Hipofosfatemia  | 27 (17,5%)  | 17 (15,9%)   |
| Hipomagnezemia  | 21 (13,6%)  | 17 (15,9%)   |
| Zaparcia  | 21 (13,6%)  | 11 (10,3%)   |
| Hipokalcemia  | 19 (12,3%)  | 12 (11,2%)   |
| Biegunka  | 18 (11,7%)  | 12 (11,2%)   |
| Zmęczenie   | 18 (11,7%)  | 12 (11,2%)   |
| Hipokaliemia  | 17 (11,0%)  | -  |
| Zaostrzenie objawów choroby nowotworowej ( <i>tumor flare</i> )       | 17 (11,0%)  | 13 (12,1%)   |
| Bóle pleców   | 16 (10,4%)  | -  |
| Nudności  | -   | 11 (10,3%)   |
| <b>AEs 3 lub 4 stopnia</b>  |   |  |
| AEs 3 lub 4 stopnia   | 87 (56%)  | 63 (58,9%)   |
| AEs 3 lub 4 stopnia związane z leczeniem GLO                          | 64 (42%)  | 46 (43,0%)   |
| <b>AEs 3-5 stopnia występujące z częstością <math>\geq 2\%</math></b> |   |  |
| CRS, wg kryteriów ASTCT   | 6 (3,9%)  | 5 (4,7%)   |
| CRS, wg kryteriów Lee   | 4 (2,6%)  | -  |
| Neutropenia   | 41 (26,6%)  | 30 (28,0%)   |
| Niedokrwistość  | 10 (6,5%)   | 8 (7,5%)   |
| Małopłytkowość  | 12 (8%) <sup>2</sup>  | 7 (6,5%)   |
| Limfopenia  | 5 (3,2%)  | 4 (3,7%)   |
| Hipofosfatemia  | 9 (5,8%)  | 4 (3,7%)   |
| Gorączka neutropeniczna   | 4 (2,6%)  | -  |
| COVID-19  | 4 (2,6%) <sup>3</sup>   | 3 (2,8%) <sup>7</sup>  |
| Sepsa   | 6 (3,9%) <sup>4</sup>   | 5 (4,7%) <sup>8</sup>  |
| Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19                                   | 5 (3,2%) <sup>5</sup>   | 5 (4,7%) <sup>9</sup>  |
| Zdarzenie niepożądane neurologiczne                                   | 4 (2,6%) <sup>6</sup>   | -  |
| Zaostrzenie objawów choroby nowotworowej ( <i>tumor flare</i> )       | 4 (2,6%)  | -  |
| Podwyższona ALT   | 4 (2,6%)  | -  |
| Podwyższone GGTP  | 4 (2,6%)  | -  |
| Podwyższona AST   | 4 (2,6%)  | -  |
| <b>SAEs</b>   |   |  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Zdarzenie niepożądane   | Kohorta główna ( <i>main analysis</i> ),<br>N = 154,<br>n (%) | Kohorta kluczowa ( <i>pivotal cohort</i> ),<br>N = 107,<br>n (%) |
|---|---|--|
| SAEs  | 73 (47%)  | -  |
| <b>SAEs występujące z częstością <math>\geq 2\%</math></b>                        |   |  |
| CRS, wg kryteriów ASTCT   | 32 (21%)  | -  |
| Sepsa   | 6 (4%)  | -  |
| Zaostrzenie objawów choroby nowotworowej ( <i>tumor flare</i> )                   | 5 (3%)  | -  |
| Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19   | 5 (3%)  | -  |
| COVID-19  | 4 (3%)  | -  |
| <b>AESI</b>   |   |  |
| CRS, $\geq 2$ stopnia wg kryteriów ASTCT  | 24 (16%)  | 18 (16,8%)   |
| CRS, $\geq 2$ stopnia wg kryteriów Lee  | 28 (18%)  | -  |
| Zakażenie, bez względu na stopień nasilenia                                       | 59 (38%)  | 43 (40,2%)   |
| Zdarzenie niepożądane neurologiczne, $\geq 2$ stopnia                             | 23 (15%)  | 16 (15,0%)   |
| ICANS, bez względu na stopień nasilenia   | 12 (8%)   | 9 (8,4%)   |
| Zaostrzenie objawów choroby nowotworowej ( <i>tumor flare</i> ), $\geq 2$ stopnia | 11 (7%)   | 7 (6,5%)   |
| Podwyższenie AST, ALT lub bilirubiny całkowitej, $\geq 2$ stopnia                 | 11 (7%)   | 5 (4,7%)   |
| Gorączka neutropeniczna, $\geq 3$ stopnia   | 4 (3%)  | 2 (1,9%)   |
| Zespół lizy guza, $\geq 3$ stopnia  | 2 (1%)  | 2 (1,9%)   |
| <b>AEs 5 stopnia</b>  |   |  |
| AEs 5 stopnia   | 8 (5%)  | 7 (6,5%) <sup>10</sup>   |
| AEs 5 stopnia związane z leczeniem GLO  | 0 (0%)  | 0 (0,0%)   |
| <b>Zakończenie lub przerwanie leczenia z powodu AEs</b>                           |   |  |
| Zakończenie leczenia GLO z powodu AEs   | 14 (9%)   | 9 (8,4%)   |
| Zakończenie leczenia GLO z powodu AEs związanego z leczeniem GLO                  | 5 (3%)  | 3 (2,8%)   |
| Przerwanie leczenia GLO z powodu AEs  | 28 (18%)  | 17 (15,9%)   |
| Przerwanie leczenia GLO z powodu AEs związanego z leczeniem GLO                   | 14 (9%)   | 9 (8,4%)   |

1 AEs bez względu na stopień nasilenia;

2 dane podane w publikacji *Dickinson 2022*, w suplemencie to publikacji podano następujące dane (n [%]): małopłytkowość 3 lub 4 stopnia: 10 (6,5%), małopłytkowość 3 stopnia: 8 (5,2%), małopłytkowość 4 stopnia: 2 (1,3%), małopłytkowość 5 stopnia: 0 (0,0%);

3 w tym zdarzenia 5 stopnia: n = 2 (1,3%);

4 w tym zdarzenia 5 stopnia, n = 2 (1,3%);

5 w tym zdarzenia 5 stopnia, n = 3 (1,9%);

6 w tym zdarzenia 5 stopnia, n = 1 (0,6%);

7 w tym zdarzenia 5 stopnia, n = 1 (0,9%);

8 w tym zdarzenia 5 stopnia, n = 2 (1,9%);

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

9 w tym zdarzenia 5 stopnia, n = 3 (2,8%);

10 w tym: zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (n = 3), sepsa (n = 2), delirium (majaczenie) (n = 1) i COVID-19 (n = 1).

CRS – zespół uwalniania cytokin (z ang. *Cytokine Release Syndrome*), ALT – aminotransferaza alaninowa, GGTP – gammaglutamylotransferaza, AST – aminotransferaza asparaginianowa, ICANS – zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (z ang. *Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*).

Tabela 15. Leczenie zespołu uwalniania cytokin CRS występującego u pacjentów otrzymujących głofigitamb; kohorta główna i kohorta kluczowa, badanie *Dickinson 2022* (*Dickinson 2022*).

| Stosowane leczenie CRS                          | CRS bez względu na stopień nasilenia, n (%) | CRS 1 stopnia, n (%) | CRS 2 stopnia, n (%) | CRS 3 stopnia, n (%) | CRS 4 stopnia, n (%) |
|---|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>CRS wg kryteriów ASTCT, kohorta główna</b>   |   |                      |                      |                      |                      |
| N <sup>1</sup>                                  | 97  | 73                   | 18                   | 4                    | 2                    |
| Pojedynczy lek wazopresyjny <sup>2</sup>        | 6 (6,2%)                                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 4 (4,1%)             | 2 (2,1%)             |
| Tlenoterapia w niskim przepływie <sup>2</sup>   | 9 (9,3%)                                    | 0 (0,0%)             | 8 (8,2%)             | 1 (1,0%)             | 0 (0,0%)             |
| Tlenoterapia w wysokim przepływie <sup>2</sup>  | 1 (1,0%)                                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 1 (1,0%)             | 0 (0,0%)             |
| Kortykosteroidy <sup>2</sup>                    | 27 (27,8%)                                  | 12 (12,4%)           | 11 (11,3%)           | 2 (2,1%)             | 2 (2,1%)             |
| Tocylizumab <sup>2</sup>                        | 31 (32,0%)                                  | 9 (9,3%)             | 16 (16,5%)           | 4 (4,1%)             | 2 (2,1%)             |
| Kortykosteroidy i tocylicumab <sup>2</sup>      | 16 (16,5%)                                  | 2 (2,1%)             | 10 (10,3%)           | 2 (2,1%)             | 2 (2,1%)             |
| Leczenie na OIT <sup>2</sup>                    | 7 (7,2%)                                    | 0 (0,0%)             | 2 (2,1%)             | 4 (4,1%)             | 1 (1,0%)             |
| Wentylacja mechaniczna <sup>2</sup>             | 2 (2,1%)                                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 2 (2,1%)             |
| <b>CRS wg kryteriów Lee, kohorta główna</b>     |   |                      |                      |                      |                      |
| N <sup>3</sup>                                  | 101   | 73                   | 24                   | 2                    | 2                    |
| Pojedynczy lek wazopresyjny <sup>4</sup>        | 6 (5,9%)                                    | 0 (0,0%)             | 2 (2,0%)             | 2 (2,0%)             | 2 (2,0%)             |
| Tlenoterapia w niskim przepływie <sup>4</sup>   | 10 (9,9%)                                   | 0 (0,0%)             | 10 (9,9%)            | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             |
| Tlenoterapia w wysokim przepływie <sup>4</sup>  | 1 (1,0%)                                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 1 (1,0%)             | 0 (0,0%)             |
| Kortykosteroidy <sup>4</sup>                    | 28 (27,7%)                                  | 12 (11,9%)           | 13 (12,9%)           | 1 (1,0%)             | 2 (2,0%)             |
| Tocylizumab <sup>4</sup>                        | 32 (31,7%)                                  | 8 (7,9%)             | 20 (19,8%)           | 2 (2,0%)             | 2 (2,0%)             |
| Kortykosteroidy i tocylicumab <sup>4</sup>      | 17 (16,8%)                                  | 2 (2,0%)             | 12 (11,9%)           | 1 (1,0%)             | 2 (2,0%)             |
| Leczenie na OIT <sup>4</sup>                    | 7 (6,9%)                                    | 0 (0,0%)             | 4 (4,0%)             | 2 (2,0%)             | 1 (1,0%)             |
| Wentylacja mechaniczna <sup>4</sup>             | 2 (2,0%)                                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 2 (2,0%)             |
| <b>CRS wg kryteriów ASTCT, kohorta kluczowa</b> |   |                      |                      |                      |                      |
| N <sup>5</sup>                                  | 73  | 55                   | 13                   | 3                    | 2                    |
| Pojedynczy lek wazopresyjny <sup>6</sup>        | 5 (6,8%)                                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 3 (4,1%)             | 2 (2,7%)             |
| Tlenoterapia w niskim przepływie <sup>6</sup>   | 7 (9,6%)                                    | 0 (0,0%)             | 6 (8,2%)             | 1 (1,4%)             | 0 (0,0%)             |
| Tlenoterapia w wysokim przepływie <sup>6</sup>  | 0 (0,0%)                                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)             |
| Kortykosteroidy <sup>6</sup>                    | 18 (24,7%)                                  | 7 (9,6%)             | 8 (11,0%)            | 1 (1,4%)             | 2 (2,7%)             |
| Tocylizumab <sup>6</sup>                        | 25 (34,2%)                                  | 8 (11,0%)            | 12 (16,4%)           | 3 (4,1%)             | 2 (2,7%)             |
| Kortykosteroidy i tocylicumab <sup>6</sup>      | 12 (16,4%)                                  | 2 (2,7%)             | 7 (9,6%)             | 1 (1,4%)             | 2 (2,7%)             |
| Leczenie na OIT <sup>6</sup>                    | 6 (8,2%)                                    | 0 (0,0%)             | 2 (2,7%)             | 3 (4,1%)             | 1 (1,4%)             |

Columvi (głofigitamb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



| Wentylacja mechaniczna <sup>a</sup> | 2 (2,7%)  | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (2,7%) |
|-------------------------------------|---|----------|----------|----------|----------|
| 1                                   | liczba pacjentów w kohorcie głównej (N = 154), z rozpoznaniem CRS wg kryteriów ASTCT, w kohorcie głównej u 63,0% pacjentów (n = 97) odnotowano CRS bez względu na stopień nasilenia, w tym: u 47,7% (n = 73) – CRS 1 stopnia nasilenia, u 11,7% (n = 18) – CRS 2 stopnia, u 2,6% (n = 4) – CRS 3 stopnia, u 1,3% (n = 2) – CRS 4 stopnia;     |          |          |          |          |
| 2                                   | podano odsetki pacjentów z rozpoznaniem CRS bez względu na stopień nasilenia (N = 97), u których zastosowano dane leczenie;   |          |          |          |          |
| 3                                   | liczba pacjentów w kohorcie głównej (N = 154), z rozpoznaniem CRS wg kryteriów Lee, w kohorcie głównej u 65,6% pacjentów (n = 101) odnotowano CRS bez względu na stopień nasilenia, w tym: u 47,7% (n = 73) – CRS 1 stopnia nasilenia, u 15,6% (n = 24) – CRS 2 stopnia, u 1,3% (n = 2) – CRS 3 stopnia, u 1,3% (n = 2) – CRS 4 stopnia;      |          |          |          |          |
| 4                                   | podano odsetki pacjentów z rozpoznaniem CRS bez względu na stopień nasilenia (N = 101), u których zastosowano dane leczenie;  |          |          |          |          |
| 5                                   | liczba pacjentów w kohorcie kluczowej (N = 107), z rozpoznaniem CRS wg kryteriów ASTCT, w kohorcie kluczowej u 68,2% pacjentów (n = 73) odnotowano CRS bez względu na stopień nasilenia, w tym: u 51,4% (n = 55) – CRS 1 stopnia nasilenia, u 12,1% (n = 13) – CRS 2 stopnia, u 2,8% (n = 3) – CRS 3 stopnia, u 1,9% (n = 2) – CRS 4 stopnia; |          |          |          |          |
| 6                                   | podano odsetki pacjentów z rozpoznaniem CRS bez względu na stopień nasilenia (N = 73), u których zastosowano dane leczenie.   |          |          |          |          |

### 5.5.1 Uaktualnione analizy bezpieczeństwa

W doniesieniu konferencyjnym *Hutchings 2023*, prezentującym wyniki z późniejszego okresu obserwacji (odcięcie danych 10 października 2023 roku), zespół uwalniania cytokin pozostał najczęściej obserwowanym AEs podczas terapii głofigitamabem – występował u 64% pacjentów. W większości obserwowano zdarzenia w łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia (stopień 1 – 48%, stopień 2 – 12%), natomiast zdarzenia o wyższym stopniu nasilenia obserwowano stosunkowo rzadko (stopień 3: 3%, stopień 4: 1%). Autorzy stwierdzili, że ogółem profil bezpieczeństwa był podobny do tego, który obserwowano w ramach wcześniejszej analizy, z podobną częstością występowania SAEs, i tylko z pojedynczymi nowymi sygnałami bezpieczeństwa (1 przypadek ostrej niewydolności nerek w stopniu 3, 2 przypadki pobudzenia w stopniu 2) oraz brakiem nowych zdarzeń zgonu z powodu AEs związanych z głofigitamabem.

W doniesieniach *Hutchings 2023a* oraz *Hutchings 2023b*, prezentujących wyniki z jeszcze późniejszymi datami odcięcia (odpowiednio 16 stycznia 2023 oraz 4 września 2023) podano więcej szczegółów odnośnie oceny bezpieczeństwa – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Dickinson 2022*; dane z dalszych okresów obserwacji (doniesienia *Hutchings 2023a* oraz *Hutchings 2023b*).

| Zdarzenia niepożą- dane               | <i>Hutchings 2023a</i> , n = 154     |                | <i>Hutchings 2023b</i> , n = 154    |                |
|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|
|                                       | Odcięcie danych: 16 stycznia 2023 r. |                | Odcięcie danych: 4 września 2023 r. |                |
|                                       | Ogółem                               | Związane z GOL | Ogółem                              | Związane z GOL |
| Jakiegokolwiek AEs                    | 152 (99%)                            | 140 (91%)      | 152 (99%)                           | 140 (91%)      |
| AEs w stopniu ≥3                      | 99 (64%)                             | 68 (44%)       | 100 (65%)                           | 69 (45%)       |
| SAEs                                  | 75 (49%)                             | 46 (30%)       | 75 (49%)                            | 46 (30%)       |
| Zgon z powodu AEs (stopień 5)         | 9 (6%)                               | 0 (0%)         | 11 (7%)                             | 0 (0%)         |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia | 14 (9%)                              | 5 (3%)         | 14 (9%)                             | 5 (3%)         |
| AEs prowadzące do modyfikacji         | 29 (19%)                             | 16 (10%)       | 29 (19%)                            | 16 (10%)       |

Columvi (głofigitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Zdarzenia niepożądane      | <i>Hutchings 2023a</i> , n = 154<br>Odcięcie danych: 16 stycznia 2023 r. |                | <i>Hutchings 2023b</i> , n = 154<br>Odcięcie danych: 4 września 2023 r. |                |
|----------------------------|--|----------------|---|----------------|
|                            | Ogółem   | Związane z GOL | Ogółem  | Związane z GOL |
| dawki/wstrzymania leczenia |  |                |   |                |

Raporty bezpieczeństwa z odcięciem 16 stycznia 2023 roku oraz 4 września 2023 roku były bardzo podobne, co wskazuje na stabilny profil bezpieczeństwa ocenianego leku. W najbardziej aktualnej ocenie, niemal wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli zdarzeń niepożądanych, przy czym zdarzenia w stopniu nasilenia 3 lub więcej wystąpiły u 65% chorych, a ciężkie AEs – u 49% chorych (46 przypadków [30%] uznano za związane ze stosowanym leczeniem). Zgon z powodu AEs odnotowano u 11 (7%) pacjentów, ale żaden przypadek nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 14 (9%) chorych (u 5 [3%] uznano je za związane z leczeniem), natomiast czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs były wymagane u 29 (19%) chorych (16 [10%] uznanych za związane z leczeniem). W opisywanych doniesieniach zaznaczono, że zespół uwalniania cytokin był wciąż najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanych i raportowano te same wartości, co w doniesieniu *Hutchings 2023* (64% chorych z CRS, w tym stopień 1: 48%, stopień 2: 12%, stopień 3: 3% oraz stopień 4: 1%).

## 6 Glofitamab w monoterapii – jednoramiennie badanie I fazy

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

Metodyka badania *Song 2023* została zaprojektowana w celu oceny farmakokinetyki (PK), skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa glofitamabu u chińskich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (R/R DLBCL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie terapii, w tym co najmniej jedną zawierającą przeciwciało anti-CD20 oraz co najmniej jeden schemat zawierający antracyklinę. Badanie było wieloośrodkowym (5 ośrodków w Chinach), otwartym badaniem fazy I, przeprowadzonym zgodnie z zasadami międzynarodowych organizacji regulujących badania kliniczne, oraz obowiązujących przepisów prawa. Protokół badania został zatwierdzony przez Radę Instytucjonalną lub Niezależną Komisję Etyczną, a wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Szczegóły badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Charakterystyka metodyki badania *Song 2023*.

| Badanie          | Hipoteza badawcza | Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE  | Okres obserwacji                     | Ocena mocy badania | Liczebność grup | Typ analiz  | Liczba ośrodków | Sponsor           |
|------------------|-------------------|--|--------------------------------------|--------------------|-----------------|---|-----------------|-------------------|
| <i>Song 2023</i> | brak              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IID</li> <li>▪ NICE: 7/8</li> </ul> | Mediana (zakres): 15 (0-23) miesięcy | nie                | 30              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ skuteczność, bezpieczeństwo<sup>^</sup></li> </ul> | 5 (Chiny)       | Hoffmann–La Roche |

<sup>^</sup> analiza skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę glofitamabu, natomiast populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali przynajmniej 1 dawkę obinutuzumabu lub glofitamabu.

Główne punkty końcowe badania obejmowały ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Odpowiedź na leczenie oceniano niezależnie (IRC, ang. *independent review committee*) oraz przez badaczy, według kryteriów Lugano z 2014 roku (*Cheson 2014*). Analizowano również parametry farmakokinetyczne (PK), jednak ocena ta nie była przedmiotem niniejszej analizy i nie została przedstawiona. Analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę glofitamabu lub obinutuzumabu (natomiast analiza skuteczności obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę glofitamabu. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 15 (zakres: 0-23) miesięcy.

Do dnia 2 grudnia 2022 roku, w badaniu zarejestrowano 30 pacjentów (12 w kohorcie w której prowadzono analizę PK; 18 w kohorcie rozszerzonej, w której nie badano parametrów PK – analizę skuteczności i bezpieczeństwa planowano wśród wszystkich pacjentów) w pięciu ośrodkach w Chinach. Z tych pacjentów, 27 (90,0%) otrzymało co najmniej jedną dawkę glofitamabu, a 3 (10,0%) pacjentów

otrzymało tylko wstępną terapię obinutuzumabem i przerwali uczestnictwo (zostali jednak uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa). Do momentu odcięcia danych, 12 (40,0%) pacjentów ukończyło leczenie, a 18 (60,0%) przerwało je z różnych powodów (w tym z powodu PD, wycofania zgody przez pacjentów, decyzji lekarza, zdarzeń niepożądanych i innych). Przepływ pacjentów w badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przepływ pacjentów w badaniach *Song 2023*.

| Badanie          | Opis  |
|------------------|---|
| <i>Song 2023</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu uwzględniono 30 pacjentów: 27 (90,0%) otrzymało przynajmniej jedną dawkę glofitamabu, natomiast 3 (10,0%) otrzymało jedynie obinutuzumab (chorzy ci zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa)</li> <li>▪ W momencie odcięcia danych, 12 (40,0%) chorych ukończyło zaplanowane cykle leczenia, natomiast 18 (60,0%) zakończyło przedwcześnie leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 (30,0%) z powodu progresji choroby</li> <li>• 4 (13,3%) z powodu wycofania zgody na dalszy udział pacjenta w badaniu</li> <li>• 2 (6,7%) z powodu decyzji lekarza</li> <li>• 2 (6,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych</li> <li>• 1 (3,3%) z innych przyczyn</li> </ul> </li> </ul> |

## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B: chłoniakiem DLBCL nieokreślonym, chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B lub transformowanym chłoniakiem grudkowym. Wymagano statusu oporności lub nawrotu choroby po przynajmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia, w tym po przynajmniej 1 linii leczenia anty-CD20 oraz przynajmniej 1 linii leczenia schematami zawierającymi antracyklinę. Poza tymi informacjami, autorzy badania nie podali bardziej szczegółowych kryteriów włączenia oraz wykluczenia. Informacje o kryteriach włączenia podsumowano dodatkowo w tabeli poniżej.

Tabela 19. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *Song 2023*.

| Kryteria  | Opis  |
|-----------|---|
| Włączenia | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>▪ Rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>): DLBCL (nieokreślony), chłoniak z komórek B o wysokiej złośliwości (<i>high-grade</i>) (HGBCL), pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL), DLBCL powstały po transformacji chłoniaka grudkowego (trFL)</li> </ul> |

| Kryteria | Opis  |
|----------|---|
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na leczenie co najmniej dwiema liniami terapii (w tym stosowanie antracykliny w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia oraz stosowanie leczenia celowanego anty-CD20 w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia)</li> </ul> |

## 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Informacje odnośnie wyjściowych charakterystyk klinicznych oraz demograficznych pacjentów biorących udział w badaniu *Song 2023* podsumowano w tabeli poniżej. Badanie prowadzono w populacji chińskiej.

Tabela 20. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *Song 2023*.

| Charakterystyka   | GLO<br>N = 30 |
|---|---------------|
| Wiek, mediana (zakres) [lata]                               | 57,5 (20–82)  |
| Odsetek mężczyzn, n/N (%)                                   | 13/30 (43,3%) |
| <b>Stopień sprawności ECOG</b>                              |               |
| 0, n/N (%)  | 15/30 (50,0%) |
| 1, n/N (%)  | 15/30 (50,0%) |
| <b>Stopień wg kryteriów AnnArbor</b>                        |               |
| II, n/N (%)   | 3/30 (10,0%)  |
| III, n/N (%)  | 3/30 (10,0%)  |
| IV, n/N (%)   | 24/30 (80,0%) |
| <b>Podtyp chłoniaka</b>                                     |               |
| DLBCL, n/N (%)  | 20/30 (66,7%) |
| Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B, n/N (%)  | 5/30 (16,7%)  |
| Chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, n/N (%) | 3/30 (10,0%)  |
| Transformowany chłoniak grudkowy, n/N (%)                   | 2/30 (6,7%)   |
| <b>Rozległość choroby (wyjściowo)</b>                       |               |
| <6 cm, n/N (%)  | 19/30 (63,3%) |
| $\geq 6$ cm do <10 cm                                       | 6/30 (20,0%)  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Charakterystyka  | GLO<br>N = 30 |
|--|---------------|
| ≥10 cm, n/N (%)  | 5/30 (16,7%)  |
| <b>Liczba wcześniejszych terapii</b>                     |               |
| Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)           | 2 (2–6)       |
| Tylko 2, n/N (%)   | 17/30 (56,7%) |
| 3 lub więcej, n/N (%)                                    | 13/30 (43,3%) |
| <b>Wcześniejsze leczenie chłoniaka</b>                   |               |
| CAR-T, n/N (%)   | 6/30 (20,0%)  |
| Przeszczep autologicznych komórek macierzystych, n/N (%) | 3/30 (10,0%)  |
| <b>Status nawrotu lub oporności</b>                      |               |
| Oporność na którąkolwiek wcześniejszą terapię, n/N (%)   | 28/30 (93,3%) |
| Oporność na ostatnią stosowaną terapię, n/N (%)          | 27/30 (90,0%) |
| Oporność na terapię pierwszej linii, n/N (%)             | 20/30 (66,7%) |
| Oporność na wcześniejszą terapię CAR-T, n/N (%)          | 4/30 (13,3%)  |

Mediana wieku uczestników badania wynosiła 57,5 roku, i ogólnie badanie uwzględniało chorych w wieku od 20 do 82 lat, co obejmuje szerokie spektrum dorosłych pacjentów, w tym zarówno osoby w średnim wieku, jak i starsze. Zróżnicowanie wiekowe może wpływać na odpowiedź na leczenie i tolerancję terapii, co jest kluczowe w kontekście chorób onkologicznych, takich jak chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL). Płeć męska stanowiła niemal połowę badanej populacji (43,3%), co pozwala na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w sposób, który może być reprezentatywny dla obu płci. W kontekście statusu wydajności według skali ECOG, połowa pacjentów miała status 0, a druga połowa status 1, co wskazuje na dobrą ogólną kondycję uczestników badania, umożliwiającą im przystąpienie do eksperymentalnego leczenia.

Stopień zaawansowania choroby Ann-Arborn w przypadku większości pacjentów (80%) wynosił IV, co świadczy o bardzo zaawansowanym stadium choroby u badanej grupy – zaznaczyć należy również, że w badaniu nie uczestniczyli pacjenci ze stopniem I według tej skali. Ogółem, większość miała zaawansowaną chorobę (Ann-Arbor III–IV: 90,0%). Pod względem wcześniejszych terapii, mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2, z zakresem od 2 do 6. Większość pacjentów (93,3%) była oporna na wcześniejszą terapię, co podkreśla potrzebę nowych opcji leczenia dla tej trudnej do leczenia populacji.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Stosunkowo niewielki odsetek pacjentów (20,0%) otrzymał wcześniej terapię komórkami CAR-T. Dwóch na trzech pacjentów było opornych na pierwszą linię leczenia, 90,0% było opornych na ostatnią terapię, a 20,0% otrzymało wcześniej terapię komórkami CAR T (13,3% pacjentów było opornych na terapię CAR T).

Podsumowując, charakterystyki wyjściowe i demograficzne pacjentów w badaniu *Song 2023* odzwierciedlają populację z zaawansowanym, trudnym w leczeniu DLBCL, u których wcześniejsze standardowe metody terapeutyczne zawiodły. Wyniki w takiej populacji mogą zatem dostarczyć wartościowych informacji na temat potencjalnych korzyści glofitamabu, szczególnie w grupie pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia.

### 6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pacjenci otrzymali wstępną terapię obinutuzumabem (1000 mg) w dniu pierwszym pierwszego cyklu (C1D1), a następnie dawkowanie stopniowe glofitamabu dożylnie w trakcie cyklu 1 (2,5 mg w 8 dniu, 10 mg w 15 dniu), a później docelową dawkę (30 mg) w dniu pierwszym cykli od drugiego do dwunastego (cykle 21-dniowe), maksymalnie do 12 cykli lub do momentu progresji choroby (PD) lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie premedykacyjne kortykosteroidami przed każdą infuzją obinutuzumabu i glofitamabu było obowiązkowe w cyklach 1 i 2, ale opcjonalne w kolejnych cyklach u pacjentów niezaliczanych do grupy wysokiego ryzyka zespołu uwalniania cytokin (CRS).

Tabela 21. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu *Song 2023*.

| Oceniany parametr | Badanie <i>Song 2023</i>   |
|-------------------|--|
| Oceniane leczenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką glofitamabu</li> <li>▪ glofitamab podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1, a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni)</li> <li>▪ leczenie prowadzono przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych</li> <li>▪ premedykacja kortykosteroidami przed każdą infuzją obinutuzumabu oraz glofitamabu była obowiązkowa w cyklach 1 i 2, opcjonalna w kolejnych cyklach w przypadku chorych nie należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin</li> </ul> |

Mediana czasu trwania leczenia glofitamabem wynosiła 7,2 miesiąca (zakres: 0,3–8,8 miesiąca), a mediana liczby otrzymanych cykli wynosiła 11 (zakres: 1–12).

## 6.4 Skuteczność kliniczna

Wyniki oceny skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite), odnotowane w badaniu *Song 2023*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w badaniu *Song 2023*.

| Oceniany parametr  | Wynik oceny   |
|--|---|
| <b>Odpowiedź na leczenie w całej analizowanej populacji (n = 27), n (%)</b>    |   |
| Odpowiedź całkowita (CR)   | 14 (51,9% [95% CI: 32,0%; 71,3%])   |
| Częściowa odpowiedź (PR)   | 4*/27 (14,8%*)  |
| Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)   | 18 (66,7% [95% CI: 46,0%; 83,5%])   |
| Mediana czasu do osiągnięcia CR (95% CI) [dni]                                 | 43 (40,0; 104,0)  |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]                           | 14,4 (6,2; NO)  |
| <b>Odpowiedź na leczenie w wybranych podgrupach chorych<sup>^</sup>, n (%)</b> |   |
| Podtyp chłoniaka: DLBCL (inaczej nie sprecyzowany), n = 17                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 9* (53,0%)</li> <li>▪ PR: 1* (6,0%)</li> <li>▪ ORR: 10* (59,0%)</li> </ul>   |
| Podtyp chłoniaka: PMBCL, n = 5   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 2* (40,0%)</li> <li>▪ PR: 2* (40,0%)</li> <li>▪ ORR: 4* (80,0%)</li> </ul>   |
| Podtyp chłoniaka: HGBCL, n = 3   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 2* (67,0%)</li> <li>▪ PR: 0* (0,0%)</li> <li>▪ ORR: 2* (67,0%)</li> </ul>    |
| Podtyp chłoniaka: trFL, n = 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 1* (50,0%)</li> <li>▪ PR: 1* (50,0%)</li> <li>▪ ORR: 2* (100,0%)</li> </ul>  |
| Wcześniejsza terapia CAR-T: tak, n = 6   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 4* (67,0%)</li> <li>▪ PR: 0* (0,0%)</li> <li>▪ ORR: 4* (67,0%)</li> </ul>    |
| Wcześniejsza terapia CAR-T: nie, n = 21  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 10* (48,0%)</li> <li>▪ PR: 4* (19,0%)</li> <li>▪ ORR: 14* (67,0%)</li> </ul> |
| Oporność na wcześniejszą terapię CAR-T, n = 4                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 2* (50,0%)</li> <li>▪ PR: 0* (0,0%)</li> <li>▪ ORR: 2* (50,0%)</li> </ul>    |
| Nawrót po wcześniejszej terapii CAR-T, n = 2                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 2* (100,0%)</li> <li>▪ PR: 0* (0,0%)</li> <li>▪ ORR: 2* (100,0%)</li> </ul>  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



| Oceniany parametr                                 | Wynik oceny          |
|---|----------------------|
| <b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b> |                      |
| Mediana PFS (95% CI) [miesiące]                   | 8,6 (3,3; 15,6)      |
| 12-miesięczne PFS, %                              | 41,5% (22,3%; 60,8%) |
| 15-miesięczne PFS, %                              | 36,3% (17,0%; 55,7%) |
| <b>Przeżycie całkowite (OS)</b>                   |                      |
| Mediana OS (95% CI) [miesiące]                    | NO (9,5; NO)         |
| 15-miesięczne OS, %                               | 61,3% (42,5%; 80,1%) |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji Song 2023.

W badaniu *Song 2023*, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy w ocenie niezależnej komisji, odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) wyniósł 51,9% (95% CI: 32,0; 71,3; 14/27 pacjentów), a wskaźnik odpowiedzi ogólnej (ORR – suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) osiągnął 66,7% (95% CI: 46,0; 83,5; 18/27 pacjentów). Aktywność przeciwnowotworowa była zauważalna u większości pacjentów, zarówno w różnych podtypach DLBCL, jak i wśród pacjentów z lub bez wcześniejszej terapii CAR T. Mediana czasu do osiągnięcia CR wyniosła 43 dni (95% CI: 40,0; 104,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 14,4 miesiąca (95% CI: 6,2; nie osiągnięto [NO]), a mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta.

Analizując wyniki odpowiedzi w zależności od podtypu DLBCL, wskaźniki CR i ORR w poszczególnych grupach prezentowały się następująco: DLBCL-NOS – 52,9% (9/17 pacjentów) i 58,8% (10/17); PMBCL – 40,0% (2/5) i 80,0% (4/5); HGBCL – oba 66,7% (2/3); trFL – 50,0% (1/2) i 100,0% (2/2). W przypadku pacjentów opornych na wcześniejszą terapię CAR-T, wskaźniki CR i ORR wynosiły odpowiednio 50,0% (2/4) i 100,0% (2/2) u pacjentów z nawrotem po terapii CAR-T.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 3,3; 15,6). Dwunasto i 15-miesięczne prawdopodobieństwa PFS osiągnęły odpowiednio 41,5% (95% CI: 22,3; 60,8) i 36,3% (95% CI: 17,0; 55,7). Mediana czasu przeżycia ogólnego (OS) nie została osiągnięta (95% CI: 9,5; NO), a szacowany 15-miesięczne prawdopodobieństwo OS wyniosło 61,3% (95% CI: 42,5; 80,1).

## 6.5 Bezpieczeństwo

Informacje odnośnie wyników oceny bezpieczeństwa, prowadzonej w badaniu *Song 2023*, podsumowano w tabeli poniżej.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Tabela 23. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu *Song 2023*.

| AEs   | n (%), N = 30 |
|---|---------------|
| <b>Ogólne kategorie AEs</b>   |               |
| Jakiegokolwiek AEs  | 30 (100,0%)   |
| Jakiegokolwiek AEs związane z głołitamabem  | 27 (90,0%)    |
| Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia  | 23 (76,7%)    |
| Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia związane z głołitamabem                  | 17 (56,7%)    |
| Ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs (SAEs)   | 13 (43,3%)    |
| SAEs związane z głołitamabem  | 10 (33,3%)    |
| AEs w 5 stopniu nasilenia (zgony z powodu AEs)  | 0 (0,0%)      |
| AEs prowadzące do przerwania leczenia głołitamabem                                      | 2 (6,7%)      |
| AEs związane z leczeniem (głołitamabem) prowadzące do przerwania leczenia głołitamabem  | 2 (6,7%)      |
| AEs prowadzące do czasowego wstrzymania głołitamabu                                     | 10 (33,3%)    |
| AEs związane z leczeniem (głołitamabem) prowadzące do czasowego wstrzymania głołitamabu | 8 (26,7%)     |
| <b>Najczęściej (≥20% pacjentów) obserwowane AEs bez względu na stopień nasilenia</b>    |               |
| Zespół uwalniania cytokin (CRS)   | 19 (63,3%)    |
| Niedokrwistość  | 17 (56,7%)    |
| Zmniejszona liczba białych krwinek  | 16 (53,3%)    |
| Neutropenia   | 15 (50,0%)    |
| Trombocytopenia   | 15 (50,0%)    |
| Hipoalbuminemia   | 10 (33,3%)    |
| Gorączka  | 9 (30,0%)     |
| Zwiększona aktywność ALT  | 9 (30,0%)     |
| Zmniejszona liczba limfocytów   | 8 (26,7%)     |
| Zwiększona aktywność AST  | 8 (26,7%)     |
| Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego  | 8 (26,7%)     |
| Hipertriglicydemia  | 7 (23,3%)     |
| Hipokalcemia  | 6 (20,0%)     |

Columvi (głołitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| AEs  | n (%), N = 30 |
|--|---------------|
| Zwiększone stężenie cytokin  | 6 (20,0%)     |
| Nadciśnienie tętnicze  | 6 (20,0%)     |
| Reakcje związane z infuzją   | 6 (20,0%)     |
| <b>Najczęściej (≥5% pacjentów) obserwowane AEs stopnia 3 lub 4</b>   |               |
| Neutropenia  | 9 (30,0%)     |
| Zmniejszona liczba limfocytów  | 6 (20,0%)     |
| Niedokrwistość   | 6 (20,0%)     |
| Trombocytopenia  | 4 (13,3%)     |
| Zmniejszona liczba białych krwinek   | 4 (13,3%)     |
| Nadciśnienie tętnicze  | 2 (6,7%)      |
| Infekcje   | 2 (6,7%)      |
| <b>Najczęściej (≥5% pacjentów) obserwowane SAEs</b>  |               |
| Zespół uwalniania cytokin (CRS)  | 3 (10,0%)     |
| Półpasiec  | 2 (6,7%)      |
| Niedokrwistość   | 2 (6,7%)      |
| <b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AEs of special interest)</b>                               |               |
| Neurologiczne AEs (stopnia ≥2)   | 3 (10,0%)     |
| Podwyższona aktywność AST, ALT oraz podwyższone stężenie bilirubiny (zdarzenia stopnia ≥2)                   | 3 (10,0%)     |
| Zespół uwalniania cytokin wg definicji ASTCT ( <i>American Society of Transplantation and Cell Therapy</i> ) | 2 (6,7%)      |
| <b>Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia, odnotowane u przynajmniej 10% chorych</b>              |               |
| Zespół uwalniania cytokin (CRS)  | 19 (63,3%)    |
| Niedokrwistość   | 17 (56,7%)    |
| Zmniejszona liczba białych krwinek   | 16 (53,3%)    |
| Zmniejszona liczba neutrofilii   | 14 (46,7%)    |
| Zmniejszona liczba płytek krwi   | 13 (43,3%)    |
| Hipoalbuminemia  | 10 (33,3%)    |

| AEs                                      | n (%), N = 30 |
|--|---------------|
| Zwiększone ALT                           | 9 (30%)       |
| Gorączka                                 | 9 (30%)       |
| Zmniejszona liczba limfocytów            | 8 (26,7%)     |
| Zwiększone AST                           | 8 (26,7%)     |
| Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego | 8 (26,7%)     |
| Hipertriglicerydemia                     | 7 (23,3%)     |
| Hiponatremia                             | 7 (23,3%)     |
| Nadciśnienie tętnicze                    | 6 (20%)       |
| Hipokalcemia                             | 6 (20%)       |
| Reakcje związane z infuzją               | 6 (20%)       |
| Kaszel                                   | 5 (16,7%)     |
| Hiperurykemia                            | 5 (16,7%)     |
| Hipokaliemia                             | 5 (16,7%)     |
| Ból                                      | 5 (16,7%)     |
| Biegunka                                 | 4 (13,3%)     |
| Półpasiec                                | 4 (13,3%)     |
| Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi   | 4 (13,3%)     |
| Zwiększone ciśnienie krwi                | 4 (13,3%)     |
| Wzdęcia brzucha                          | 3 (10%)       |
| Zaparcia                                 | 3 (10%)       |
| Hipochloremia                            | 3 (10%)       |
| Hipofosfatemia                           | 3 (10%)       |
| Zwiększony poziom glukozy we krwi        | 3 (10%)       |
| Zwiększone stężenie ferrytyny w surowicy | 3 (10%)       |

Ocena bezpieczeństwa w badaniu *Song 2023* wykazała, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) były zespół uwalniania cytokin (CRS), odnotowany u 63,3% pacjentów, niedokrwistość (56,7%) oraz zmniejszona liczba białych krwinek (53,3%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o

nasileniu 3 lub 4 stopnia (które ogólnie odnotowano u 76,7% pacjentów) była neutropenia, występująca u 30,0% pacjentów. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43,3% pacjentów (za SAEs związane ze stosowanym leczeniem uznano ogólnie 33,8% przypadków), przy czym nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych stopnia 5 (tzn. zdarzeń prowadzących do zgonu pacjenta). Dwa przypadki (6,7% pacjentów) doprowadziły do przerwania leczenia: jeden z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, drugi z powodu anemii, zapalenia trzustki, CRS i zapalenia otrzewnej. Oba te przypadki uznano za związane ze stosowanym leczeniem.

Zdarzenia CRS były głównie niskiego stopnia zgodnie z kryteriami ASTCT: CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpiło u 63,3% pacjentów, stopnia 1 u 56,7%, stopnia 2 u 3,3% i stopnia 3 u 3,3%. Wszystkie przypadki CRS zostały rozwiązane. Zdarzenia CRS występowały głównie podczas pierwszego cyklu (C1), bez zdarzeń CRS stopnia  $\geq 2$  po drugim cyklu (C2). Po pierwszej dawce glofitamabu zdarzenia CRS zgłoszono u 13/27 (48,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia CRS po rozpoczęciu pierwszej infuzji glofitamabu wynosiła 18,3 (zakres: 9,3-35,9) godziny, a mediana czasu trwania CRS wynosiła 14,3 (zakres: 0,0-456,0) godziny. Po drugiej dawce glofitamabu zdarzenia CRS zgłoszono u 11/27 (40,7%) pacjentów, z medianą czasu do wystąpienia CRS wynoszącą 23,8 (zakres: 12,9-36,1) godzin i medianą czasu trwania zespołu uwalniania cytokin 15,6 (zakres: 1,4-623,6) godzin. Leczenie CRS obejmowało zastosowanie tocilizumabu, kortykosteroidów, pojedynczych leków wazopresyjnych, tlenoterapii o niskim i wysokim przepływie; nie stosowano opieki na oddziale intensywnej terapii ani skojarzonych terapii wazopresyjnych. Jeden przypadek (3,3%) CRS doprowadził do przerwania leczenia glofitamabem.

Neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 26,7% (8/30: stopnia 1 u 5 [16,7%], stopnia 2 lub wyżej u 3 [10%]) pacjentów, najczęściej jako infekcja wirusa półpaśca (13,3%), ból głowy (6,7%) i neuralgie po półpaścu (6,7%). Nie zaobserwowano działań niepożądanych neurologicznych zgodnych z ICANS. Infekcje zaobserwowano u 43,3% pacjentów (18 zdarzeń), najczęściej wirusem półpaśca (13,3%). Odnotowano trzy ciężkie (ang. *serious*) infekcje: jedna infekcja stopnia 3, która ustąpiła po leczeniu antybiotykami, oraz dwa przypadki półpaśca (stopnia 2 i 3).

Dziesięciu pacjentów miało wcześniejszą infekcję wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), która ustąpiła przed włączeniem do badania. U jednego pacjenta, który nie otrzymał profilaktyki, doszło do reaktywacji HBV (stopień 2, nie klasyfikowane jako SAEs), która rozwiązała się po leczeniu entekawirem. Nie zaobserwowano żadnych przypadków zapalenia wątroby związanego z HBV.

Zgłoszono 9 (30,0%) zgonów z powodu progresji choroby (PD); trzy (10,0%) zgony miały miejsce z innych przyczyn po PD, w tym jeden z powodu zatrzymania akcji serca i jeden z powodu nagłej śmierci sercowej

poza okresem sprawozdawczym działań niepożądanych (nie raportowano więc żadnego zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych – czyli zdarzeń 5 stopnia nasilenia).

## 7 Glofitamab w monoterapii – badania retrospektywne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano dwa badania kliniczne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*. Oba badania były retrospektywne, w których oceniano efekty terapii glofitamabem u pacjentów z opornym lub nawrotowym DLBCL. Szczegóły metodyki odnalezionych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka metodyki badań *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Badanie                     | Rodzaj badania                                 | Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NICE  | Okres obserwacji                           | Ocena mocy badania | Liczebność grup | Typ analiz                              | Liczba ośrodków | Sponsor   |
|-----------------------------|--|--|--|--------------------|-----------------|---|-----------------|---|
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | Retrospektywne, rzeczywista praktyka kliniczna | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IVA</li> <li>▪ NICE: 6/8</li> </ul> | mediana: 5,7 (zakres: 0,30; 14,9) miesiące | nie                | 43              | Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu | 20 (Turcja)     | bd  |
| <i>Rentsch 2022</i>         | Retrospektywne, rzeczywista praktyka kliniczna | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AOTMiT: IVA</li> <li>▪ NICE: 6/8</li> </ul> | mediana: 8,1 miesiące (246 dni)            | nie                | 9               | Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu | 1 (Szwajcaria)  | Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych |

Oba badania prowadzono w ramach projektów darmowego dostępu do leczenia, prowadzonych przez producenta leku, odpowiednio w Turcji (*Birtas Atesoglu 2023*, dostęp w ramach programu „*compassionate use*”) oraz Szwajcarii (*Rentsch 2022*, program „*pre-approval access*”) – pomimo dostępu do leku w ramach tych programów, badania nie były sponsorowane przez producenta leku, ani z innych źródeł zewnętrznych (w przypadku *Birtas Atesoglu 2023*, nie podano jasno źródeł finansowania). Badanie *Birtas Atesoglu 2023* było dużo większą próbą niż *Rentsch 2022* (43 vs 9 uwzględnionych chorych) i prowadzono ją w wielu ośrodkach (20), w odróżnieniu od próby *Rentsch 2022*, prowadzonej w jednym ośrodku. Pomimo większej próby, obserwację w badaniu *Birtas Atesoglu 2023* prowadzono krócej niż w drugim badaniu – mediany okresu obserwacji wyniosły odpowiednio 5,7 oraz 8,1 miesiące. Ogółem, badanie *Rentsch 2022* skupiało się na ocenie skuteczności glofitamabu w populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii CAR-T, co może być powodem uwzględnienia w tym badaniu znacznie mniejszej populacji.

W obu badaniach oceniano przeżycie całkowite pacjentów, przeżycie wolne od progresji choroby, a także odpowiedź na leczenie. Obie analizy wykorzystywały PET/CT lub CT (metody tomografii

komputerowej) do oceny odpowiedzi na leczenie, lecz zastosowano różne kryteria – badanie tureckie opierało się na kryteriach Lugano, podczas gdy szwajcarskie wykorzystało kryteria RECIST 1.1. W kontekście analizy statystycznej, oba badania stosowały metodę Kaplana-Meiera do szacowania przeżycia bez progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS), a potencjalne różnice w wyznaczonych funkcjach przeżycia oceniano za pomocą testu log-rank. W obu próbach prowadzono również ocenę bezpieczeństwa – mimo że obie próby używały klasyfikacji CTCAE do oceny bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, tureckie badanie wykorzystało wersję 5.0, a szwajcarskie opierało się na wersji 4.0. Dodatkowo, w badaniu *Rentsch 2022* oceniano również wpływ terapii glofitamabem na krążące we krwi obwodowej komórki CAR-T – w tym celu wykorzystano dodatkowe metody analizy, takie jak PCR emulsyjny (ddPCR) do pomiaru obecności DNA komórek CAR T.

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ chorych w obu badaniach włączonych do analizy.

Tabela 25. Przepływ pacjentów w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Badanie                     | Opis  |
|-----------------------------|---|
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 46 pacjentów początkowo uwzględniono w programie leczenia, z czego 3 (6,5%) nie mogło otrzymać glofitamabu</li> <li>▪ W ocenie uwzględniono 43 chorych (pomiędzy marcem 2021 roku a wrześniem 2022 roku), spośród których w momencie wykonania analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 uzyskało całkowitą odpowiedź: 7 wciąż pozostawało przy życiu, 5 ukończyło pełne 12 cykli leczenia glofitamabem, 4 otrzymało przeszczep komórek macierzystych (2 autoSCT, 2 alloSCT), 1 pacjent zmarł w wyniku powikłań po alloSCT</li> <li>• 6 pacjentów uzyskało odpowiedź częściową: 4 wciąż pozostawało przy życiu, 2 ukończyło pełne 12 cykli leczenia, 3 wciąż otrzymywał goloftamab, 1 pacjent miał alloSCT i zmarł w wyniku powikłań, 1 pacjent zmarł z powodu neutropenii oraz sepsy powiązanej z leczeniem glofitamabem</li> <li>• 3 pacjentów miało chorobę stabilną: 2 pacjentów wciąż pozostawało przy życiu, 1 pacjent ukończył pełne 12 cykli leczenia, 1 pacjent wciąż otrzymywał leczenie, 1 pacjent otrzymał autoSCT, a następnie zmarł w wyniku progresji choroby</li> <li>• 21 chorych miało progresję choroby: 4 pacjentów wciąż pozostawało przy życiu, 8 otrzymało chemioterapię po zakończeniu leczenia glofitamabem, 14 chorych zmarło z powodu progresji choroby, 3 pacjentów zmarło z powodu choroby COVID-19</li> <li>• U 5 chorych nie można było wykonać odpowiedzi: wszyscy pacjenci zmarli, 2 zmarło z powodu COVID-19, 2 zmarło po otrzymaniu pierwszej dawki glofitamabu (jeden z powodu CRS, drugi z powodu progresji), 1 chory zmarł z powodu arytmii oraz zdarzenia mózgowo-naczyniowego</li> </ul> </li> </ul> |
| <i>Rentsch 2022</i>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pomiędzy wrześniem 2020 roku a marcem 2022 roku w ośrodku leczono 9 pacjentów, spełniających kryteria włączenia do badania</li> <li>▪ Wszyscy pacjenci ukończyli przynajmniej 1 cykl leczenia glofitamabem</li> <li>▪ 2 (22%) pacjentów doświadczyło progresji, w wyniku której ostatecznie zmarli po 1 cyklu leczenia</li> <li>▪ Progresja choroby skutkowała zakończeniem terapii glofitamabem u 3 pacjentów, odpowiednio po 3, 9 oraz 10 cyklu leczenia.</li> <li>▪ 4 (44%) pacjentów ukończyło wszystkie planowane 12 cykli leczenia</li> </ul>  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



W badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, w prowadzonym programie uwzględniono początkowo 46 chorych, ale 3 (6,5%) nie mogło otrzymać leczenia glofitamabem, w związku z czym ostatecznie ocenie poddano 43 chorych, w okresie od marca 2021 roku do września 2022 roku. W momencie przeprowadzenia oceny, 17 (39,5%) chorych pozostawało przy życiu, natomiast pełne 12 cykli leczenia otrzymało 8 (18,6%). Najczęściej przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby (stwierdzona w momencie prowadzenia oceny u 21 [48,8%] pacjentów), progresja była również najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów (16 [37,2%]). W badaniu *Rentsch 2022* pomiędzy wrześniem 2020 roku a marcem 2022 roku w ośrodku leczono 9 pacjentów, spełniających kryteria włączenia do badania – wszyscy pacjenci ukończyli przynajmniej 1 cykl leczenia glofitamabem, natomiast 4 (44%) pacjentów ukończyło wszystkie planowane 12 cykli leczenia. Dwóch (22%) pacjentów doświadczyło progresji, w wyniku której ostatecznie zmarli po 1 cyklu leczenia; progresja choroby skutkowała również zakończeniem terapii glofitamabem u 3 pacjentów, odpowiednio po 3, 9 oraz 10 cyklu leczenia.

## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Oba odnalezione badania były próbami prowadzonymi w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, nie stosowano więc bardzo szczegółowych kryteriów selekcji pacjentów. Ogólnie, uwzględniano pacjentów rozpoczynających terapię glofitamabem w jednym z ośrodków uczestniczących w badaniach (próba *Birtas Atesoglu 2023* była badaniem wieloośrodkowym, *Rentsch 2022* – jednoośrodkowym). W obu badaniach uwzględniono dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (w tym pacjentów z transformowanym chłoniakiem grudkowym). W pierwszym z tych badań wymagano, by pacjenci otrzymywali wcześniej przynajmniej 3 linie leczenia, natomiast wymogiem stawianym w drugim badaniu było wcześniejsze otrzymanie terapii CAR-T (mediana wcześniejszych terapii wyniosła 3, w zakresie od 2 do 7). Kryteria te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Kryteria                     | Badanie <i>Birtas Atesoglu 2023</i>   | Badanie <i>Rentsch 2022</i>  |
|------------------------------|---|--|
| Kryteria włączenia pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dorośli chorzy (<math>\geq 18</math> lat)</li> <li>▪ Oporny lub nawrotowy DLBCL, transformowany chłoniak grudkowy, pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B</li> <li>▪ <math>\geq 3</math> wcześniejsze linie leczenia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dorośli chorzy (<math>\geq 18</math> lat)</li> <li>▪ Oporny lub nawrotowy DLBCL</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T</li> </ul> |

## 7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano charakterystyki wyjściowe pacjentów uczestniczących w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022* – w przypadku obu badań, przedstawiono charakterystyki ocenione tuż przed rozpoczęciem terapii glofitamabem.

Tabela 27. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Badanie/charakterystyka  | GLO           |
|--|---------------|
| <b>Liczba pacjentów</b>  |               |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 43            |
| <i>Rentsch 2022</i>  | 9             |
| <b>Wiek, mediana (zakres) [lata]</b>   |               |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 54 (20; 81)   |
| <i>Rentsch 2022</i>  | 66 (41; 75)   |
| <b>Duży rozmiar zmian chorobowych (ang. <i>bulky disease</i>, <math>\geq 5</math> cm), n/N (%)</b> |               |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 13/43 (30,2%) |
| <i>Rentsch 2022</i>  | 2/9 (22,2%)   |
| <b>Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)</b>                                      |               |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 4 (3; 6)      |
| <i>Rentsch 2022</i>  | 3 (2; 7)      |
| <b>Poprzednie autologiczne przeszczepy komórek macierzystych, n/N (%)</b>                          |               |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 20/43 (46,5%) |
| <i>Rentsch 2022</i>  | 5/9 (55,6%)   |
| <b>Dodatkowe charakterystyki w badaniu <i>Birtas Atesoglu 2023</i></b>                             |               |
| Płeć: mężczyźni, n/N (%)   | 28/43 (65,1%) |
| Stan sprawności ECOG: 0, n/N (%)   | 20/43 (46,5%) |
| Stan sprawności ECOG: 1, n/N (%)   | 15/43 (34,9%) |
| Stan sprawności ECOG: 2, n/N (%)   | 4/43 (9,3%)   |

| Badanie/charakterystyka   | GLO              |
|---|------------------|
| Stan sprawności ECOG: 3, n/N (%)  | 3/43 (7,0%)      |
| Stopień wg Ann Arbor: I II, n/N (%)   | 11/43 (25,6%)    |
| Stopień wg Ann Arbor: III i IV, n/N (%)   | 32/43 (74,4%)    |
| Typ histologiczny: DLBCL, n/N (%)   | 41/43 (95,3%)    |
| Typ histologiczny: transformowany chłoniak grudkowy, n/N (%)                        | 2/43 (4,7%)      |
| COO: GCB, n/N (%)   | 19/43 (44,2%)    |
| COO: ABC, n/N (%)   | 11/43 (25,6%)    |
| COO: Nieznany, n/N (%)  | 13/43 (30,2%)    |
| Oporność na pierwszą linię leczenia, n/N (%)  | 23/43 (53,5%)    |
| Poziom LDH przed terapią glofitamabem: w normie, n/N (%)                            | 9/43 (20,9%)     |
| Poziom LDH przed terapią glofitamabem: >GGN, n/N (%)                                | 25/43 (58,1%)    |
| Dodatkowe charakterystyki w badaniu <i>Rentsch 2022</i>                             |                  |
| Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia glofitamabem, mediana (zakres) [miesiące]  | 45 (9; 284)      |
| Stosowane terapie anty-CD20 przed glofitamabem, mediana (zakres)                    | 3 (1; 6)         |
| Poprzednia terapia CAR T: ogólnie, n/N (%)  | 9/9 (100,0%)     |
| Poprzednia terapia CAR T: tisagenlecleucel, n/N (%)                                 | 6/9 (66,7%)      |
| Poprzednia terapia CAR T: axicabtagene ciloleucel, n/N (%)                          | 3/9 (33,3%)      |
| Zdarzenia niepożądane CAR T: zespół uwalniania cytokin, n/N (%)                     | 6/9 (66,7%)      |
| Zdarzenia niepożądane CAR T: neurotoksyczność, n/N (%)                              | 2/9 (22,2%)      |
| Najlepsza odpowiedź na terapię CAR T: SD, n/N (%)                                   | 1/9 (11,1%)      |
| Najlepsza odpowiedź na terapię CAR T: PR, n/N (%)                                   | 6/9 (66,7%)      |
| Najlepsza odpowiedź na terapię CAR T: CR, n/N (%)                                   | 2/9 (22,2%)      |
| Czas od infuzji CAR T do rozpoczęcia terapii glofitamabem, mediana (zakres) [dni]   | 187 (86; 655)    |
| Szczytowa ekspansja komórek CAR T, mediana (zakres) [kopie/μg DNA]                  | 3260 (54; 12578) |
| Ekspansja komórek CAR T przed terapią glofitamabem, mediana (zakres) [kopie/μg DNA] | 34 (0; 1470)     |
| Pacjenci bez wykrywalnych komórek CAR T przed terapią glofitamabem, n/N (%)         | 3/9 (33,3%)      |

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Badanie/charakterystyka             | GLO         |
|-------------------------------------|-------------|
| Przerzuty w OUN, n/N (%)            | 1/9 (11,1%) |
| Objawy ze strony komórek B, n/N (%) | 3/9 (33,3%) |

Badanie *Birtas Atesoglu 2023* obejmowało 43 pacjentów, z których większość stanowili mężczyźni (65,1%). Mediana średniego wieku uczestników wyniosła 54 lata, z zakresem od 20 do 81 lat. Zauważalna była obecność dużej zmiany chorobowej ( $\geq 5$  cm) u około 30,2% pacjentów. Niemal połowa (46,5%) miała wcześniej przeszczepy autologiczne komórek macierzystych. Znacząca część uczestników miała również wysoką liczbę wcześniejszych linii leczenia (mediana 4, zakres od 3 do 6). Ponadto, ponad połowa pacjentów (53,5%) była oporna na pierwszą linię leczenia. Zdecydowana większość uczestników (95,3%) miała zdiagnozowany nieokreślony chłoniak rozproszony z dużych komórek B (DLBCL). W tym badaniu również zaobserwowano różnorodność w zakresie klasyfikacji komórek pochodzenia (COO), z niemal równą reprezentacją GCB i ABC. 7 chorych (16,3%) wykazywało stan sprawności 2 lub 3.

W porównaniu, badanie *Rentsch 2022* obejmowało znacznie mniejszą liczbę pacjentów (9 osób) i charakteryzowało się wyższą medianą wieku (66 lat). Również w tym przypadku widoczny był duży rozmiar zmian chorobowych, ale u mniejszego odsetka pacjentów (22,2%) oraz stosunkowo wysoki odsetek wcześniejszych autologicznych przeszczepów komórek macierzystych (55,6%). Wszyscy pacjenci w badaniu *Rentsch 2022* przeszli terapię CAR T (co wynikało z założeń badania, które miało na celu ocenę terapii glofitamabem po wcześniejszym leczeniu CAR-T). Zdarzenia niepożądane związane z terapii CAR T wystąpiły u 66,7% (zespół uwalniania cytokin) i 22,2% (neurotoksyczność).

### 7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obu badaniach stosowano standardowy schemat leczenia glofitamabem (choć w próbie *Birtas Atesoglu 2023* nie przedstawiono tego w sposób jednoznaczny, założono jednak że było to standardowe dawkowanie z uwagi na udział producenta leku w sponsorowaniu badania, fakt stosowania leku w programie leczenia *compassionate use*, oraz prowadzenie badania od 2021 roku, kiedy już zalecane dawkowanie zostało ustalone we wcześniejszych badaniach klinicznych). W obu badaniach leczenie prowadzono w ramach programów poszerzonego dostępu (*compassionate use* lub *pre-approval access program*), prowadzonych przez producenta leku odpowiednio w Turcji (badanie *Birtas Atesoglu 2023*) oraz Szwajcarii (*Rentsch 2022*). Ogółem pacjenci otrzymywali najpierw obinutuzumab w dawce 1000 mg dożylnie w 1 dniu 1 cyklu, na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia glofitamabem. Następnie, chorzy otrzymywali

glofitamab w dawce 2,5 mg 8 dnia 1 cyklu oraz w dawce 10 mg w 15 dniu 1 cyklu, po czym lek stosowano w dawce 30 mg w pierwszym dniu kolejnych 21-dniowych cykli. Leczenie stosowano przez maksymalnie 12 cykli.

Tabela 28. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Oceniany parametr | Badania <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i>   |
|-------------------|--|
| Oceniane leczenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką glofitamabu</li> <li>▪ glofitamab podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1, a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni)</li> <li>▪ leczenie prowadzono przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych</li> </ul> |

## 7.4 Skuteczność kliniczna

### 7.4.1 Przeżycie całkowite

Wyniki oceny przeżycia całkowitego (OS) raportowane w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022* podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy pierwszego z tych badań przedstawili dodatkowo wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości, w której testowali wpływ określonych charakterystyk wyjściowych pacjentów na medianę przeżycia – dane te również zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 29. Wyniki oceny przeżycia całkowitego w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Badanie/charakterystyka pacjentów  | Mediana OS (95% CI) [miesiące]  |
|--|---|
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 8,8 (4,85; 12,89)<br>1-roczone przeżycie: 29,6%   |
| <i>Rentsch 2022</i>  | nie osiągnięto<br>Pacjenci pozostający przy życiu w momencie ostatniej oceny: 5/9 (56%)   |
| <b>Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości oceny OS uwzględniającej wyjściową charakterystykę pacjentów, badanie <i>Birtas Atesoglu 2023</i></b> |   |
| Wiek (p = 0,56)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;60 lat (n = 31): 8,96 (4,20; 13,73)</li> <li>▪ ≥60 lat (n = 12): 4,53 (1,08; 7,98)</li> </ul>  |
| Płeć (p = 0,31)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety (n = 15): 10,11 (0,01; 20,26)</li> <li>▪ Mężczyźni (n = 28): 8,67 (3,34; 13,99)</li> </ul> |
| Choroba pierwotnie oporna na leczenie (ang. <i>primary refractory</i> ) (p = 0,09)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tak (n = 23): 8,96 (4,44; 13,49)</li> <li>▪ Nie (n = 20): 3,61 (0,44; 6,78)</li> </ul>             |
| Stopień zaawansowania choroby wg kryteriów Ann-Arbor (p = 0,01)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I II (n = 11): nie osiągnięto</li> <li>▪ III i IV (n = 32): 5,84 (3,56; 8,13)</li> </ul>           |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Badanie/charakterystyka pacjentów  | Mediana OS (95% CI) [miesiące]  |
|--|---|
| Duży rozmiar zmian chorobowych (ang. <i>bulky disease</i> , $\geq 5$ cm)<br>(p = 0,72) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie (n = 30): 8,67 (3,02; 14,32)</li> <li>▪ Tak (n = 13): 8,87 (1,90; 15,83)</li> </ul>  |
| Stopień sprawności wg ECOG (p = 0,03)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0 (n = 21): 8,96 (7,74; 10,19)</li> <li>▪ 1 (n = 15): 4,20 (0,01; 10,31)</li> <li>▪ 2 (n = 4): 10,11 (2,03; 18,20)</li> <li>▪ 3 (n = 3): 1,01 (0,23; 1,80)</li> </ul>                                |
| Wcześniejsza procedura ASCT (p = 0,44)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tak (n = 20): 12,78 (0,01; 26,31)</li> <li>▪ Nie (n = 22): 8,67 (4,78; 12,55)</li> </ul>   |
| Rodzaj pierwotnych komórek chłoniaka (COO, ang. <i>cell of origin</i> ) (p = 0,83)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Komórki B z ośrodków rozmnażania (GCB) (n = 19): 8,67 (3,64; 13,70)</li> <li>▪ Aktywowane komórki B (ABC) (n = 11): 10,11 (1,02; 19,21)</li> <li>▪ Nieznane (n = 13): 12,78 (1,27; 24,28)</li> </ul> |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (p = 0,82)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 (n = 16): 8,67 (3,96; 13,38)</li> <li>▪ 4 (n = 15): 8,96 (7,85; 10,08)</li> <li>▪ 5 (n = 10): 4,04 (0,01; 8,06)</li> <li>▪ 6 (n = 2): 3,61 (bd)</li> </ul>   |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH)<br>(p = 0,83)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W normie (n = 9): 8,67 (1,29; 16,05)</li> <li>▪ &gt;GGN (n = 25): 5,84 (0,01; 12,52)</li> </ul>  |
| Odpowiedź na leczenie glofitamabem (p < 0,001)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR (n = 8): nie osiągnięto</li> <li>▪ PR (n = 6): 13,89 (nie osiągnięto)</li> <li>▪ SD (n = 3): 10,11 (nie osiągnięto)</li> <li>▪ PD (n = 21): 5,02 (2,71; 7,33)</li> </ul>                          |

W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* roku mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,8 miesiąca, z przedziałem ufności 95% wynoszącym od 4,85 do 12,89 miesiąca, a oszacowane 1-roczone przeżycie całkowite wyniosło 29,6%. Wyraźnie widać też, że istotnymi czynnikami wpływającymi na niższe OS były: gorszy stan sprawności (ECOG Performance Status - PS: 3), zaawansowany stopień choroby oraz brak odpowiedzi na leczenie glofitamabem. Pacjenci klasyfikowani w stopniach zaawansowania choroby Ann Arbor I i II nie osiągnęli mediany OS, co może sugerować lepsze wyniki w tej grupie, natomiast pacjenci w bardziej zaawansowanych stopniach (III i IV) mieli medianę OS odpowiednio 13,8 i 5 miesięcy (p = 0,02). Z kolei pacjenci z najgorszym stanem sprawności (ECOG PS: 3) mieli medianę OS zaledwie 1,01 (95% CI: 0,23; 1,80) miesiąca, krótszą niż chorzy z ECOG 2 lub lepszym – 8,9 miesiąca (95% CI: 4,70; 13,23), p = 0,005. Podobnie, znaczne lepsze przeżycie odnotowano u pacjentów osiągających kompletną remisję (CR), którzy nie osiągnęli mediany OS (1-roczone przeżycie 83%), podczas gdy chorzy z częściową odpowiedzią (PR) charakteryzowali się medianą przeżycia 13,8 miesięcy (1-roczone przeżycie również wyniosło 83%). U chorych z progresją choroby pomimo leczenia, mediana OS była jeszcze krótsza i wyniosła 5,02 (95% CI: 2,71; 7,33) miesięcy (p < 0,001).

Natomiast w badaniu *Rentsch 2022* informacje są bardziej ograniczone z powodu mniejszej liczby pacjentów. Wskazano, że zmarło czterech pacjentów z powodu progresji chłoniaka i dwóch z nich otrzymało tylko jeden cykl leczenia. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu wynosił 70 dni, a mediana OS nie została osiągnięta.

### 7.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

W obu badaniach raportowano wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również dodatkowe wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości prowadzonej w badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, analizującej wpływ wybranych charakterystyk wyjściowych na medianę PFS.

Tabela 30. Wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Badanie/charakterystyka pacjentów   | Mediana PFS (95% CI) [miesiące]  |
|---|--|
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>   | 3,3 (2,34; 4,35)<br>1-roczone PFS: 29,6%   |
| <i>Rentsch 2022</i>   | 5,3 (bd) [161 dni]<br>Pacjenci bez progresji w momencie ostatniej oceny: 4/9 (44%)   |
| <b>Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości oceny PFS uwzględniającej wyjściową charakterystykę pacjentów, badanie <i>Birtas Atesoglu 2023</i></b> |  |
| Wiek (p = 0,72)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;60 lat (n = 31): 3,58 (0,01; 8,01)</li> <li>▪ ≥60 lat (n = 12): 1,70 (0,31; 3,10)</li> </ul>  |
| Płeć (p = 0,39)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety (n = 15): 10,11 (0,01; 23,98)</li> <li>▪ Mężczyźni (n = 28): 3,22 (2,49; 3,94)</li> </ul>   |
| Choroba głównie oporna na leczenie (ang. <i>primary refractory</i> ) (p = 0,46)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tak (n = 23): 3,38 (0,01; 7,19)</li> <li>▪ Nie (n = 20): 2,43 (1,63; 3,22)</li> </ul>   |
| Stopień zaawansowania choroby wg kryteriów Ann-Arbor (p = 0,004)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I i II (n = 11): nie osiągnięto</li> <li>▪ III i IV (n = 32): 2,62 (1,60; 3,65)</li> </ul>  |
| Duży rozmiar zmian chorobowych (ang. <i>bulky disease</i> , ≥5 cm) (p = 0,96)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie (n = 30): 3,02 (0,01; 8,19)</li> <li>▪ Tak (n = 13): 3,35 (2,32; 4,47)</li> </ul>   |
| Stopień sprawności wg ECOG (p < 0,001)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0 (n = 21): 3,38 (0,01; 7,79)</li> <li>▪ 1 (n = 15): 3,22 (1,51; 4,92)</li> <li>▪ 2 (n = 4): 10,11 (0,01; 21,06)</li> <li>▪ 3 (n = 3): 0,52 (0,42; 0,63)</li> </ul> |
| Wcześniejsza procedura ASCT (p = 0,40)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tak (n = 20): 3,02 (0,01; 10,31)</li> <li>▪ Nie (n = 22): 3,22 (1,93; 4,50)</li> </ul>  |
| Rodzaj pierwotnych komórek chłoniaka (COO, ang. <i>cell of origin</i> ) (p = 0,74)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Komórki B z ośrodków rozmnażania (GCB) (n = 19): 2,43 (0,37; 4,48)</li> <li>▪ Aktywowane komórki B (ABC) (n = 11): 3,58 (1,59; 5,56)</li> </ul>                     |

| Badanie/charakterystyka pacjentów                   | Mediana PFS (95% CI) [miesiące]  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nieznane (n = 13): 3,35 (0,01; 13,17)</li> </ul>  |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (p = 0,73)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 (n = 16): 2,62 (1,39; 3,86)</li> <li>▪ 4 (n = 15): 3,58 (0,01; 7,27)</li> <li>▪ 5 (n = 10): 1,93 (0,20; 3,66)</li> <li>▪ 6 (n = 2): 2,43 (bd)</li> </ul>                  |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (p = 0,70) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W normie (n = 9): 3,38 (0,01; 12,53)</li> <li>▪ &gt;GGN (n = 25): 2,82 (1,88; 3,76)</li> </ul>  |
| Odpowiedź na leczenie glofitamabem (p < 0,001)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR (n = 8): nie osiągnięto</li> <li>▪ PR (n = 6): 13,88 (nie osiągnięto)</li> <li>▪ SD (n = 3): 10,11 (nie osiągnięto)</li> <li>▪ PD (n = 21): 2,43 (1,84; 3,02)</li> </ul> |

W badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 2,34; 4,35), przy okresie obserwacji pacjentów wynoszącym (mediana) 5,7 miesiąca (zakres 0,30–14,9 miesiąca). Oceniano również wpływ różnych czynników klinicznych i związanych z leczeniem na PFS, gdzie istotne statystycznie czynniki to zły stan sprawności pacjenta (ECOG PS 3), zaawansowany etap choroby oraz brak odpowiedzi na leczenie glofitamabem. Dla pacjentów w wczesnym etapie choroby (stopień I i II wg skali Ann Arbor) mediana PFS nie została osiągnięta, podczas gdy dla pacjentów w stopniu 3 i 4 mediana PFS wynosiła odpowiednio 2,8 miesiąca (95% CI: 0,01; 7,07) i 2,4 miesiąca (95% CI: 1,26; 3,60). Pacjenci z najgorszym stanem funkcjonalnym (ECOG PS 3) mieli medianę PFS wynoszącą tylko 0,52 miesiąca (95% CI: 0,42; 0,63), co było krótsze niż u pacjentów z ECOG PS ≤2, gdzie mediana PFS wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 0,01; 7,48), p < 0,001. Dla pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) po leczeniu glofitamabem, mediana PFS nie została osiągnięta, a dla tych, którzy osiągnęli częściową odpowiedź (PR), mediana PFS wyniosła 13,88 miesiąca. Szacowany 1-roczy wskaźnik PFS dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (osiągnęli CR lub PR), wyniósł 83%.

Z kolei w badaniu *Rentsch 2022* mediana PFS wyniosła 161 dni, co odpowiada około 5,3 miesiąca – mediana obserwacji dla tej oceny wynosiła 246 dni (około 8,1 miesięcy). Stwierdzono, że 44% (4/9) pacjentów nie stwierdzono progresji, a 5/9 (56%) pozostawało przy życiu w momencie ostatniej oceny.

### 7.4.3 Odpowiedź na leczenie

Informacje odnośnie oceny odpowiedzi na leczenie odnaleziono w obu badaniach: *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej, natomiast w przypadku badania *Birtas Atesoglu 2023* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy w podgrupach chorych wyróżnionych względem



wybranych charakterystyk wyjściowych, prezentując odsetek chorych z ogólną odpowiedzią (CR + PR) vs odsetek chorych bez odpowiedzi (SD + PD).

Tabela 31. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Badanie/charakterystyka pacjentów  | Kategoria odpowiedzi na leczenie  |
|--|---|
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 8/38 (21%)</li> <li>▪ PR: 6/38 (16%)</li> <li>▪ SD: 3/38 (8%)</li> <li>▪ PD: 21/38 (55%)</li> <li>▪ ORR (CR+PR): 14/38 (37%)</li> <li>▪ Brak oceny (zgon przed oceną): 5/43 (12%)</li> </ul> |
| <i>Rentsch 2022</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 4/9 (44,4%)</li> <li>▪ PR: 2/9 (22,2%)</li> <li>▪ SD: 1/9 (11,1%)</li> <li>▪ PD: 2/9 (22,2%)</li> <li>▪ ORR (CR+PR): 6/9 (66,7%)</li> </ul>  |
| <b>Wyniki analizy wrażliwości oceny ORR uwzględniającej wyjściową charakterystykę pacjentów, badanie <i>Birtas Atesoglu 2023</i>, (ORR vs brak odpowiedzi)</b> |   |
| Wiek (p = 0,80)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;60 lat (n = 31): 35,7% vs 64,3%</li> <li>▪ ≥60 lat (n = 12): 40% vs 60%</li> </ul>   |
| Płeć (p = 0,25)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety (n = 15): 50% vs 50%</li> <li>▪ Mężczyźni (n = 28): 30,8% vs 69,2%</li> </ul>  |
| Choroba głównie oporna na leczenie (ang. <i>primary refractory</i> ) (p = 0,98)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tak (n = 23): 39,1% vs 60,9%</li> <li>▪ Nie (n = 20): 33,3% vs 66,7%</li> </ul>  |
| Stopień zaawansowania choroby wg kryteriów Ann-Arbor (p = 0,01)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I i II (n = 11): 70% vs 30%</li> <li>▪ III i IV (n = 32): 25% vs 75%</li> </ul>  |
| Duży rozmiar zmian chorobowych (ang. <i>bulky disease</i> , ≥5 cm) (p = 0,57)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie (n = 30): 40% vs 60%</li> <li>▪ Tak (n = 13): 30,8% vs 69,2%</li> </ul>  |
| Stopień sprawności wg ECOG (p = 0,64)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0 (n = 21): 42,1% vs 57,9%</li> <li>▪ 1 (n = 15): 38,5% vs 61,5%</li> <li>▪ 2 (n = 4): 25% vs 75%</li> <li>▪ 3 (n = 3): 0% vs 100%</li> </ul>  |
| Wcześniejsza procedura ASCT (p = 0,51)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tak (n = 20): 41,2% vs 58,8%</li> <li>▪ Nie (n = 22): 30% vs 70%</li> </ul>  |
| Rodzaj pierwotnych komórek chłoniaika (COO, ang. <i>cell of origin</i> ) (p = 0,86)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Komórki B z ośrodków rozmnażania (GCB) (n = 19): 40% vs 60%</li> <li>▪ Aktywowane komórki B (ABC) (n = 11): 30% vs 70%</li> <li>▪ Nieznane (n = 13): 38,5% vs 61,5%</li> </ul>                   |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (p = 0,75)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 (n = 16): 33,3% vs 66,7%</li> <li>▪ 4 (n = 15): 46,2% vs 53,8%</li> <li>▪ 5 (n = 10): 25% vs 75%</li> <li>▪ 6 (n = 2): 50% vs 50%</li> </ul>   |

| Badanie/charakterystyka pacjentów                       | Kategoria odpowiedzi na leczenie   |
|---|--|
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ( $p = 0,13$ ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W normie (<math>n = 9</math>): 41,7% vs 58,3%</li> <li>▪ &gt;GGN (<math>n = 25</math>): 18,2% vs 81,8%</li> </ul> |
| Odpowiedź na leczenie głofitamabem                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie oceniano</li> </ul>   |

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby, ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (CR + PR).

W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* ogółem uwzględniono 43 chorych, którzy otrzymali medianę 4 (zakres: 1-12) cykli leczenia. W tej grupie, nie wszyscy pacjenci mogli zostać ocenieni pod kątem odpowiedzi na leczenie, ponieważ 5 (11%) z nich zmarło przed przeprowadzeniem takiej oceny – dwa zgony były spowodowane COVID-19, jeden był wynikiem zespołu uwalniania cytokin (CRS), jeden z powodu progresji choroby, a jeden z powodu arytmii. Z 38 pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi, 21% (8 pacjentów) osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), a 16% (6 pacjentów) osiągnęło odpowiedź częściową (PR) po leczeniu głofitamabem. U 8% (3 pacjentów) stwierdzono stabilną chorobę (SD), podczas gdy 55% (21 pacjentów) doświadczyło progresji choroby (PD). Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi wynosiła 84 (zakres: 42; 252) dni. Po leczeniu głofitamabem sześciu pacjentów przeszło transplantację komórek macierzystych – trzech miało alloprzeszczep (AlloSCT), z których jeden osiągnął CR w ciągu 3 miesięcy po przeszczepie, ale drugi zmarł z powodu sepsy i choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. *graft vs host*) w ciągu 101 dni po AlloSCT; trzeci zmarł z powodu sepsy 9 dni po AlloSCT. Pozostali trzej pacjenci mieli autoprzeszczep (ASCT), gdzie dwóch osiągnęło CR i byli nadal przy życiu odpowiednio 11 i 4 miesiące po ASCT, natomiast trzeci pacjent z SD ostatecznie zmarł na skutek progresji choroby 4 miesiące po ASCT. W analizie wrażliwości jedynie stopień zaawansowania w skali Ann-Arbor istotnie wpływał na odpowiedź na leczenie ( $p = 0,01$ ) i większość pacjentów w stopniu I i II uzyskiwała odpowiedź na leczenie (70%), natomiast wśród chorych ze stopniem III i IV odpowiedź uzyskało jedynie 25% chorych.

W przypadku badania *Rentsch 2022*, wszyscy pacjenci byli poddani ocenie odpowiedzi na leczenie, co jest różnicą w porównaniu z badaniem *Birtas Atesoglu 2023*, gdzie niektórzy pacjenci zmarli przed oceną odpowiedzi – należy jednak pamiętać, że badanie *Rentsch 2022* było dużo mniejszą próbą (9 vs 43 pacjentów). W badaniu *Rentsch 2022*, ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) głofitamabem wynosiła 67% – CR po ocenie PET-CT osiągnęło 4 pacjentów, PR osiągnęło 2 pacjentów, SD stwierdzono u 1 pacjenta, a PD wystąpiło u 2 pacjentów (ocena najlepszej odpowiedzi). Mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 8,3 miesiąca, przy czym jeden pacjent osiągnął CR już po pierwszym cyklu leczenia. U trzech pacjentów, którzy ostatecznie osiągnęli CR, początkowo stwierdzono PR, która została udokumentowana po 2 lub 3 cyklach leczenia, po średnio 56 dniach. Dwoje pacjentów z PR miało nawrót choroby po średnio 142 dniach od pierwszego wlewu głofitamabu, co skłoniło ich do przedwczesnego zakończenia leczenia.

## 7.5 Bezpieczeństwo

Informacje odnośnie bezpieczeństwa stosowania ocenianej terapii (glofitamabu) przedstawiono w obu analizowanych badaniach – *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach *Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*.

| Badanie                     | Wszystkie stopnie nasilenia | AEs $\geq 3$ stopnia | AEs 5 stopnia<br>(AEs zakończone zgonem) |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|--|
| <b>Anemia</b>               |                             |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | 16 (37,2%)                  | 8 (18,6%)            | 0 (0,0%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>         | 1 (11%)                     | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Neutropenia</b>          |                             |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | 17 (39,5%)                  | 10 (23,2%)           | 0 (0,0%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>         | 3 (33%)                     | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Trombocytopenia</b>      |                             |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | 12 (27,9%)                  | 8 (18,6%)            | 0 (0,0%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>         | 1 (11%)                     | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Zmęczenie</b>            |                             |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | 14 (32,6%)                  | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>         | 7 (78%)                     | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Nudności</b>             |                             |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | 9 (20,9%)                   | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>         | 4 (44%)                     | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Biegunka</b>             |                             |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | 3 (7,0%)                    | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>         | 3 (33%)                     | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Gorączka</b>             |                             |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i> | 16 (37,2%)                  | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)                                 |

| Badanie  | Wszystkie stopnie nasilenia                          | AEs $\geq 3$ stopnia | AEs 5 stopnia<br>(AEs zakończone zgonem) |
|--|--|----------------------|--|
| <i>Rentsch 2022</i>  | 6 (67%)<br>mediana dni z gorączką: 1<br>(zakres 1-3) | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Zespół uwalniania cytokin (CRS)</b>                                 |  |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 12 (27,9%)   | 4 (9,3%)             | 1 (2,3%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>  | 2 (22%)  | bd.                  | bd.                                      |
| <b>Neurologiczne AEs</b>   |  |                      |  |
| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  | 3 (7%)   | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)                                 |
| <i>Rentsch 2022</i>  | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)                                 |
| <b>Dodatkowe AEs raportowane w badaniu <i>Birtas Atesoglu 2023</i></b> |  |                      |  |
| Gorączka neutropeniczna  | 8 (18,6%)  | 0 (0,0%)             | 2 (4,7%)                                 |
| Zakażenie COVID-19   | 9 (20,9%)  | 0 (0,0%)             | 4 (9,3%)                                 |
| Nasilenie objawów choroby nowotworowej (ang. <i>tumor flare</i> )      | 2 (4,7%)   | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)                                 |
| <b>Dodatkowe AEs raportowane w badaniu <i>Rentsch 2022</i></b>         |  |                      |  |
| Zespół rozpadu guza (ang. <i>tumor lysis syndrome</i> )                | 1 (11%)  | bd.                  | bd.                                      |
| Wymioty  | 1 (11%)  | bd.                  | bd.                                      |
| Zaparcia   | 4 (44%)  | bd.                  | bd.                                      |
| Duszność   | 2 (22%)  | bd.                  | bd.                                      |
| Kaszel   | 2 (22%)  | bd.                  | bd.                                      |
| Zakażenia  | 4 (44%)  | bd.                  | bd.                                      |
| Zakażenia bakteryjne (gram dodatnie)                                   | 1 (11%)  | bd.                  | bd.                                      |
| Zakażenia wirusowe   | 3 (33%)  | bd.                  | bd.                                      |

W badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, hematologiczne zdarzenia niepożądane były najbardziej rozpowszechnione wśród pacjentów leczonych głofigitabem. Neutropenia została zaobserwowana u 17 z 43 pacjentów, co stanowi 39,5%, a neutropenia stopnia 3 lub wyższego wystąpiła u 10 pacjentów (23,2%). W przypadku anemii, wystąpiła ona u 16 pacjentów (37,2%), z czego u 8 osiągnęła stopień 3 lub wyższy (18,6%). Trombocytopenia została zanotowana u 12 pacjentów (27,9%), z  $\geq 3$  stopniem nasilenia również u 8 z nich (18,6%). Zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 12 pacjentów (27,9%), z cięższą formą ( $\geq$

#### Columvi (głofigitab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

stopień 3) u 4 pacjentów (9,3%) i najcięższą formą (stopień 5) u jednego pacjenta. Zdarzenia neurologiczne odnotowano tylko u 3 pacjentów (7%), wszystkie były stopnia 2 lub niższego.

W trakcie programu leczenia (*compassionate use*), który miał miejsce w okresie pandemii COVID-19, infekcję tym wirusem nabyło 9 pacjentów (20,9%). Łącznie 16 pacjentów przeżyło do czasu analizy, podczas gdy 27 zmarło. Cztery zgony były bezpośrednio spowodowane przez COVID-19.

W badaniu *Rentsch 2022* obserwowano ogólnie akceptowalną tolerancję głoFITAMABU. Wszyscy dziewięciu pacjentów zakończyło co najmniej jeden cykl leczenia, a większość (7 z 9) doświadczyła zmęczenia, szczególnie w pierwszych dniach po infuzji. Zespół uwalniania cytokin wystąpił u dwóch pacjentów podczas pierwszego cyklu, w obu przypadkach zdarzenie to obserwowano w 2 stopniu nasilenia. Neutropenia była obserwowana tylko u trzech pacjentów, z czego u dwóch była to neutropenia 3 stopnia. U jednego pacjenta odnotowano niedokrwistość (1 stopnia), oraz trombocytopenię (1 stopnia). Inne zdarzenia niepożądane były mniej nasilone i dotyczyły m.in. zaparc, biegunki, nudności i duszności. Ogólnie, w badaniu odnotowano 4 (44%) zgony, wszystkie z powodu progresji choroby.

## 8 Glofitamab w monoterapii vs wybrane komparatory –porównania pośrednie

Ponieważ badania dla glofitamabu w monoterapii były bez grupy kontrolnej w ramach próby porównania pośredniego z wybranymi komparatorami uwzględniono wszystkie dostępne materiały, w tym:

- porównania pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) vs:
  - terapia CAR-T (akcykabtagen cyloleucel) (Roche 2023, Locke 2023),
  - terapia CAR-T (tisagenlecleucel) (Roche 2023),
  - tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Roche 2023),
  - piksantron (Roche 2023),
  - bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (Roche 2023),
  - lenalidomid (Roche 2023).
- porównania pośrednie metodą analizy wskaźników *propensity* (powinowactwa, skłonności) (PSA, ang. *propensity score analysis*), z użyciem dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji (ang. *propensity score matching*) lub ważeniem odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weightinig*) vs:
  - bendamustyna skojarzona z rytuksymabem (Roche 2023),
  - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Roche 2023),
- proste zestawienie wyników poszczególnych badań, bez żadnej korekty (Messori 2022).

### 8.1 Porównanie pośrednie z wybranymi komparatorami – niepublikowane skorygowane porównania pośrednie

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących glofitamab z terapiami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie, Zleceniodawca (firma Roche) dostarczył dodatkowe analizy (nieopublikowane, wykonane przez zewnętrzną firmę), mające na celu porównanie pośrednie terapii glofitamabem z wybranymi komparatorami (Roche 2023). Analizy te obejmowały porównanie pośrednie korygowane charakterystykami populacji **MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*)** dla porównania glofitamabu z: tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem, bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, lenalidomidem, piksantronem oraz terapiami CAR-T (akcykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel). Analiza MAIC pozwala dopasować populację ocenianej interwencji, dla której dostępne są indywidualne dane pacjentów (IPD, ang. *individual patients data*), do populacji komparatora, dla której dostępne są jedynie

zagregowane dane odnośnie charakterystyki pacjentów (opublikowane wyniki badania). W tak dopasowanej populacji można następnie wyznaczać zależności pomiędzy grupami przy użyciu standardowych metod. Dodatkowo wykonano również porównanie pośrednie metodą analizy wskaźników *propensity* (wskaźniki powinowactwa, skłonności) **PSA (ang. propensity score analysis)**, z użyciem dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji **propensity score matching** lub ważeniem odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (**IPTW, ang. inverse probability of treatment weightig**) w której oceniane przypadki w grupie interwencji i komparatora mogły zostać zestawione, gdyż dysponowano IPD zarówno w grupie interwencji, jak i kontroli. Analizę tę wykonano dla porównania glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem oraz z terapią polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem – dopasowanie wspomnianą metodą przy użyciu indywidualnych danych pacjentów otrzymujących obie porównywane terapie było możliwe, gdyż firma Roche była sponsorem badań nad tymi terapiami i dysponowała szczegółowymi wynikami prowadzonych prób klinicznych.

W przypadku obu analiz, po stronie glofitamabu wykorzystano dane dla pacjentów (N = 155) z badania *Dickinson 2022*, z odcięciem danych w styczniu 2023. Na potrzeby konkretnych porównań, populacja tego badania mogła być dalej zawężana, aby jak najlepiej reprezentować populację spełniającą kryteria włączenia do danego porównania. Następnie, w obrębie tak wyselekcjonowanej populacji, ustalano wagi dla poszczególnych pacjentów, które pozwalały dopasować wyniki oceny tych pacjentów do wyników oceny pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne (aby uzyskać efekt jak najbardziej zbliżony do tego, który obserwowany byłby, gdyby porównane interwencje oceniano w ramach tego samego badania klinicznego). Po stronie komparatorów natomiast, w przypadku analizy MAIC, wykorzystano wyniki oraz charakterystyki wyjściowe pacjentów, raportowane w publikacjach badań nad poszczególnymi terapiami – w przypadku analizy PSA, jak już wspomniano, dysponowano indywidualnymi danymi pacjentów dla komparatorów. W tabeli poniżej podsumowano badania dla komparatorów, wykorzystane w prowadzonej analizie.

Tabela 33. Badania wykorzystane po stronie komparatorów w analizach MAIC oraz PSA, dla porównania glofitamabu z wybranymi komparatorami.

| Komparator              | Badanie                         | N   | Populacja dla której ekstrahowano dane | Populacja włączona do badania   |
|-------------------------|---------------------------------|-----|--|---|
| <b>Analiza MAIC</b>     |                                 |     |  |   |
| Aksykabtagen cyloleucel | ZUMA-1 ( <i>Jacobson 2021</i> ) | 101 | mITT                                   | Oporny lub nawrotowy DLBCL (DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL, oraz tFL), $\geq 2$ linie leczenia |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Komparator   | Badanie                        | N   | Populacja dla której ekstrahowano dane | Populacja włączona do badania  |
|--|--------------------------------|-----|--|--|
| Tisagenlecleucel   | <i>JULIET (Schuster 2019)</i>  | 115 | FAS                                    | Oporny lub nawrotowy DLBCL (HGBCL, oraz tFL, nie włączono PMBCL), $\geq 2$ linie leczenia  |
| Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem                        | <i>L-MIND (Duell 2021)</i>     | 80  | populacja oceny skuteczności           | Oporny lub nawrotowy DLBCL (w tym tFL wolno rosnący, z następującym nawrotem DLBCL), $\geq 2$ linie leczenia   |
| Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem                        | <i>Hong 2018</i>               | 58  | FAS                                    | Oporny lub nawrotowy DLBCL, $\geq 2$ linie leczenia  |
| Lenalidomid  | <i>RE-MIND (Broccoli 2019)</i> | 76  | FAS                                    | Oporny lub nawrotowy DLBCL (w tym tFL wolno rosnący, z następującym nawrotem DLBCL), $\geq 2$ linie leczenia   |
| Piksantron   | <i>Eyre 2016</i>               | 90  | FAS                                    | DLBCL (w tym 27 [63%] de novo DLBCL, 30 [33%] z transformowanym wolno rosnącym NHL, oraz 4 [4%] chorych z transformacją Richtera), $\geq 2$ linie leczenia                       |
| <b>Analiza PSA</b>   |                                |     |  |  |
| Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem                        | <i>GO29635</i>                 | 40  | IPD (badanie firmy Roche)              | Dopasowano pacjentów uczestniczących w fazie z randomizacją z kohorty bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem  |
| Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem | <i>GO29635</i>                 | 152 | IPD (badanie firmy Roche)              | Dopasowywano pacjentów uczestniczących w fazie wstępnej badania, oraz w fazie z randomizacją w ramionach oznaczonych jako „G” oraz „H”, w których stosowano ocenianą interwencję |

W przypadku terapii CAR-T – aksykabtagenu cyloleucelu, uwzględniono dane z jednego badania klinicznego, *ZUMA-1*, łącznie dla 101 pacjentów. W badaniu uwzględniono chorych z DLBCL w podtypie inaczej nie sprecyzowanym (NOS), HGGCL, PMBCL oraz tFL, którzy otrzymali przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia. Dla porównania glofitamabu z drugą terapią CAR-T uwzględnianą w niniejszej analizie, tisagenlecleucelem, wykorzystano dane z badania *JULIET*, dla populacji 115 pacjentów. W badaniu tym uwzględniano chorych z DLBCL w podtypie HGBCL oraz tFL, nie uwzględniano natomiast pacjentów z PMBCL. Podobnie jak w badaniu *ZUMA-1*, wymagano by włączani pacjenci otrzymywali przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia. Dane dla komparatora – terapii skojarzonej tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, pochodziły z jednego badania klinicznego: *L-MIND*. W analizie uwzględniono populację oceny skuteczności, która liczyła 80 pacjentów – uwzględniono chorych z DLBCL i sprecyzowano, że do badania włączono również chorych z wolno rosnącym tFL, u których stwierdzono następnie nawrót

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



DLBCL. Taką samą populację uwzględniono w badaniu *RE-MIND*, które było źródłem danych dla porównania z samym lenalidomidem (n = 76). Podobnie jak w pozostałych badaniach, w próbach tych wymagano, by pacjenci otrzymywali wcześniej przynajmniej 2 linie terapii. Dane dla ramienia bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem zaczerpnięto z badania *Hong 2018*, w którym uwzględniono ogólnie chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL (n = 58). Informacje odnośnie leczenia piksantromem zaczerpnięto z badania *Eyre 2016* i grupa ta obejmowała 90 pacjentów. W badaniu uwzględniano pacjentów z DLBCL, przy czym 33% chorych miało nowotwór transformowany z innych, wolno rosnących NHL, a 4% - z transformacją Richtera. Tak jak w innych badaniach, wymogiem uczestnictwa w tej próbie było otrzymanie wcześniej przynajmniej 2 linii leczenia. Autorzy analizy MAIC wykorzystywali w obliczeniach dane prezentowane dla populacji uznawanych w poszczególnych jako główne – w praktyce obejmowało to populacje mITT (zmodyfikowane ITT), populacje FAS (wszyscy pacjenci z danej grupy otrzymujący określone leczenie), lub populacje inaczej definiowane, w których oceniano skuteczność leczenia (populacje oceny skuteczności leczenia).

W ramach porównania głofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem oraz polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, dysponowano indywidualnymi danymi pacjentów (IPD) po obu stronach porównania – dla komparatorów wykorzystano dane z badania *GO29365*, które było sponsorowane przez firmę Roche, można więc było dobrać z tej grupy pacjentów odpowiadających populacji ocenianej w badaniu *Dickinson 2022*.

Zarówno w analizie MAIC, jak również w analizie PSA, autorzy rozpatrywali szereg czynników, które mogły potencjalnie zostać wykorzystane we wzajemnym dopasowaniu populacji (ustaleniu wag) leczonych głofitamabem, lub wybranym komparatorem. Czynniki te podzielone na trzy grupy, w zależności od priorytetu ich wykorzystania w analizie: wysoki, średni oraz niski. W tabeli poniżej podsumowano poszczególne czynniki rozpatrywane w danej kategorii.

**Tabela 34. Czynniki dopasowania rozpatrywane w dopasowaniu ocenianych populacji w prowadzonym porównaniu pośrednim.**

| Priorytet czynników | Czynniki rozpatrywane do wykorzystania w prowadzonym porównaniu pośrednim  |
|---------------------|--|
| Wysoki              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI) (0–2 vs 3–5)/AA-IPI (0–1 vs 2–3) i/lub dowolny z jego składników:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek (średni, lub mediany jeśli średnia nie została podana, lub % osób <math>\geq 60</math> lat, jeśli żadne z nich nie zostało podane)</li> <li>• ECOG PS (0–1 vs <math>\geq 2</math>) [0 vs 1 nie jest tak ważne prognostycznie]</li> <li>• Stadium Ann Arbor (I–II vs III–IV)</li> <li>• Wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</li> </ul> </li> </ul> |

Columvi (głofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Priorytet czynników | Czynniki rozpatrywane do wykorzystania w prowadzonym porównaniu pośrednim   |
|---------------------|---|
|                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność choroby pozawęzłowej (tak/nie lub liczba zgłoszonych zmian chorobowych)</li> <li>▪ Oporność (definicja może się różnić w zależności od badań) na pierwszą linię leczenia</li> <li>▪ Oporność (definicja może się różnić w zależności od badań) na ostatnią linię leczenia</li> <li>▪ Oporność (definicja może się różnić w zależności od badań) na dowolną linię leczenia               <ul style="list-style-type: none"> <li>• niektórzy doradcy uznali ten czynnik za mniej priorytetowy w porównaniu z dwoma poprzednimi, oraz za nieco mniej ważny w porównaniu ze wczesnym nawrotem/opornością na poszczególne środki lecznicze</li> </ul> </li> <li>▪ Podtyp histologiczny (np. HGBCL, PMBCL lub DLBCL/tFL)</li> <li>▪ Chłoniak z podwójnymi/potrójnymi patologicznymi mutacjami (czynnik priorytetowy w stosunku do podtypu histologicznego, jeśli oba zostały zgłoszone):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ma to podobne znaczenie do podtypu histologicznego, ponieważ chłoniak z podwójnymi/potrójnymi patologicznymi mutacjami odpowiada HGBCL (ich definicje mogą się różnić w zależności od badań), więc kontrola obu czynników nie zawsze jest potrzebna i można priorytetowo traktować tylko jeden</li> </ul> </li> <li>▪ Wczesny nawrót po SCT (np. zdefiniowany jako czas trwania odpowiedzi [DOR] lub czas od zakończenia transplantacji do następnej linii leczenia &lt;12 miesięcy)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewielu pacjentów miało ten stan w kohorcie badania <i>Dickinson 2022</i>; jeśli kontrolowanie tego czynnika nie było wykonalne ze względu na niską ESS, rozważano wykorzystanie wcześniejszego przeszczepu ASCT jako substytutu</li> </ul> </li> <li>▪ Liczba wcześniejszych linii leczenia (np. 3 vs &gt;3 [brak klinicznie ustalonego progu], lub mediany)</li> </ul> |
| Średni              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duże zmiany chorobowe (definicja może się różnić w zależności od badania [brak klinicznie ustalonego progu])</li> <li>▪ Oporność na chemioterapię</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie (lub oporność na leczenie) rytuksymabem i terapią antracyklinową               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawdopodobnie ten czynnik ma nieco niższe (lub podobne) znaczenie niż oporność na chemioterapię, więc gdy oba są raportowane, nie ma potrzeby kontrolowania obu i można preferować oporność na chemioterapię, w przeciwnym razie mogą być stosowane jako zamienniki</li> </ul> </li> <li>▪ Oporność na rytuksymab</li> <li>▪ Wczesny nawrót z ostatniej linii leczenia (np. zdefiniowany jako DOR lub czas od zakończenia ostatniego leczenia &lt;12 miesięcy), alternatywnie czas od zakończenia ostatniej terapii</li> </ul>   |
| Niski               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwotna diagnoza (DLBCL vs nie-DLBCL/wolno rozwijające się NHL)</li> <li>▪ Typ komórek pochodzenia choroby (za pomocą immunohistochemii [IHC] lub profilowania ekspresji genów [GEP]; gdy oba są raportowane, preferowano metodę GEP)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli raportowane są wartości takie jak komórki B z ośrodków rozmnażania (GCB), nie-GCB i aktywowane komórki B (ABC), wtedy nie-GCB i ABC mogą być łączone (rozpatrywanie czynnika GCB vs pozostałe typy); dotyczy to również w pewnym stopniu kategorii "niesklasyfikowana", chociaż nie jest to jasne</li> <li>• Jeśli jako kategoria jest raportowana ABC, to metodą oceny jest z definicji GEP</li> </ul> </li> <li>• Ta zmienna może mieć wiele brakujących wartości, szczególnie dla wyników GEP. W takich przypadkach należy preferować tę definicję zmiennej, przy której mamy &lt;50% brakujących danych</li> <li>▪ Zajęcie szpiku kostnego</li> <li>▪ Pierwotny przeszczep szpiku kostnego               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występuje bardzo rzadko i jest również rzadko raportowany, dodatkowo w badaniu <i>Dickinson 2022</i> tylko 1 pacjent miał taki przeszczep, więc najprawdopodobniej nie można kontrolować tego czynnika</li> </ul> </li> <li>▪ Wcześniejsze SCT</li> </ul>   |

Główne źródła danych o charakterystyce pacjentów pochodziły z kluczowych publikacji dla danego badania, które dostarczały najnowsze informacje o skuteczności i tolerancji leczenia dla ocenianej populacji. W przypadkach, gdy brakowało danych na temat określonych czynników dla analizowanej populacji, rozważano uzupełnienie ich średnimi wartościami lub proporcjami z innych, podobnych grup (np. z dodatkowych publikacji, prezentujących wyniki dla populacji bezpieczeństwa, lub z alternatywnego punktu odcięcia danych). W sytuacji, gdy kluczowe czynniki były różnie definiowane w różnych badaniach, dokonywano prób dostosowania definicji w analizowanym badaniu *Dickinson 2022* tak, aby odpowiadały definicjom z badań porównawczych – dla przykładu, kategorie z niską liczbą pacjentów mogły być łączone, a np. czynniki wyrażone przez ciągłą zmianę mogły być przekształcane (np. przez podział na kategorie, używanie średnich zamiast median itd.). Celem tego działania było umożliwienie lepszego dopasowania modeli. W niektórych przypadkach, gdy dostosowanie definicji czynnika było niemożliwe lub istniały wątpliwości co do jego właściwej definicji, takie czynniki mogły być brane pod uwagę w analizach wrażliwości.

W przypadku brakujących danych dotyczących kategoriycznych czynników w badaniach porównawczych, stosowano renormalizację proporcji kategorii bez uwzględniania brakujących danych. Natomiast w badaniu *Dickinson 2022*, brakujące wartości czynników były imputowane na podstawie najczęściej występującej wartości (moda) lub średniej wartości. Takie podejście umożliwiało zachowanie pacjentów w analizie bez konieczności ich wykluczania. Wyjątkiem od tej reguły była duża ilość brakujących danych dla określonych zmiennych po stronie glofitamabu – w takich przypadkach brakujące dane traktowano jako oddzielną kategorię dla obu porównywanych terapii, zamiast prowadzić imputację danych. Kontrolowanie wszystkich czynników, jak na przykład ECOG PS 2 w badaniu NP30179 (wszyscy pacjenci mieli ECOG PS<2), nie było możliwe. W analizach porównawczych stosowano różne metody imputacji lub wykluczania tych danych, w zależności od ich proporcji i znaczenia.

Ogółem, po dopasowaniu rozpatrywanych populacji (w metodzie MAIC lub PSA), przeliczano efekty pomiędzy ocenianymi grupami (glofitamab vs komparator), dla uwzględnianych punktów końcowych. W analizie uwzględniono szereg istotnych punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), w ocenie niezależnej komisji (IRC) lub badaczy (INV)
- Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), w ocenie niezależnej komisji (IRC) lub badaczy (INV)
- Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), w ocenie niezależnej komisji (IRC) lub badaczy (INV)

- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOCR), w ocenie niezależnej komisji (IRC) lub badaczy (INV)
- Przerwanie leczenia z powodu AEs

Poszczególne punkty końcowe raportowano w zależności od dostępności wyniku dla danego porównania. Definicje poszczególnych punktów końcowych po stronie glocitamabu starano się ustalić tak, aby jak najlepiej dopasowywały definicje stosowane w badaniach po stronie komparatora.

Dalsze szczegóły metodyki poszczególnych analiz (MAIC, PSA) przedstawiono w rozdziałach poniżej, poświęconych ich wynikom.

### 8.1.1 Analiza MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*)

W ramach analizy MAIC, rozważano zarówno porównanie analizowanych interwencji bez dopasowania względem wyjściowych czynników (ang. *unadjusted comparison*), jak i wykorzystując dopasowanie (ang. *adjusted comparison*).

W ramach porównania bez dopasowania, stosowane metody zależały od rodzaju ocenianego efektu. Dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czasu trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOCR), czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS), zastosowano metody analizy typu „czas do zdarzenia”. Metoda Kaplana-Meiera była wykorzystywana do szacowania krzywych przeżycia dla każdej grupy leczenia. W celu oceny efektu terapeutycznego, używano hazardu względnego (HR) oraz 95% przedziałów ufności (CI), które obliczano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Dla efektów dychotomicznych, takich jak ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) i całkowita odpowiedź (CR), a także zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, wyznaczano iloraz szans (OR) pomiędzy grupami, wraz z jego 95% przedziałem ufności, za pomocą modelu regresji logistycznej. W przypadku porównań bez dopasowania, OR wyliczano bezpośrednio z liczby zaobserwowanych zdarzeń.

W ramach porównania z dopasowaniem, przyjęto iteracyjne podejście do identyfikacji najbardziej adekwatnego dla każdego z porównań wariantu podstawowego. W pierwszej kolejności, próbowano wykorzystać jak najwięcej danych, z jak największej populacji glocitamabu (n = 155). Przed przeprowadzeniem analiz, dążono do zwiększenia porównywalności między kohortami poprzez zastosowanie tych samych kryteriów kwalifikacyjnych w kohorcie pacjentów z glocitamabem, co w badaniu dla danego komparatora – pod warunkiem, że takie postępowanie nie skutkowało zmniejszeniem liczby pacjentów w

kohorcie glocitamabu do nieakceptowalnego poziomu. Następnie, ogólne podejście polegało na próbie wykorzystania wszystkich dostępnych czynników dopasowania w wariancie podstawowym.

Jednak, z powodu dużej liczby czynników i istotnych różnic w niektórych z nich między badaniem *Dickinson 2022* a innymi badaniami, często konieczne było modyfikowanie tego podejścia. W przypadku, gdy efektywna wielkość próby (ESS) była zbyt mała, ograniczano się do użycia czynników o wysokim i średnim priorytecie. W skrajnych przypadkach, gdy nawet to podejście nie dawało wystarczającej ESS, dalsze redukcje listy zmiennych były dokonywane indywidualnie, z zachowaniem jak największej liczby klinicznie istotnych zmiennych. Dla czynników ciągłych, rozważano także równoważenie ich standardowego odchylenia (SD) przez uwzględnienie wartości czynnika podniesionej do kwadratu w procesie ustalania wag, lub przez konwersję mediany na średnią (jeśli średnia nie była bezpośrednio raportowana), pod warunkiem, że operacje te nie obniżały znacząco ESS. Takie podejście pozwalało na maksymalizowanie wiarygodności dopasowania, jednocześnie zachowując jak najwięcej czynników o wysokim i średnim priorytecie. Jednakże, wykluczenie potencjalnych czynników, o których wiadomo, że mogą istotnie wpływać na oceniany efekt, mogło skutkować zaburzeniem obserwowanych wyników.

W przypadku konieczności wykluczenia niektórych czynników dopasowania, przeprowadzano analizy wrażliwości, aby ocenić wpływ ich nieuwzględnienia na wyniki analizy. Dodatkowe analizy wrażliwości badały wpływ alternatywnych definicji niektórych czynników na uzyskany wynik – takie analizy mogły być prowadzone w ramach wariantu uwzględniającego wszystkie dostępne czynniki, w zależności od wpływu, jaki uwzględnienie czynników o niskim priorytecie miało na wielkość ESS. Analizy wrażliwości mogły być również prowadzone w przypadku odnotowania skrajnych wag w procesie dopasowania, z wykorzystaniem ograniczenia wag do określonej wartości, lub wykluczenia pacjentów z ekstremalnymi wagami. Rozkład poszczególnych czynników w grupie glocitamabu przed i po dopasowaniem był analizowany i porównywany z danymi raportowanymi w badaniach dla komparatora.

Przedziały ufności były obliczane przy użyciu metody bootstrapping, aby uwzględnić fakt, że wagi były szacowane, a nie znane. Dwie metody zostały wykorzystane dla ustalenia przedziałów ufności (CI) dla HR i OR, przy użyciu próby o wielkości 2000: wykorzystanie percentyli w próbie, lub wyznaczenie przedziałów metodą BCa (ang. *bias corrected accelerated*). Efekt z przedziałem ufności wyznaczonym na podstawie percentyli był uznawany za wynik podstawowy. W przypadku, gdy rozkład wyznaczonych wartości efektu wskazywał na odstępstwa od rozkładu normalnego, metoda BCa mogła być bardziej odpowiednia.

Tak więc, wyniki analizy danego punktu końcowego dla określonego porównania przedstawiono w wariancie podstawowym, prezentując dodatkowo wyniki wariantów wrażliwości, jeśli były prowadzone. W ramach danego wariantu, rozpatrywano trzy modele: model bez dopasowania (model UA, ang. *unadjusted*), model z dopasowaniem, gdzie przedziały ufności wyznaczano w metodzie bootstrap na podstawie percentyli w uzyskanej próbie ocenianego efektu (model B1), a także model, gdzie przedziały ufności wyznaczano w metodzie bootstrap, przy użyciu metody BCa (model B2).

### 8.1.1.1 Glofitamab vs aksykabtagen cyloleucel

Analizę porównawczą glofitamabu w porównaniu z aksykabtageniem cyloleucelu przeprowadzono w dwóch wariantach – oprócz podstawowego, wykonano również dodatkową analizę wrażliwości, w której kontrolowano wszystkie możliwe dla tego porównania czynniki (w porównaniu z wariantem podstawowym, dodatkowo uwzględniono czynniki o niskim priorytecie: pochodzenie komórek nowotworowych, zajęcie szpiku kostnego oraz wcześniejsze SCT). Wartości tych czynników w grupie glofitamabu przed i po dopasowaniu w ramach danego modelu, w porównaniu z wartościami raportowanymi dla aksykabtagenu cyloleucelu, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z aksykabtageniem cyloleucelu, analiza MAIC.

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu               | Glofitamab bez dopasowania (n=116) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=34,0)<br>Wariant podstawowy | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=19,9)<br>Wariant 1 | Aksykabtagen cyloleucel (n=101) |
|--|------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| Wiek (średnia)                                   | 62,20                              | 56,30  | 56,30   | 56,30                           |
| ECOG $\geq 1$ (%)                                | 0,54                               | 0,58   | 0,58  | 0,58                            |
| Stopień Ann-Arbor III–IV (%)                     | 0,77                               | 0,85   | 0,85  | 0,85                            |
| Wysokie LDH (%)                                  | 0,71                               | 0,61   | 0,61  | 0,61                            |
| Choroba pozawęzłowa (%)                          | 0,64                               | 0,69   | 0,69  | 0,69                            |
| IPI 3–5 (%)                                      | 0,53                               | 0,46   | 0,46  | 0,46                            |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)                 | 0,65                               | 0,26   | 0,26  | 0,26                            |
| Progresja w trakcie ostatniej linii leczenia (%) | 0,51                               | 0,66   | 0,66  | 0,66                            |
| Histologia HGBCL (%)                             | 0,08                               | 0,06   | 0,06  | 0,06                            |
| Histologia PMBCL (%)                             | 0,03                               | 0,08   | 0,08  | 0,08                            |
| Wczesny nawrót po SCT (%)                        | 0,10                               | 0,21   | 0,21  | 0,21                            |
| >2 wcześniejsze terapie (%)                      | 0,64                               | 0,69   | 0,69  | 0,69                            |
| Wielkość zmian chorobowych $\geq 10$ cm (%)      | 0,15                               | 0,16   | 0,16  | 0,16                            |

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu | Glofitamab bez dopasowania (n=116) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=34,0)<br>Wariant podstawowy | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=19,9)<br>Wariant 1 | Aksykabtagen cyloleucel (n=101) |
|------------------------------------|------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| COO: GCB (%)                       | 0,47                               | nie uwzględniano   | 0,49  | 0,49                            |
| COO : ABC/nie-GCB (%)              | 0,33                               | nie uwzględniano   | 0,17  | 0,17                            |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)        | 0,11                               | nie uwzględniano   | 0,12  | 0,12                            |
| Wcześniejsze SCT (%)               | 0,25                               | nie uwzględniano   | 0,25  | 0,25                            |

ESS – efektywna wielkość próby.

W tabeli poniżej podsumowano wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego glofitamabu z aksykabtagenu cyloleucelu. Wyniki modelu B1 (analiza z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap) były uznawane za główne – wyróżniono je podkreśleniem.

Tabela 36. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z aksykabtagenem cyloleucelu, analiza MAIC.

| Oceniany punkt końcowy  | Wariant podstawowy   | Wariant 1  |
|---|--|--|
| OS, HR (95% CI)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>1,502 (1,043; 2,161)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>1,645 (1,200; 2,199)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>1,645 (1,241; 2,334)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>1,502 (1,043; 2,161)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>1,982 (1,171; 2,404)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>1,982 (1,583; 3,364)</b></li> </ul> |
| PFS, ocena INV, HR (95% CI)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,340 (0,956; 1,878)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>1,263 (0,862; 1,741)</b></u></li> <li>▪ Model B2: 1,263 (0,834; 1,711)</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,340 (0,956; 1,878)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>1,457 (1,045; 1,881)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>1,457 (1,157; 2,135)</b></li> </ul>        |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena IRC, HR (95% CI)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,766 (0,430; 1,367)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,722 (0,197; 1,348)</b></u></li> <li>▪ Model B2: 0,722 (0,264; 1,501)</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,766 (0,430; 1,367)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,625 (0,312; 1,259)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,625 (0,042; 0,921)</b></li> </ul>        |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena INV, HR (95% CI)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,849 (0,537; 1,341)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,706 (0,292; 1,175)</b></u></li> <li>▪ Model B2: 0,706 (0,313; 1,197)</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,849 (0,537; 1,341)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,514 (0,266; 1,165)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,514 (0,004; 0,761)</b></li> </ul>        |
| Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR), ocena INV, HR (95% CI) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,617 (0,283; 1,345)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,523 (0,039; 1,343)</b></u></li> <li>▪ Model B2: 0,523 (0,080; 1,483)</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,617 (0,283; 1,345)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,324 (0,025; 1,170)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,324 (0,000; 0,610)</b></li> </ul>        |
| ORR, ocena IRC, OR (95% CI)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,335 (0,188; 0,596)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,331 (0,209; 0,517)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,331 (0,219; 0,542)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,335 (0,188; 0,596)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,260 (0,207; 0,474)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,260 (0,137; 0,324)</b></li> </ul> |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,297 (0,157; 0,563)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,245 (0,151; 0,412)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,245 (0,146; 0,394)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,297 (0,157; 0,563)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,181 (0,132; 0,432)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,181 (0,083; 0,249)</b></li> </ul> |
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena IRC, OR (95% CI)                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,550 (0,320; 0,943)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,585 (0,366; 0,881)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,585 (0,373; 0,889)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,550 (0,320; 0,943)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>0,521 (0,361; 0,781)</b></u></li> <li>▪ Model B2: <b>0,521 (0,342; 0,754)</b></li> </ul> |

| Oceniany punkt końcowy                           | Wariant podstawowy  | Wariant 1   |
|--|---|---|
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena INV, OR (95% CI) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,468 (0,272; 0,805)</b></li> <li>▪ Model B1: <b>0,466 (0,294; 0,726)</b></li> <li>▪ Model B2: <b>0,466 (0,278; 0,705)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,468 (0,272; 0,805)</b></li> <li>▪ Model B1: <b>0,387 (0,282; 0,664)</b></li> <li>▪ Model B2: <b>0,387 (0,151; 0,502)</b></li> </ul> |

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazywały na istotne mniejsze przeżycie całkowite pacjentów leczonych glofitamabem, w porównaniu do terapii CAR-T aksykabatagenem cyloleucelu – w wariacie podstawowym, w modelu z dopasowaniem względem czynników wyjściowych hazard względny zgonu w grupie glofitamabu względem leczenia kontrolnego wynosił 1,645 (95% CI: 1,200; 2,199). Wyniki były podobne w przypadku analizy bez dopasowania, oraz alternatywnego modelu z dopasowaniem (inna metoda wyznaczania CI). Ponadto, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły te obserwacje, wskazując na istotny, niekorzystny dla glofitamabu efekt w każdym z trzech rozpatrywanych modeli.

Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badaczy), a także czas trwania odpowiedzi (zarówno w ocenie badaczy, jak i niezależnej komisji) i czas trwania całkowitej odpowiedzi (w ocenie niezależnej komisji) nie różniły się istotnie pomiędzy ocenianymi grupami – w większości przypadków, wynik ten potwierdzono w prowadzonej analizie wrażliwości.

Szansa uzyskania przez pacjenta ogólnej odpowiedzi na leczenie, a także całkowitej odpowiedzi na leczenie była istotnie niższa w przypadku zastosowania glofitamabu, w porównaniu z leczeniem kontrolnym. W ocenie niezależnej komisji, iloraz szans uzyskania ORR pomiędzy ocenianymi grupami wynosił 0,331 (95% CI: 0,209; 0,517), natomiast dla oceny całkowitej odpowiedzi OR = 0,585 (95% CI: 0,366; 0,881). Wyniki oceny badaczy były podobne, wynosząc odpowiednio 0,245 (95% CI: 0,151; 0,412) oraz 0,466 (95% CI: 0,294; 0,726). Obserwacje te potwierdzały zarówno wyniki pozostałych modeli (w tym modelu bez dopasowania), a także wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości.

### 8.1.1.2 Glofitamab vs tisagenlecleucel

W ramach porównania glofitamabu z tisagenlecleucelem, w pierwszym kroku z populacji glofitamabu usunięto pacjentów z podtypem chłoniaka PMBCL, aby upodobnić ją do kohorty badania *JULIET*, gdzie tacy pacjenci byli wykluczani.

Podsumowanie wykorzystanych czynników dopasowania w przeprowadzonych wariantach analizy podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy analizy MAIC stwierdzili niepewność względem jednego z czynników – oporności na 1 linię leczenia, wynikającej z braku jasnej definicji tego czynnika w badaniu *JULIET*.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Dostępny raport EPAR wykorzystywał ten czynnik w swoich własnych analizach, wykorzystując definicję prezentowaną w innym badaniu – *SCHOLAR-1*. Jednakże, definicja oporności w tym badaniu również nie była jasno sformułowana, co w konsekwencji skłoniło autorów do sformułowania dwóch analiz wrażliwości (oznaczonych w niniejszej analizie jako wariant 1 oraz wariant 2). Ostatecznie przeprowadzono więc trzy warianty analizy:

- Wariant podstawowy, w którym (oprócz standardowych czynników dopasowania o wysokim i średnim priorytecie) przyjęto definicję oporności na pierwszą linię leczenia według definicji z badania *SCHOLAR-1* (progresja choroby lub choroba stabilna jako najlepsza odpowiedź na terapię pierwszej linii) – definicja opisana przez autorów analizy MAIC jako „SCHOLAR 2”;
- Wariant 1, w którym wykorzystano te same czynniki co w podstawowym, natomiast oporność na 1 linię leczenia definiowano według bardziej restrykcyjnej definicji stosowanej alternatywnie w badaniu *SCHOLAR-1* (progresja choroby jako najlepsza odpowiedź na terapię pierwszej linii), oznaczana przez autorów analizy MAIC jako „SCHOLAR”;
- Wariant 2, w którym wykorzystano te same czynniki co w podstawowym, natomiast definicję oporności na pierwszą linię leczenia przyjęto najszerszą, stosowaną w badaniu Dickinson 2022 (progresja lub stabilna choroba w trakcie pierwszej linii leczenia, lub progresja w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii pierwszej linii); ta definicja została opisana w analizie MAIC po prostu jako oporność na pierwszą linię leczenia.

Tabela 37. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z tisagenlecleucelem, analiza MAIC.

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu        | Glofitamab bez dopasowania (n=149) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=35,1)<br>Wariant podstawowy | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=28,0)<br>Wariant 1 | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=36,7)<br>Wariant 2 | Tisagenlecleucel (n=115) |
|---|------------------------------------|--|---|---|--------------------------|
| Wiek (średnia)                            | 64,21                              | 53,70  | 53,70   | 53,70   | 53,70                    |
| ECOG $\geq 1$ (%)                         | 0,50                               | 0,43   | 0,43  | 0,43  | 0,43                     |
| Stopień Ann-Arbor III–IV (%)              | 0,78                               | 0,77   | 0,77  | 0,77  | 0,77                     |
| Wysokie LDH (%)                           | 0,70                               | 0,52   | 0,52  | 0,52  | 0,52                     |
| Choroba pozawęzłowa (%)                   | 0,39                               | 0,44   | 0,44  | 0,44  | 0,44                     |
| IPI 2–5 (%)                               | 0,83                               | 0,73   | 0,73  | 0,73  | 0,73                     |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)          | 0,58                               | nie uwzględniano   | nie uwzględniano                                  | 0,41  | 0,41                     |
| Oporność na 1 linię leczenia [SCHOLAR](%) | 0,15                               | nie uwzględniano   | 0,41  | nie uwzględniano                                  | 0,41                     |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu  | Glofitamab bez dopasowania (n=149) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=35,1)<br>Wariant podstawowy | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=28,0)<br>Wariant 1 | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=36,7)<br>Wariant 2 | Tisagenlecleucel (n=115) |
|---|------------------------------------|--|---|---|--------------------------|
| Oporność na 1 linię leczenia [SCOLAR 2] (%)                                     | 0,23                               | 0,41   | nie uwzględniano                                  | nie uwzględniano                                  | 0,41                     |
| Oporność na ostatnią linię leczenia [JULIET] (%)                                | 0,54                               | 0,55   | 0,55  | 0,55  | 0,55                     |
| Chłoniak z większą liczbą mutacji (ang. <i>double/triple hit lymphoma</i> ) (%) | 0,11                               | 0,17   | 0,17  | 0,17  | 0,17                     |
| >2 wcześniejsze terapie (%)   | 0,60                               | 0,51   | 0,51  | 0,51  | 0,51                     |
| Wielkość zmian chorobowych $\geq 10$ cm (%)                                     | 0,12                               | 0,08   | 0,08  | 0,08  | 0,08                     |
| Czas od ostatniej terapii (średnia)   | 6,64                               | 6,00   | 6,00  | 6,00  | 6,00                     |
| COO: GCB (%)  | 0,45                               | 0,43   | 0,43  | 0,43  | 0,43                     |
| COO : ABC/nie-GCB (%)   | 0,34                               | 0,36   | 0,36  | 0,36  | 0,36                     |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 0,11                               | 0,07   | 0,07  | 0,07  | 0,07                     |
| Wcześniejsze SCT (%)  | 0,19                               | 0,49   | 0,49  | 0,49  | 0,49                     |

ESS – efektywna wielkość próby.

Wyniki uzyskane dla porównania glofitamabu z tisagenlecleucelem podsumowano w tabeli poniżej. Wyniki modelu B1 (analiza z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap) były uznawane za główne – wyróżniono je podkreśleniem.

Tabela 38. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z tisagenlecleucelem, analiza MAIC.

| Oceniany punkt końcowy                                | Wariant podstawowy                      | Wariant 1                               | Wariant 2                               |
|---|---|---|---|
| OS, HR (95% CI)                                       | ▪ Model UA: 0,987 (0,717; 1,360)        | ▪ Model UA: 0,987 (0,717; 1,360)        | ▪ Model UA: 0,987 (0,717; 1,360)        |
|   | ▪ <u>Model B1: 0,697 (0,453; 1,154)</u> | ▪ <u>Model B1: 0,696 (0,422; 1,184)</u> | ▪ <u>Model B1: 0,713 (0,466; 1,145)</u> |
|   | ▪ Model B2: 0,697 (0,295; 1,007)        | ▪ Model B2: <b>0,696 (0,249; 0,974)</b> | ▪ Model B2: 0,713 (0,377; 1,031)        |
| PFS, ocena IRC, HR (95% CI)                           | ▪ Model UA: 0,877 (0,640; 1,201)        | ▪ Model UA: 0,877 (0,640; 1,201)        | ▪ Model UA: 0,877 (0,640; 1,201)        |
|   | ▪ <u>Model B1: 0,705 (0,506; 1,012)</u> | ▪ <u>Model B1: 0,686 (0,493; 1,049)</u> | ▪ <u>Model B1: 0,719 (0,483; 1,009)</u> |
|   | ▪ Model B2: <b>0,705 (0,436; 0,944)</b> | ▪ Model B2: <b>0,686 (0,323; 0,912)</b> | ▪ Model B2: <b>0,719 (0,462; 0,986)</b> |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena IRC, HR (95% CI) | ▪ Model UA: 0,939 (0,527; 1,676)        | ▪ Model UA: 0,939 (0,527; 1,676)        | ▪ Model UA: 0,939 (0,527; 1,676)        |
|   | ▪ <u>Model B1: 0,958 (0,346; 1,777)</u> | ▪ <u>Model B1: 1,102 (0,331; 1,951)</u> | ▪ <u>Model B1: 0,878 (0,323; 1,612)</u> |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Oceniany punkt końcowy  | Wariant podstawowy   | Wariant 1  | Wariant 2  |
|---|--|--|--|
|   | ▪ Model B2: 0,958 (0,417; 1,916)   | ▪ Model B2: 1,102 (0,612; 2,436)   | ▪ Model B2: 0,878 (0,318; 1,603)   |
| Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR), ocena IRC, HR (95% CI) | ▪ Model UA: 1,217 (0,497; 2,984)<br>▪ Model B1: <u>1,779 (0,249; 3,976)</u><br>▪ Model B2: 1,779 (0,698; 5,807)        | ▪ Model UA: 1,217 (0,497; 2,984)<br>▪ Model B1: <u>2,349 (0,439; 4,668)</u><br>▪ Model B2: <b>2,349 (1,079; 8,235)</b> | ▪ Model UA: 1,217 (0,497; 2,984)<br>▪ Model B1: <u>1,267 (0,171; 2,467)</u><br>▪ Model B2: 1,267 (0,309; 2,763)        |
| ORR, ocena IRC, OR (95% CI)                                       | ▪ Model UA: 0,922 (0,566; 1,500)<br>▪ Model B1: <u>1,491 (0,723; 2,501)</u><br>▪ Model B2: 1,491 (0,811; 3,074)        | ▪ Model UA: 0,922 (0,566; 1,500)<br>▪ Model B1: <u>1,480 (0,704; 2,394)</u><br>▪ Model B2: 1,480 (0,873; 3,739)        | ▪ Model UA: 0,922 (0,566; 1,500)<br>▪ Model B1: <u>1,350 (0,764; 2,303)</u><br>▪ Model B2: 1,350 (0,825; 2,571)        |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI)                                       | ▪ Model UA: 1,449 (0,889; 2,363)<br>▪ Model B1: <b>2,137 (1,106; 4,490)</b><br>▪ Model B2: <b>2,137 (1,242; 5,679)</b> | ▪ Model UA: 1,449 (0,889; 2,363)<br>▪ Model B1: <b>2,222 (1,080; 3,663)</b><br>▪ Model B2: <b>2,222 (1,397; 6,168)</b> | ▪ Model UA: 1,449 (0,889; 2,363)<br>▪ Model B1: <b>2,051 (1,136; 3,797)</b><br>▪ Model B2: <b>2,051 (1,309; 5,197)</b> |
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena IRC, OR (95% CI)                  | ▪ Model UA: 1,020 (0,620; 1,678)<br>▪ Model B1: <u>2,020 (0,810; 3,344)</u><br>▪ Model B2: 2,020 (0,910; 3,964)        | ▪ Model UA: 1,020 (0,620; 1,678)<br>▪ Model B1: <u>2,218 (0,786; 3,637)</u><br>▪ Model B2: <b>2,218 (1,020; 6,359)</b> | ▪ Model UA: 1,020 (0,620; 1,678)<br>▪ Model B1: <u>1,566 (0,791; 2,766)</u><br>▪ Model B2: 1,566 (0,890; 3,245)        |
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena INV, OR (95% CI)                  | ▪ Model UA: 1,207 (0,726; 2,007)<br>▪ Model B1: <u>2,382 (0,955; 4,007)</u><br>▪ Model B2: <b>2,382 (1,076; 4,656)</b> | ▪ Model UA: 1,207 (0,726; 2,007)<br>▪ Model B1: <u>2,430 (0,926; 3,865)</u><br>▪ Model B2: <b>2,430 (1,173; 7,882)</b> | ▪ Model UA: 1,207 (0,726; 2,007)<br>▪ Model B1: <b>2,259 (1,014; 3,861)</b><br>▪ Model B2: <b>2,259 (1,108; 4,461)</b> |

Pacjenci leczeni glofitamabem charakteryzowali się podobnym przeżyciem, co chorzy otrzymujący terapię CAR-T – tisagenlecleucel, o czym świadczyły odnotowane wartości HR bliskie jedności, dla których obliczone przedziały ufności nie wskazywały istotnego statystycznie efektu. Podobnie, obserwowano brak istotnych różnic w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu trwania odpowiedzi, a także czasu trwania całkowitej odpowiedzi. Całkowita odpowiedź na leczenie, niezależnie czy oceniana przez badaczy, czy niezależną komisję, również była uzyskiwana przez podobny odsetek pacjentów otrzymujących glofitamab oraz leczenie kontrolne. W przypadku oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie, w ocenie niezależnej komisji nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami, natomiast w ocenie badaczy odnotowano istotne zwiększenie szansy uzyskania takiej odpowiedzi po zastosowaniu glofitamabu: OR = 2,137 (95% CI: 1,106; 4,490), co zostało potwierdzone w drugim

#### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

dopasowanym modelu oraz analizach wrażliwości – w modelu bez dopasowania, obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

### 8.1.1.3 Glofitamab vs tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

Porównanie pośrednie glofitamabu z tafasytamabem przeprowadzono na podstawie danych z badania *Dickinson 2022* oraz *L-MIND*. W celu maksymalnego upodobnienia obu rozpatrywanych populacji, w kohorcie glofitamabu wykluczono chorych z histologiami HGBCL oraz PMBCL, a także pacjentów z >3 wcześniejszymi liniami leczenia.

W wariancie podstawowym starano się utrzymać maksymalną liczbę czynników o wysokim i średnim priorytecie, pozwalającą na zachowanie racjonalnej efektywnej wielkości próby (ESS), przy czym konieczne było zrezygnowanie z kontrolowania czynnika liczby wcześniejszych terapii. Wariant analizy wrażliwości został przeprowadzony z uwzględnieniem dodatkowych czynników niskiego ryzyka (z uwagi na zbyt niską ESS, czynnik wcześniejszej liczby terapii również nie był uwzględniany w tym wariancie).

Wykorzystane czynniki dopasowania oraz charakterystyki populacji przed i po dopasowaniu w ramach danego wariantu oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z tafasytamabem skojarzonym z lenalidomidem, analiza MAIC.

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu  | Glofitamab bez dopasowania (n=98) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=34,8)<br>Wariant podstawowy | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=17,1)<br>Wariant 1 | Tafasytamab + lenalidomid (n=81) |
|---|-----------------------------------|--|---|----------------------------------|
| Wiek (średnia)  | 64,43                             | 69,30  | 69,30   | 69,30                            |
| ECOG $\geq 1$ (%)   | 0,49                              | 0,64   | 0,64  | 0,64                             |
| Stopień Ann-Arbor III–IV (%)  | 0,79                              | 0,75   | 0,75  | 0,75                             |
| Wysokie LDH (%)   | 0,66                              | 0,56   | 0,56  | 0,56                             |
| Choroba pozawęzłowa, $\geq 2$ miejsca (%)                                       | 0,42                              | 0,32   | 0,32  | 0,32                             |
| IPI 3–5 (%)   | 0,55                              | 0,51   | 0,51  | 0,51                             |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)  | 0,55                              | 0,19   | 0,19  | 0,19                             |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)   | 0,80                              | 0,44   | 0,44  | 0,44                             |
| Chłoniak z większą liczbą mutacji (ang. <i>double/triple hit lymphoma</i> ) (%) | 0,04                              | 0,02   | 0,02  | 0,02                             |
| Wielkość zmian chorobowych $\geq 7,5$ cm (%)                                    | 0,32                              | 0,19   | 0,19  | 0,19                             |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu  | Glofitamab bez dopasowania (n=98) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=34,8)<br>Wariant podstawowy | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=17,1)<br>Wariant 1 | Tafasytamab + lenalidomid (n=81) |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--|---|----------------------------------|
| Oporność na rytuksymab (%)          | 0,78                              | 0,42   | 0,43  | 0,42                             |
| Czas od ostatniej terapii (średnia) | 8,07                              | 16,99  | 16,99   | 16,99                            |
| COO: GCB (%)                        | 0,41                              | NA   | 0,48  | 0,48                             |
| COO : ABC/nie-GCB (%)               | 0,35                              | NA   | 0,27  | 0,27                             |
| Wcześniejsze SCT (%)                | 0,15                              | NA   | 0,11  | 0,11                             |

ESS – efektywna wielkość próby.

Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z w obu przeprowadzonych wariantach oceny przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki modelu B1 (analiza z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap) były uznawane za główne – wyróżniono je podkreśleniem.

Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z tafasytamabem skojarzonym z lenalidomidem, analiza MAIC.

| Punkt końcowy  | Wariant podstawowy   | Wariant 1   |
|--|--|---|
| OS, HR (95% CI)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,463 (0,955; 2,241)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,060 (0,748; 1,865)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,060 (0,446; 1,475)</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,463 (0,955; 2,241)</li> <li>▪ <u>Model B1: <b>1,424 (1,073; 2,020)</b></u></li> <li>▪ Model B2: 1,424 (0,997; 1,874)</li> </ul>        |
| PFS, ocena IRC, HR (95% CI)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>1,495 (1,003; 2,230)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: 0,905 (0,597; 1,857)</u></li> <li>▪ Model B2: 0,905 (0,469; 1,648)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>1,495 (1,003; 2,230)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: <b>1,181 (1,012; 1,947)</b></u></li> <li>▪ Model B2: 1,181 (0,692; 1,336)</li> </ul> |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena IRC, HR (95% CI)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,590 (0,797; 3,174)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,079 (0,508; 2,237)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,079 (0,310; 1,925)</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,590 (0,797; 3,174)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,148 (0,885; 2,484)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,148 (0,545; 1,493)</li> </ul>               |
| Czas trwania całkowitej odpowiedzi, ocena IRC, HR (95% CI) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 2,541 (0,861; 7,500)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,472 (0,040; 4,222)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,472 (0,004; 3,199)</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 2,541 (0,861; 7,500)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,369 (0,911; 4,607)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,369 (0,207; 2,012)</li> </ul>               |
| ORR, ocena IRC, OR (95% CI)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,836 (0,461; 1,515)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,728 (0,608; 3,452)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,728 (0,770; 5,533)</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,836 (0,461; 1,515)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,145 (0,554; 1,464)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,145 (0,945; 2,605)</li> </ul>               |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,825 (0,449; 1,515)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,459 (0,592; 3,333)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,459 (0,708; 7,033)</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,825 (0,449; 1,515)</li> <li>▪ <u>Model B1: 0,913 (0,569; 1,447)</u></li> <li>▪ Model B2: 0,913 (0,670; 2,197)</li> </ul>               |
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena IRC, OR (95% CI)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,079 (0,592; 1,968)</li> <li>▪ <u>Model B1: 2,022 (0,772; 3,622)</u></li> <li>▪ Model B2: 2,022 (0,910; 4,645)</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,079 (0,592; 1,968)</li> <li>▪ <u>Model B1: 1,481 (0,727; 1,846)</u></li> <li>▪ Model B2: <b>1,481 (1,222; 4,149)</b></li> </ul>        |
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena INV, OR (95% CI)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,162 (0,632; 2,138)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,162 (0,632; 2,138)</li> </ul>  |

#### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Punkt końcowy                                 | Wariant podstawowy   | Wariant 1   |
|---|--|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model B1: 2,350 (0,853; 4,048)</li> <li>▪ Model B2: <b>2,350 (1,114; 6,107)</b></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model B1: 1,690 (0,776; 2,053)</li> <li>▪ Model B2: <b>1,690 (1,433; 4,843)</b></li> </ul>   |
| Przerwanie leczenia z powodu AEs, OR (95% CI) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,342 (0,132; 0,886)</b></li> <li>▪ Model B1: <b>0,293 (0,015; 0,959)</b></li> <li>▪ Model B2: 0,293 (0,039; 1,186)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: <b>0,342 (0,132; 0,886)</b></li> <li>▪ Model B1: <b>0,245 (0,048; 0,673)</b></li> <li>▪ Model B2: <b>0,245 (0,001; 0,506)</b></li> </ul> |

W wariancie podstawowym analizy raportowano podobną skuteczność obu rozpatrywanych schematów leczenia – w modelu dopasowanym z przedziałami ufności opartymi na percentylach (w próbie uzyskanej metodą bootstrap – model B1, uznany za najbardziej wiarygodny) nie stwierdzono istotnych statystycznie hazardów względnych dla oceny przeżycia całkowitego, PFS, a także czasu trwania odpowiedzi. Podobnie, nie stwierdzono istotnych wyników OR dla oceny ogólnej i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Jedynie w przypadku oceny przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych obserwowano istotne zmniejszenie szansy wystąpienia takiego zdarzenia po zastosowaniu glofitamabu, w porównaniu z komparatorem: OR = 0,293 (95% CI: 0,015; 0,959), co zostało potwierdzone również w modelu bez dopasowania. Ogółem, obserwowane wyniki zostały potwierdzone w prowadzonej analizie wrażliwości, z wyjątkiem oceny OS oraz PFS, gdzie analiza wrażliwości wskazywała na istotne wyniki, wskazujące na większe ryzyko wystąpienia danego zdarzenia po stronie glofitamabu – należy jednak pamiętać, że efektywna wielkość populacji w rozpatrywanym wariancie analizy wrażliwości była bardzo niska (17,1), co może ograniczać wiarygodność tych wyników – dodatkowo, przedziały ufności oszacowane alternatywną metodą (model B2 – przedziały uzyskane metodą BCa) nie potwierdziły istotności wyniku dla OS i PFS w analizie wrażliwości, co sugeruje, że obserwowany efekt nie miał rozkładu normalnego, więc wyniki z przedziałem ufności oszacowanym na podstawie percentyli próby powinny być traktowane ostrożnie.

#### 8.1.1.4 Glofitamab vs bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

Dla analizy MAIC w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, w celu lepszego dopasowania ocenianych kohort, wykluczono z kohorty glofitamabu pacjentów z histologiami HGBCL oraz PMBCL (jak miało to miejsce w badaniu *Hong 2018*).

W tabeli poniżej zestawiono czynniki uwzględnione w prowadzonym dopasowaniu populacji kohorty otrzymującej glofitamab do pacjentów biorących udział w badaniu *Hong 2018*. W badaniu tym uwzględniano około 30% pacjentów w 2 linii leczenia – uniemożliwiło to dopasowanie po stronie glofitamabu, gdzie w ogóle nie było pacjentów leczonych w 2 linii, a tym samym mogło to skutkować zawyżeniem efektywności skojarzenia bendamustyny z rytuksymabem. Dodatkowo, w badaniu *Hong 2018* włączono

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

około 22% chorych w stopniu ECOG PS 2+, co również było niemożliwe do uwzględnienia w dopasowaniu, jako że tacy pacjenci również nie byli obecni w kohorcie dla glofitamabu. Dlatego czynnik dopasowania względem ECOG został wykluczony z modelu (raportowano jedynie kategorie 0-1 oraz 2-4), co z kolei mogło wprowadzać zaburzenie na korzyść glofitamabu (więcej pacjentów z ECOG 1+).

Tabela 41. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, analiza MAIC.

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu                    | Glofitamab bez dopasowania (n=139) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=67,5)<br>Wariant podstawowy | Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (n=58) |
|---|------------------------------------|--|--|
| Wiek > mediany w grupie komparatora (%)               | 0,45                               | 0,50   | 0,50   |
| Stopień Ann-Arbor III-IV (%)                          | 0,78                               | 0,74   | 0,74   |
| Wysokie LDH (%)                                       | 0,70                               | 0,66   | 0,66   |
| Choroba pozawęzłowa, ≥2 miejsca (%)                   | 0,38                               | 0,45   | 0,45   |
| IPI 3-5 (%)   | 0,53                               | 0,67   | 0,67   |
| Oporność na wszystkie wcześniejsze linie leczenia (%) | 0,07                               | 0,10   | 0,10   |
| >2 wcześniejsze terapie (%)                           | 0,60                               | 0,40   | 0,40   |
| COO: GCB (%)  | 0,45                               | 0,10   | 0,10   |
| COO : ABC/nie-GCB (%)                                 | 0,35                               | 0,50   | 0,50   |
| Wcześniejsze SCT (%)                                  | 0,19                               | 0,22   | 0,22   |

ESS – efektywna wielkość próby.

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Wyniki modelu B1 (analiza z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap) były uznawane za główne – wyróżniono je podkreśleniem.

Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, analiza MAIC.

| Punkt końcowy               | Wariant podstawowy                      |
|-----------------------------|---|
| OS, HR (95% CI)             | ▪ Model UA: 0,534 (0,374; 0,762)        |
|                             | ▪ <b>Model B1: 0,573 (0,436; 0,742)</b> |
|                             | ▪ Model B2: 0,573 (0,417; 0,723)        |
| PFS, ocena INV, HR (95% CI) | ▪ Model UA: 0,677 (0,481; 0,953)        |
|                             | ▪ <b>Model B1: 0,644 (0,486; 0,839)</b> |
|                             | ▪ Model B2: 0,644 (0,465; 0,806)        |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI) | ▪ Model UA: 1,204 (0,649; 2,235)        |
|                             | ▪ <b>Model B1: 1,515 (1,054; 2,340)</b> |
|                             | ▪ Model B2: 1,515 (0,986; 2,201)        |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Punkt końcowy                                    | Wariant podstawowy   |
|--|--|
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena INV, OR (95% CI) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 1,499 (0,782; 2,876)</li> <li>▪ <b>Model B1: 1,556 (1,019; 2,284)</b></li> <li>▪ <b>Model B2: 1,556 (1,069; 2,453)</b></li> </ul> |

Terapia glofitamabem skutkowała istotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu pacjenta, w porównaniu z leczeniem rytuksymabem skojarzonym z bendamustyną, HR = 0,573 (95% CI: 0,436; 0,742) – obserwację tą potwierdzono zarówno w modelu bez dopasowania, jak i w modelu, gdzie użyto alternatywnej metody do wyznaczenia przedziału ufności dla ocenianego efektu. Podobnie, terapia glofatynibem istotnie poprawiała przeżycie wolne od progresji choroby, HR = 0,644 (95% CI: 0,486; 0,839). Pacjenci otrzymujący oceniany mieli większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, OR = 1,515 (95% CI: 1,054; 2,340), w tym całkowitej odpowiedzi, OR = 1,556 (95% CI: 1,019; 2,284).

### 8.1.1.5 Glofitamab vs lenalidomid

Dla analizy MAIC w porównaniu glofitamabu z lenalidomidem, w celu lepszego dopasowania ocenianych kohort, wykluczono z kohorty glofitamabu pacjentów z histologiami HGBCL oraz PMBCL (jak miało to miejsce w badaniu *RE-MIND*). Ponadto, wykluczono również chorych z >3 wcześniejszymi liniami leczenia (pacjenci tacy nie byli obecni w badaniu *RE-MIND*).

Kilka kombinacji czynników musiało zostać zbadanych w celu próby uzyskania rozsądnej efektywnej wielkości próby (ESS) dla porównania z lenalidomidem, przy jednoczesnym zachowaniu maksymalnej liczby czynników o wysokim i średnim priorytecie. Konieczne było usunięcie co najmniej dwóch czynników (oprócz tych o niskim priorytecie, które również były usuwane w wariancie podstawowym analizy). Zalecano utrzymanie czynników dotyczących oporności, które były dość niezrównoważone, z większą liczbą pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie przyjmujących glofitamab. Badanie *RE-MIND* objęło około 37% pacjentów w drugiej linii leczenia, czego nie można było dostosować, ponieważ takich pacjentów nie włączono do kohorty badania *Dickinson 2022*, użytej w analizach. Ponadto, *RE-MIND* włączyło tylko około 8% pacjentów w czwartej linii, podczas gdy stanowili oni około 43% kohorty glofitamabu. Tych pacjentów nie można było wykluczyć z kohorty glofitamabu, ponieważ spowodowałoby to nieakceptowalnie niską ESS po dopasowaniu. Oznacza to, że istnieje również duże niezbalansowanie wśród pacjentów, którzy otrzymali 3 wcześniejsze linie terapii, której również nie można było kontrolować, ponieważ spowodowałoby to nadmierną redukcję ESS. Dlatego liczba wcześniejszych terapii nie została dostosowana, co bardzo prawdopodobnie wprowadza znaczące obciążenie wyników na korzyść lenalidomidu. Dodatkowo, *RE-MIND* włączyło 33% pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 2+, które,



podobnie jak w przypadku liczby wcześniejszych terapii, nie mogło być dostosowane, ponieważ takich pacjentów również nie włączono w badaniu *Dickinson 2022*. Dlatego ECOG zostało wykluczone z analizy, skutkując nierównowagą w ECOG 1+, która prawdopodobnie wpływa na wyniki na korzyść glofitamabu.

W wariancie podstawowym analizy kontrolowano wszystkie możliwe do przewidzenia czynniki prognostyczne o wysokim i średnim priorytecie (z wyłączeniem liczby wcześniejszych terapii i ECOG). Przedstawiono dodatkową analizę (wariant 1), która badała wpływ kontroli wszystkich możliwych czynników dopasowania, z wyjątkiem liczby wcześniejszych terapii i stopnia sprawności ECOG. Wykorzystane czynniki oraz ich dopasowanie w poszczególnych kohortach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z lenalidomidem, analiza MAIC.

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu      | Glofitamab bez dopasowania (n=98) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=38,0)<br>Wariant podstawowy | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=16,6)<br>Wariant 1 | Lenalidomid (n=76) |
|---|-----------------------------------|--|---|--------------------|
| Wiek (średnia)                          | 64,43                             | 70,00  | 70,00   | 70,00              |
| Stopień Ann-Arbor III–IV (%)            | 0,79                              | 0,84   | 0,84  | 0,84               |
| Wysokie LDH (%)                         | 0,66                              | 0,59   | 0,59  | 0,59               |
| IPI 3–5 (%)                             | 0,55                              | 0,67   | 0,67  | 0,67               |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)        | 0,55                              | 0,21   | 0,21  | 0,21               |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%) | 0,80                              | 0,45   | 0,45  | 0,45               |
| Oporność na rytuksymab (%)              | 0,78                              | 0,43   | 0,43  | 0,43               |
| Czas od ostatniej terapii (średnia)     | 8,07                              | 13,62  | 13,62   | 13,62              |
| COO: GCB (%)                            | 0,41                              | NA   | 0,18  | 0,18               |
| COO : ABC/nie-GCB (%)                   | 0,35                              | NA   | 0,21  | 0,21               |
| Wcześniejsze SCT (%)                    | 0,15                              | NA   | 0,08  | 0,08               |

ESS – efektywna wielkość próby.

Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z lenalidomidem, uzyskane w ramach prowadzonej analizy MAIC, podsumowano w tabeli poniżej. Wyniki modelu B1 (analiza z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap) były uznawane za główne – wyróżniono je podkreśleniem.

Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z lenalidomidem, analiza MAIC.

| Oceniany punkt końcowy | Wariant podstawowy  | Wariant 1   |
|------------------------|---|---|
| OS, HR (95% CI)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,778 (0,524; 1,154)</li> <li>▪ <u>Model B1: 0,846 (0,509; 1,192)</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,778 (0,524; 1,154)</li> <li>▪ <u>Model B1: 0,903 (0,584; 1,567)</u></li> </ul> |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Oceniany punkt końcowy                                | Wariant podstawowy  | Wariant 1  |
|---|---|--|
|   | ▪ Model B2: 0,846 (0,523; 1,220)  | ▪ Model B2: 0,903 (0,669; 2,388)   |
| PFS, ocena INV, HR (95% CI)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,796 (0,555; 1,143)</li> <li>▪ <u>Model B1: 0,664 (0,394; 1,011)</u></li> <li>▪ <b>Model B2: 0,664 (0,356; 0,954)</b></li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,796 (0,555; 1,143)</li> <li>▪ <u>Model B1: 0,722 (0,473; 1,321)</u></li> <li>▪ <b>Model B2: 0,722 (0,341; 0,968)</b></li> </ul> |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR), ocena INV, HR (95% CI) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,647 (0,316; 1,322)</li> <li>▪ <b>Model B1: 0,470 (0,147; 0,856)</b></li> <li>▪ <b>Model B2: 0,470 (0,162; 0,886)</b></li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,647 (0,316; 1,322)</li> <li>▪ <b>Model B1: 0,244 (0,057; 0,970)</b></li> <li>▪ <b>Model B2: 0,244 (0,000; 0,592)</b></li> </ul> |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Model UA: 2,788 (1,497; 5,194)</b></li> <li>▪ <b>Model B1: 2,628 (1,305; 5,514)</b></li> <li>▪ <b>Model B2: 2,628 (1,312; 5,553)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Model UA: 2,788 (1,497; 5,194)</b></li> <li>▪ <u>Model B1: 1,496 (0,698; 4,063)</u></li> <li>▪ Model B2: 1,496 (0,148; 2,788)</li> </ul> |
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena INV, OR (95% CI)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Model UA: 4,363 (2,003; 9,502)</b></li> <li>▪ <b>Model B1: 4,375 (2,584; 8,101)</b></li> <li>▪ <b>Model B2: 4,375 (2,739; 8,568)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Model UA: 4,363 (2,003; 9,502)</b></li> <li>▪ <b>Model B1: 3,509 (1,564; 6,336)</b></li> <li>▪ Model B2: 3,509 (0,868; 5,372)</li> </ul> |
| Przerwanie leczenia z powodu AEs, OR (95% CI)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,767 (0,257; 2,288)</li> <li>▪ <u>Model B1: 0,653 (0,150; 1,579)</u></li> <li>▪ Model B2: 0,653 (0,194; 1,902)</li> </ul>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Model UA: 0,767 (0,257; 2,288)</li> <li>▪ <u>Model B1: 0,450 (0,015; 1,478)</u></li> <li>▪ Model B2: 0,450 (0,001; 1,096)</li> </ul>        |

W porównaniu glofitamabu z lenalidomidem, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami w przeżyciu całkowitym, a także w przeżyciu wolnym od progresji choroby. Glofitamab zmniejszał jednak istotnie ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie (w ocenie badaczy): HR = 0,470 (95% CI: 0,147; 0,856) – wynik ten potwierdzono również w wariacie alternatywnym analizy. Dodatkowo, glofitamab istotnie zwiększał szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z lenalidomidem: OR = 2,628 (95% CI: 1,305; 5,514), w tym również całkowitej odpowiedzi, OR = 4,375 (95% CI: 2,584; 8,101). Nie odnotowano różnic w szansie wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs pomiędzy analizowanymi terapiami.

### 8.1.1.6 Glofitamab vs piksantron

Dla analizy MAIC w porównaniu glofitamabu z piksantronem, w celu lepszego dopasowania ocenianych kohort, wykluczono z kohorty glofitamabu pacjentów z histologiami HGBCL oraz PMBCL (jak miało to miejsce w badaniu *Eyre 2016*).

W badaniu *Eyre 2016* uwzględniano pacjentów w 2 linii leczenia, i nieznana była liczba takich chorych z uwagi na fakt, że raportowano jedynie medianę liczby wcześniejszych terapii – uniemożliwiło to dopasowanie po stronie glofitamabu, gdzie w ogóle nie było pacjentów leczonych w 2 linii, a tym samym mogło to skutkować zawyżeniem efektywności piksantronu. Dodatkowo, w badaniu *Eyre 2016* włączono około 54% chorych w stopniu ECOG PS 2+, co również było niemożliwe do uwzględnienia w

dopasowaniu, jako że tacy pacjenci również nie byli obecni w kohorcie dla glofitamabu. Dlatego czynnik dopasowania względem ECOG został wykluczony z modelu (raportowano jedynie kategorie 0-1 oraz 2-4), co z kolei mogło wprowadzać zaburzenie na korzyść glofitamabu (więcej pacjentów z ECOG 1+).

W ramach tego porównania rozpatrywano jedynie wariant podstawowy, wykorzystując maksymalną liczbę możliwych do wykorzystania czynników dopasowania, przy zachowaniu wystarczająco dużej efektywnej wielkości próby – wybrane czynniki oraz ich wartości przed i po dopasowaniu, oraz w populacji piksantronu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z piksantronem, analiza MAIC.

| Czynnik uwzględniony w dopasowaniu                      | Glofitamab bez dopasowania (n=139) | Glofitamab po dopasowaniu (ESS=42,7)<br>Wariant podstawowy | Piksantron (n=90) |
|---|------------------------------------|--|-------------------|
| Wiek > mediany w grupie komparatora (%)                 | 0,55                               | 0,50   | 0,50              |
| Stopień Ann-Arbor III-IV (%)                            | 0,78                               | 0,90   | 0,90              |
| IPI 3-5 (%)   | 0,53                               | 0,73   | 0,73              |
| Oporność na pierwszą linię leczenia (Eyre 2016) (%)     | 0,73                               | 0,40   | 0,40              |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (Eyre 2016) (%)     | 0,84                               | 0,85   | 0,85              |
| Liczba wcześniejszych terapii > mediany komparatora (%) | 0,60                               | 0,50   | 0,50              |
| Czas od ostatniej terapii > mediany komparatora (%)     | 0,30                               | 0,50   | 0,50              |
| Wcześniejsze SCT (%)                                    | 0,19                               | 0,16   | 0,16              |

ESS – efektywna wielkość próby.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla porównania glofitamabu z piksantronem, w wariancie podstawowym analizy. Wyniki modelu B1 (analiza z dopasowaniem, z przedziałami ufności wyznaczonymi na podstawie percentyli próby bootstrap) były uznawane za główne – wyróżniono je podkreśleniem.

Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z piksantronem, analiza MAIC.

| Punkt końcowy               | Wariant podstawowy                      |
|-----------------------------|---|
| OS, HR (95% CI)             | ▪ Model UA: <b>0,325 (0,229; 0,462)</b> |
|                             | ▪ <u>Model B1: 0,379 (0,239; 0,585)</u> |
|                             | ▪ Model B2: <b>0,379 (0,252; 0,639)</b> |
| PFS, ocena INV, HR (95% CI) | ▪ Model UA: <b>0,426 (0,312; 0,582)</b> |
|                             | ▪ <u>Model B1: 0,446 (0,300; 0,675)</u> |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Punkt końcowy                                    | Wariant podstawowy                       |
|--|--|
|  | ▪ Model B2: <b>0,446 (0,306; 0,693)</b>  |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI)                      | ▪ Model UA: <b>4,758 (2,569; 8,814)</b>  |
|  | ▪ Model B1: <b>4,599 (2,607; 8,651)</b>  |
|  | ▪ Model B2: <b>4,599 (2,231; 8,050)</b>  |
| Całkowita odpowiedź (CR), ocena INV, OR (95% CI) | ▪ Model UA: <b>6,072 (2,714; 13,584)</b> |
|  | ▪ Model B1: <b>6,161 (2,820; 10,048)</b> |
|  | ▪ Model B2: <b>6,161 (2,518; 9,803)</b>  |

W porównaniu z piksantronem, obserwowano istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) po zastosowaniu glofitamabu, odpowiednio HR = 0,379 (95% CI: 0,239; 0,585) oraz HR = 0,446 (95% CI: 0,300; 0,675). Ponadto, pacjenci otrzymujący glofitamab mieli większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z osobami leczonymi piksantronem, OR = 4,599 (95% CI: 2,607; 8,651), w tym całkowitej odpowiedzi na leczenie, OR = 6,161 (95% CI: 2,820; 10,048).

### 8.1.2 Analiza PSA (*propensity score analysis*)

Podobnie jak w analizie MAIC, przeprowadzono ocenę w modelu bez dopasowania, jak również po dopasowaniu metodami *propensity score matching*, lub IPTW. Metody oceny bez dopasowania były analogiczne jak w przypadku metody MAIC, opisanej w rozdziale powyżej.

Celem dopasowanej analizy była ocena średniej efektywności leczenia pomiędzy kohortami interwencji i kontrolną, dopasowanych przy użyciu analizy wskaźników *propensity* (wskaźniki powinowactwa, skłonności), użyto dwóch głównych metod dopasowania kohort aby zminimalizować różnice między grupami przed pośrednim porównaniem glofitamabu z komparatorem: dopasowaniem skłonnością do partycypacji w grupie interwencji *propensity score matching* oraz, alternatywnie, prostszą metodą ważenia odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weighting*), która również jest oparta na wskaźniku *propensity*, ale polega na znacznie prostszym ważeniu pacjentów odwrotnością tego wskaźnika. Jeśli po dostosowaniu kluczowe czynniki nadal były niezrównoważone, mogły być one również rozważane do włączenia (jako zmienne objaśniające) w modelu oceny określonego efektu leczenia (np. hazardu względnego dla oceny przeżycia całkowitego itd.). Jeżeli błędy standardowe (SEs) niektórych współczynników regresji okazały się być ekstremalnie duże (np. powyżej 1000), problematyczne czynniki były identyfikowane i wykluczane z modelu efektów. Przedziały ufności (CI) dla względnych efektów leczenia będących przedmiotem zainteresowania były szacowane przy użyciu metody *bootstrap*, podobnie jak w analizie MAIC opisanej powyżej. W obliczeniach

wykorzystywano ponowne próbki (*resamples*) o wielkości  $R = 2000$ , i w takiej próbce ponownie ustalano wskaźniki *propensity*, wagi dopasowania oraz średnie miary efektów.

### Ustalenie wskaźników *propensity*

W celu oszacowania wskaźników *propensity* (używanych następnie do dopasowania kohort) wykorzystano model regresji logistycznej, w którym zmienną objaśnianą (binarna zmienna) był wskaźnik otrzymania leczenia  $Z$  (tzn.  $Z = 1$  oznaczał otrzymanie interwencji,  $Z = 0$  – leczenia kontrolnego). Zmienne objaśniające reprezentował wektor charakterystyk wyjściowych  $X$ ; ogółem model określał prawdopodobieństwo warunkowe otrzymania leczenia w zależności od charakterystyki wyjściowej  $P(Z=1|X)$ , które było szacowanym wskaźnikiem *propensity*. Te charakterystyki wyjściowe były dobierane tak, aby zmienna reprezentująca dany efekt (np. brak progresji choroby) była niezależna od stosowanego leczenia, a zależna od wskaźnika *propensity*. Do analizy włączono tylko te czynniki, które mogą wpływać zarówno na wskaźnik otrzymania leczenia, jak i oceniany efekt. Podczas doboru charakterystyk wyjściowych unikano włączenia zmiennych, na które mogło mieć wpływ stosowane leczenie (np. zmienne instrumentalne) – ogólnie, testowano różne modele obejmujące różne czynniki dopasowania, i w procesie iteracyjnym wykluczano te czynniki, które istotnie zmniejszały dopasowanie modelu (dobór zmiennych objaśniających wykonano zgodnie z procedurami zalecanymi przez NICE). Rozkłady uzyskanych wskaźników *propensity* analizowano w celu oszacowania potencjalnego nachodzenia na siebie ocenianych grup, a także identyfikacji ekstremalnych wyników, potencjalnie mogących zakłócać proces dopasowania.

### Procedura dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji *propensity score matching*

Przetestowano kilka różnych metod dopasowywania, ze względu na ograniczone (stosunkowo mało liczne) i porównywalne rozmiary próbek w obu grupach leczenia. W rzeczywistości, proste dopasowanie par (np. dopasowanie metodą „najbliższego sąsiada”, ang. *nearest neighbour matching*) może nie dawać dobrego zbalansowania, gdy rozmiary grup leczenia są porównywalne, a nie oczekuje się znalezienia wystarczającej liczby dobrze dopasowanych pacjentów z grupy kontrolnej dla każdej osoby z grupy interwencji, ponieważ najlepsze dopasowania zazwyczaj identyfikowane są na wczesnym etapie procesu dopasowywania. Dlatego eksplorowano różne metody dopasowania – w szczególności, zbadano następujące cztery metody: 1) dopasowanie metodą „najbliższego sąsiada bez zastępowania” (NNM, ang. *nearest neighbour matching without replacement*), 2) dopasowanie metodą „najbliższego sąsiada z zastępowaniem” (NNMR, ang. *nearest neighbour matching with replacement*), 3) optymalne dopasowanie par (OPM, ang. *optimal pair matching*) i 4) pełne dopasowanie (FM, ang. *full matching*). Unikano

dopasowania metodą „*caliper matching*” (popularna metoda, która dopasowuje parę pacjentów w obrębie progu różnicy w wyniku *propensity* dla każdego z nich), ponieważ ograniczone rozmiary próbek wymuszały wykorzystanie jak największej liczby pacjentów, a nie tylko tych, którzy pasują do siebie przy określonym progu różnicy wyniku *propensity*.

Podjęto próbę dopasowania metodą NNMR, ponieważ mogło to pomóc osiągnąć lepszą równowagę w sytuacjach, gdy rozmiar grupy kontrolnej jest porównywalny lub mniejszy niż grupy leczenia, chociaż użycie wag do uwzględnienia faktu, że pacjenci mogą być wielokrotnie parowani z różnymi jednostkami leczonymi, może skutkować utratą precyzji. Podjęto również próbę optymalnego dopasowania par (OPM), które ogólnie można uznać (przynajmniej teoretycznie) za równoważne lub lepsze od 1:1 dopasowania metodami „najbliższego sąsiada”, zwłaszcza w takich sytuacjach jak rozpatrywana. Przetestowano również pełne dopasowanie, które ma pewne korzystne teoretyczne właściwości w porównaniu z innymi popularnymi metodami dopasowania. Pełne dopasowanie to forma dopasowania, która przypisuje każdą jednostkę leczoną i kontrolną w próbce do jednej podklasy, przy czym każda podklasa zawiera jedną jednostkę leczoną i jedną lub więcej jednostek kontrolnych, lub jedną jednostkę kontrolną i jedną lub więcej jednostek leczonych. Wybór liczby podklas i przypisanie jednostek do podklas minimalizuje sumę absolutnych odległości (tzn. wielkości różnic pomiędzy dopasowanymi grupami) wewnątrz podklas w dopasowanej próbce. Wagi są obliczane na podstawie przynależności do podklas, i funkcjonują one następnie jak wagi wyniku *propensity*, i mogą być wykorzystane w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa lub w modelu regresji logistycznej do oszacowania względnych efektów leczenia.

Metoda dopasowania, która skutkowała lepszym zrównoważeniem grup, tzn. ta, która minimalizowała aSMDs (absolutne standaryzowane średnie różnice pomiędzy dopasowywanymi grupami – jako próg braku różnic przyjęto wynik 0,1) i minimalizowała dopełnienia wskaźników nakładania się (ang. *complements of overlapping coefficients* – miara różnic pomiędzy dwoma zbiorami) dla największej liczby czynników (ze szczególnym naciskiem na te o wyższej wartości prognostycznej), została wybrana jako preferowana w wariancie podstawowym analizy. Porównywano również efektywne rozmiary próbek (ESSs) uzyskane w wyniku zastosowania różnych metod, aby upewnić się, że osiągnięto akceptowalny kompromis między wielkością próby a liczbą kontrolowanych czynników. Jeśli po dostosowaniu kluczowe czynniki nadal były niezrównoważone, mogły być one również rozważane do włączenia w modelowaniu ocenianego efektu.

**Procedura ważenia przypadków odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weight*)**

Metoda ważenia odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weighting*) jest popularną i stosunkowo prostą metodą dostosowywania różnic w charakterystykach bazowych porównywanych grup pacjentów. Może być uważana za alternatywę dla innych metod dopasowania grup na podstawie wskaźników *propensity* (przytoczonych powyżej), szczególnie w sytuacjach, gdy rozmiary obu grup leczenia są ograniczone, ponieważ nie odrzuca żadnych jednostek z próbki. Przy użyciu IPTW do oszacowania średniego efektu leczenia, obliczane są wagi, które oznaczają prawdopodobieństwo otrzymania rzeczywistego leczenia, które zostało podane. Jeśli  $e$  oznacza oszacowany wcześniej (np. według metod opisanych powyżej) wskaźnik *propensity*, a  $Z$  wskaźnik otrzymania leczenia (1 – interwencja, 0 – kontrola), wówczas oryginalna próbka jest ważona następującymi wagami:  $Z/e + (1-Z)/(1-e)$  (tzn. podmiotom z grupy interwencji przypisuje się wagę równą odwrotności wskaźnika *propensity*, podczas gdy podmiotom z grupy kontrolnej – wagę równą odwrotności dopełnienia wskaźnika *propensity* [ $1-e$ ]). Te wagi mogą być następnie wykorzystane w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa lub w modelu regresji logistycznej do oszacowania względnych efektów leczenia.

Jeśli osoba z grupy interwencji ma wynik *propensity* bliski 0, lub osoba z grupy kontrolnej ma wynik *propensity* bliski 1, wynikające z tego wagi IPTW mogą być bardzo duże. Dlatego we wszystkich analizach użyto stabilizowanych wag, aby uniknąć sytuacji, w której kilka obserwacji o bardzo dużych wagach mogłoby potencjalnie spowodować, że estymator ocenianego efektu miałby dużą wariancję i nie byłby normalnie rozłożony. Stabilizowane wagi IPTW są obliczane przez pomnożenie wag IPTW dla osób z grupy interwencji oraz kontrolnej przez marginalne prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia w całej próbie:  $p_t = N_t / (N_t + N_c)$  oraz  $p_c = N_c / (N_t + N_c)$  odpowiednio, gdzie  $N_t$  i  $N_c$  to liczba pacjentów w grupie interwencji i kontrolnej.

Rozważano również odcięcie wag przy danej wartości (ang. *weight truncation*) dla pacjentów o dużych wagach, jeśli podczas wizualnej inspekcji rozkładu stabilizowanych IPTW stwierdzono, że niektóre bardzo duże wagi nadal się utrzymują. Unikano jak najbardziej stosowania wykluczania pacjentów ze względu na ograniczony rozmiar próby dostępnej do porównań. Podobnie jak w przypadku dopasowania *propensity score matching*, jeśli po dostosowaniu stwierdzono, że kluczowe czynniki nadal są niezrównoważone, mogły być one również rozważane do włączenia w modelowaniu ocenianego efektu.

### 8.1.2.1 Glofitamab vs bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

W porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem w ramach analizy PSA, po stronie komparatora wykorzystano dane dla kohorty poddanej randomizacji w ramach badania *GO29365* (n = 40).

Aby jak najbliżej dopasować oceniane grupy pacjentów, z kohorty po stronie komparatora wykluczono pacjentów, którzy nie kwalifikowaliby się do badania *Dickinson 2022*: chorych z typami histologicznymi nowotworu, które nie były uwzględniane w badaniu *Dickinson 2022* oraz pacjentów ze stopniem sprawności ECOG  $\geq 2$ , a także pacjentów, którzy otrzymali tylko 1 wcześniejszą linię leczenia. Dodatkowo, po stronie glofitamabu wykluczono chorych o histologii PMBCL oraz HGBCL, którzy nie byli włączani do badania oceniającego leczenie kontrolne. Ostatecznie, po zastosowaniu tych wykluczeń, oceniane kohorty liczyły 140 osób po stronie glofitamabu oraz 21 po stronie bendamustyny skojarzonej z rytuksymabem.

W tabeli poniżej zebrano potencjalne czynniki mogące wpływać na oceniany efekt pomiędzy analizowanymi interwencjami, oraz dopasowanie obu kohort przed zastosowaniem metod pozwalających na zbalansowanie niedopasowanych charakterystyk. Podkreśleniem wyróżniono zbalansowane (wg aSMD i VR) charakterystyki.

Tabela 47. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA.

| Czynnik                                     | Glofitamab (n=140) |       | Bendamustyna i rytuksymab (n=21) |       | aSMD        | Stosunek wariacji (VR) |
|---|--------------------|-------|----------------------------------|-------|-------------|------------------------|
|   | Średnia            | SD    | Średnia                          | SD    |             |                        |
| Wiek (średnia)                              | 64,47              | 13,49 | 63,14                            | 13,79 | <u>0,10</u> | <u>1,05</u>            |
| ECOG (1 vs 0) (%)                           | 47,14              | 49,92 | 47,62                            | 49,94 | <u>0,01</u> | NA                     |
| Stopień Ann-Arbor III–IV (%)                | 77,14              | 41,99 | 80,95                            | 39,27 | <u>0,09</u> | NA                     |
| Wysokie LDH (%)                             | 70,00              | 45,83 | 76,19                            | 42,59 | 0,14        | NA                     |
| Choroba pozawęzłowa (%)                     | 59,29              | 49,13 | 61,90                            | 48,56 | <u>0,05</u> | NA                     |
| IPI 3–5 (%)                                 | 52,86              | 49,92 | 57,14                            | 49,49 | <u>0,09</u> | NA                     |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)            | 57,14              | 49,49 | 52,38                            | 49,94 | <u>0,10</u> | NA                     |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%) | 88,57              | 31,82 | 80,95                            | 39,27 | 0,21        | NA                     |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)     | 82,86              | 37,69 | 76,19                            | 42,59 | 0,17        | NA                     |
| Oporność na ASCT (%)                        | 7,14               | 25,75 | 14,29                            | 34,99 | 0,23        | NA                     |
| >2 wcześniejsze terapie (%)                 | 59,29              | 49,13 | 66,67                            | 47,14 | 0,15        | NA                     |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



| Czynnik   | Glofitamab (n=140) |       | Bendamustyna i rytuksymab (n=21) |       | aSMD        | Stosunek wariacji (VR) |
|---|--------------------|-------|----------------------------------|-------|-------------|------------------------|
|   | Średnia            | SD    | Średnia                          | SD    |             |                        |
| Wielkość zmian chorobowych (średnia) [cm]                                 | 6,08               | 3,67  | 7,25                             | 2,94  | 0,35        | <u>1,56</u>            |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anti-CD20 i antracykliny (%) | 55,00              | 49,75 | 42,86                            | 49,49 | 0,24        | NA                     |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anti-CD20 (%)                | 82,86              | 37,69 | 66,67                            | 47,14 | 0,38        | NA                     |
| Czas od ostatniego leczenia [miesiące] (średnia)                          | 6,88               | 15,88 | 16,65                            | 29,61 | 0,41        | 3,47                   |
| COO: GCB (%)  | 44,29              | 49,67 | 28,57                            | 45,18 | 0,33        | NA                     |
| COO: ABC/nie-GCB (%)  | 35,00              | 47,70 | 38,10                            | 48,56 | <u>0,06</u> | NA                     |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 11,43              | 31,82 | 4,76                             | 21,30 | 0,25        | NA                     |
| Wcześniejsze SCT (%)  | 18,57              | 38,89 | 28,57                            | 45,18 | 0,24        | NA                     |

aSMD – absolutna standaryzowana średnia różnica (wynik <0,1 wskazuje na brak różnic), VR – stosunek wariacji (wynik <2 wskazuje na brak różnic).

Jak wynika z tabeli powyżej, wyjściowo obie rozpatrywane kohorty były niezbalansowane w kontekście większości czynników, z wyjątkiem stopnia sprawności wg ECOG, stopnia zaawansowani Ann-Arbor, obecności choroby pozawęzłowej, IPI oraz rodzaju komórek pierwotnych guza. Wiek pacjentów oraz oporność na pierwszą linię leczenia były zbalansowane, ale na granicy istotności (aSMD = 0,1).

Testowane modele statystyczne dla wskaźnika *propensity* uwzględniające interakcje pomiędzy poszczególnymi czynnikami nie prowadziły do lepszego dopasowania modelu w porównaniu z prostym uwzględnieniem jedynie samych czynników, w związku z czym ostatecznie model w którym określano wskaźnik *propensity* zawierał tylko liniową kombinację czynników, bez ich interakcji. Podsumowanie wyznaczonych parametrów modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Parametry modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników *propensity* w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA.

| Zmienna                            | Oszacowanie | SE    | p     |
|------------------------------------|-------------|-------|-------|
| Czynnik wolny ( <i>intercept</i> ) | 1,999       | 2,383 | 0,401 |
| Wiek (średnia)                     | 0,024       | 0,025 | 0,338 |
| ECOG (1 vs 0) (%)                  | 0,168       | 0,568 | 0,768 |
| Stopień Ann-Arbor III-IV (%)       | 0,671       | 0,923 | 0,467 |
| Wysokie LDH (%)                    | -0,158      | 0,775 | 0,838 |
| Choroba pozawęzłowa (%)            | -0,332      | 0,741 | 0,654 |

| Zmienna   | Oszacowanie | SE    | p     |
|---|-------------|-------|-------|
| IPI 3–5 (%)   | -0,930      | 0,905 | 0,304 |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)  | -1,035      | 1,064 | 0,331 |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%)                               | -1,602      | 1,704 | 0,347 |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)                                   | -0,441      | 1,251 | 0,725 |
| Oporność na ASCT (%)  | -1,057      | 1,097 | 0,335 |
| >2 wcześniejsze terapie (%)   | -0,635      | 0,648 | 0,327 |
| Wielkość zmian chorobowych (średnia) [cm]                                 | -0,014      | 0,008 | 0,092 |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 i antracykliny (%) | 0,560       | 0,954 | 0,557 |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 (%)                | 2,180       | 1,079 | 0,043 |
| Czas od ostatniego leczenia [miesiące] (średnia)                          | -0,040      | 0,017 | 0,015 |
| COO: GCB (%)  | 1,520       | 0,764 | 0,047 |
| COO : ABC/nie-GCB (%)   | 0,617       | 0,672 | 0,358 |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 1,940       | 1,311 | 0,139 |
| Wcześniejsze SCT (%)  | -0,313      | 0,911 | 0,731 |

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wynik oceny dopasowania modelu wykorzystanego w oszacowaniu wskaźników *propensity*.

Tabela 49. Ocena dopasowania modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników *propensity* w porównaniu głofigitambu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA.

| Model (rodzina i funkcja wiążąca) | Rozkład resztowy ( <i>residual deviance</i> ) | Stopnie swobody rozkładu reszt | Rozkład resztowy dla modelu „nאיwnego^” ( <i>null deviance</i> ) | Stopnie swobody rozkładu resztowego dla modelu „nאיwnego^” | AIC     |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|--|--|---------|
| Dwumianowy (logit)                | 102,347                                       | 141                            | 124,682  | 125  | 142,347 |

^ zakładającego brak związku między zmiennymi objaśniającymi a zmienną objaśnianą.

W kolejnych tabelach podsumowano dopasowanie ocenianych grup w zakresie wybranych czynników wyjściowych, po zastosowaniu metody optymalnego dopasowania (*optimal pair matching*) oraz metody IPTW. Przedstawiono średnie wartości wraz z ich odchyleniem standardowym w obu rozpatrywanych grupach po dopasowaniu, oraz miary różnic pomiędzy nimi (absolutnej standaryzowanej różnicy średnich, stosunek wariancji, statystyka Kołmogorowa-Smirnowa, dopełnienie wskaźnika nakładania się). Podkreśleniem wyróżniono statystyki świadczące o dobrym dopasowaniu danej charakterystyki (aSMD < 0,1 oraz VR < 2).

#### Columvi (głofigitamb)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Tabela 50. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem po dopasowaniu metodą optymalnego dopasowania, analiza PSA.

| Zmienna   | Glofitamab (n=21) |       | Bendamustyna i rytuksymab (n=21) |       | aSMD        | VR          | KS   | COVL |
|---|-------------------|-------|----------------------------------|-------|-------------|-------------|------|------|
|   | Średnia           | SD    | Średnia                          | SD    |             |             |      |      |
| Wiek (średnia)  | 64,71             | 12,58 | 63,14                            | 13,79 | 0,12        | <u>1,20</u> | 0,14 | 0,12 |
| ECOG (1 vs 0) (%)   | 52,38             | 49,94 | 47,62                            | 49,94 | <u>0,10</u> | NA          | 0,05 | 0,05 |
| Stopień Ann-Arbor III-IV (%)  | 90,48             | 29,35 | 80,95                            | 39,27 | 0,27        | NA          | 0,10 | 0,10 |
| Wysokie LDH (%)   | 80,95             | 39,27 | 76,19                            | 42,59 | 0,12        | NA          | 0,05 | 0,05 |
| Choroba pozawęzłowa (%)   | 66,67             | 47,14 | 61,90                            | 48,56 | <u>0,10</u> | NA          | 0,05 | 0,05 |
| IPI 3-5 (%)   | 71,43             | 45,18 | 57,14                            | 49,49 | 0,30        | NA          | 0,14 | 0,14 |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)  | 52,38             | 49,94 | 52,38                            | 49,94 | <u>0,00</u> | NA          | 0,00 | 0,00 |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%)                               | 80,95             | 39,27 | 80,95                            | 39,27 | <u>0,00</u> | NA          | 0,00 | 0,00 |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)                                   | 80,95             | 39,27 | 76,19                            | 42,59 | 0,12        | NA          | 0,05 | 0,05 |
| Oporność na ASCT (%)  | 19,05             | 39,27 | 14,29                            | 34,99 | 0,13        | NA          | 0,05 | 0,05 |
| >2 wcześniejsze terapie (%)   | 61,90             | 48,56 | 66,67                            | 47,14 | <u>0,10</u> | NA          | 0,05 | 0,05 |
| Wielkość zmian chorobowych (średnia) [cm]                                 | 6,90              | 3,25  | 7,25                             | 2,94  | 0,11        | <u>1,22</u> | 0,19 | 0,09 |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 i antracykliny (%) | 42,86             | 49,49 | 42,86                            | 49,49 | <u>0,00</u> | NA          | 0,00 | 0,00 |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 (%)                | 76,19             | 42,59 | 66,67                            | 47,14 | 0,21        | NA          | 0,10 | 0,10 |
| Czas od ostatniego leczenia [miesiące] (średnia)                          | 15,20             | 35,89 | 16,65                            | 29,61 | <u>0,04</u> | <u>1,47</u> | 0,14 | 0,25 |
| COO: GCB (%)  | 23,81             | 42,59 | 28,57                            | 45,18 | 0,11        | NA          | 0,05 | 0,05 |
| COO : ABC/nie-GCB (%)   | 28,57             | 45,18 | 38,10                            | 48,56 | 0,20        | NA          | 0,10 | 0,10 |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 9,52              | 29,35 | 4,76                             | 21,30 | 0,19        | NA          | 0,05 | 0,05 |
| Wcześniejsze SCT (%)  | 33,33             | 47,14 | 28,57                            | 45,18 | <u>0,10</u> | NA          | 0,05 | 0,05 |

aSMD – absolutna standaryzowana średnia różnica (wynik <0,1 wskazuje na brak różnic), VR – stosunek wariancji (wynik <2 wskazuje na brak różnic), KS – statystyka testowa Kołomogorowa-Smirnowa, COVL – dopełnienie wskaźnika nakładania się (ang. *complement of overlapping coefficient*).

#### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Tabela 51. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem po dopasowaniu metodą IPTW, analiza PSA.

| Zmienna   | Glofitamab<br>(ESS=134,66) |       | Bendamustyna i rytuksymab (ESS=8,1) |       | aSMD        | VR          | KS   | COVL |
|---|----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|-------------|-------------|------|------|
|   | Średnia                    | SD    | Średnia                             | SD    |             |             |      |      |
| Wiek (średnia)  | 64,25                      | 13,51 | 65,07                               | 12,20 | <u>0,06</u> | <u>1,23</u> | 0,16 | 0,06 |
| ECOG (1 vs 0) (%)   | 48,00                      | 49,96 | 56,46                               | 49,58 | 0,17        | NA          | 0,08 | 0,08 |
| Stopień Ann-Arbor III-IV (%)  | 78,05                      | 41,39 | 87,76                               | 32,78 | 0,24        | NA          | 0,10 | 0,10 |
| Wysokie LDH (%)   | 70,79                      | 45,47 | 59,89                               | 49,01 | 0,25        | NA          | 0,11 | 0,11 |
| Choroba pozawęzłowa (%)   | 59,46                      | 49,10 | 76,06                               | 42,67 | 0,34        | NA          | 0,17 | 0,17 |
| IPI 3-5 (%)   | 52,91                      | 49,92 | 49,81                               | 50,00 | <u>0,06</u> | NA          | 0,03 | 0,03 |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)  | 57,10                      | 49,49 | 64,22                               | 47,94 | 0,14        | NA          | 0,07 | 0,07 |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%)                               | 87,61                      | 32,95 | 94,95                               | 21,91 | 0,21        | NA          | 0,07 | 0,07 |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)                                   | 81,92                      | 38,48 | 87,56                               | 33,01 | 0,14        | NA          | 0,06 | 0,06 |
| Oporność na ASCT (%)  | 8,07                       | 27,24 | 5,10                                | 21,99 | <u>0,10</u> | NA          | 0,03 | 0,03 |
| >2 wcześniejsze terapie (%)   | 59,91                      | 49,01 | 63,12                               | 48,25 | <u>0,07</u> | NA          | 0,03 | 0,03 |
| Wielkość zmian chorobowych (średnia) [cm]                                 | 6,21                       | 3,66  | 6,32                                | 2,63  | <u>0,04</u> | <u>1,93</u> | 0,22 | 0,16 |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 i antracykliny (%) | 53,75                      | 49,86 | 57,62                               | 49,42 | <u>0,08</u> | NA          | 0,04 | 0,04 |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 (%)                | 81,40                      | 38,91 | 90,37                               | 29,50 | 0,21        | NA          | 0,09 | 0,09 |
| Czas od ostatniego leczenia [miesiące] (średnia)                          | 8,28                       | 19,86 | 7,12                                | 19,36 | <u>0,05</u> | <u>1,05</u> | 0,18 | 0,23 |
| COO: GCB (%)  | 42,08                      | 49,37 | 40,30                               | 49,05 | <u>0,04</u> | NA          | 0,02 | 0,02 |
| COO : ABC/nie-GCB (%)   | 35,11                      | 47,73 | 37,36                               | 48,38 | <u>0,05</u> | NA          | 0,02 | 0,02 |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 10,72                      | 30,93 | 7,39                                | 26,16 | 0,12        | NA          | 0,03 | 0,03 |
| Wcześniejsze SCT (%)  | 20,49                      | 40,36 | 15,41                               | 36,10 | 0,12        | NA          | 0,05 | 0,05 |

aSMD – absolutna standaryzowana średnia różnica (wynik <0,1 wskazuje na brak różnic), VR – stosunek wariancji (wynik <2 wskazuje na brak różnic), KS – statystyka testowa Kołomogorowa-Smirnowa, COVL – dopełnienie wskaźnika nakładania się (ang. *complement of overlapping coefficient*).

Autorzy analizy PSA stwierdzili, że nie uzyskano wystarczająco dobrego dopasowania ocenianych kohort w ramach rozpatrywanych metod *propensity score matching*, z kolei w ramach metody IPWT efektywna

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

wielkość próbki po stronie komparatora okazała się nieakceptowalnie mała (ESS = 8,1). W związku z tym, autorzy analizy w ocenie porównania glocitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem przedstawili jedynie (dla przejrzystości), wyniki modelu bez dopasowania, które powinny być traktowane z dużą ostrożnością.

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego glocitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA.

| Punkt końcowy                                  | Model bez dopasowania     |
|--|---------------------------|
| OS, HR (95% CI)                                | <b>0,54 (0,32, 0,94)</b>  |
| PFS, ocena IRC, HR (95% CI)                    | 0,71 (0,42, 1,20)         |
| PFS, ocena INV, HR (95% CI)                    | <b>0,59 (0,36, 0,96)</b>  |
| DOR, ocena IRC, HR (95% CI)                    | 0,96 (0,29, 3,16)         |
| DOR, ocena INV, HR (95% CI)                    | 0,81 (0,32, 2,06)         |
| DOCR, ocena IRC, HR (95% CI)                   | 0,62 (0,18, 2,13)         |
| DOCR, INV, HR (95% CI)                         | 0,67 (0,20, 2,29)         |
| ORR, ocena IRC, OR (95% CI)                    | <b>3,59 (1,25, 10,33)</b> |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI)                    | <b>2,91 (1,11, 7,67)</b>  |
| CR, ocena IRC, OR (95% CI)                     | 2,26 (0,78, 6,53)         |
| CR, ocena INV, OR (95% CI)                     | 2,13 (0,74, 6,16)         |
| Zakończenie leczenia z powodu AEs, OR (95% CI) | 1,55 (0,19, 12,77)        |

W większości ocenianych punktów końcowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Przeżycie całkowite oraz PFS w ocenie badaczy były istotnie lepsze po stronie glocitamabu, odpowiednio HR = 0,54 (95% CI: 0,32; 0,94) oraz HR = 0,59 (95% CI: 0,36; 0,96). Ponadto, obserwowano również istotne zwiększenie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie, zarówno w ocenie niezależnej komisji (OR = 3,59 [95% CI: 1,25; 10,33]), jak i w ocenie badaczy (OR = 2,91 [95% CI: 1,11; 7,67]).

### 8.1.2.2 Glofitamab vs polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Populacja, w której prowadzono porównanie pośrednie glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, po stronie komparatora składała się z pacjentów uczestniczących w fazie początkowej oraz fazie z randomizacją, z ramion oznaczonych jako „Arm G” oraz „Arm H” kohort z DLBCL badania GO29365 (n = 152). W pierwszym kroku, dopasowano obie kohorty względem kryteriów włączenia w badaniu z glofitamabem, tzn. z kohorty komparatora wykluczono pacjentów o histologii nowotworu nie kwalifikującej do badania *Dickinson 2022*, pacjentów ze stopniem sprawności ECOG  $\geq 2$  oraz pacjentów otrzymujących tylko 1 wcześniejszą linię leczenia. Ponadto, z kohorty glofitamabu wykluczono pacjentów o histologii nowotworu PBMCL, gdyż tacy pacjenci nie brali udziału w badaniu dla komparatora. W efekcie, uzyskano populację liczącą 149 pacjentów po stronie glofitamabu oraz 84 po stronie komparatora.

W tabeli poniżej zebrano potencjalne czynniki mogące wpływać na oceniany efekt pomiędzy analizowanymi interwencjami, oraz dopasowanie obu kohort przed zastosowaniem metod pozwalających na zbalansowanie niedopasowanych charakterystyk. Podkreśleniem wyróżniono zbalansowane (wg aSMD i VR) charakterystyki.

Tabela 53. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA.

| Czynnik                                     | Glofitamab (n=149) |       | Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (n=84) |       | aSMD        | Stosunek wariancji (VR) |
|---|--------------------|-------|---|-------|-------------|-------------------------|
|   | Średnia            | SD    | Średnia   | SD    |             |                         |
| Wiek (średnia)                              | 64,21              | 13,38 | 62,96   | 12,06 | <u>0,10</u> | <u>1,23</u>             |
| ECOG (1 vs 0) (%)                           | 49,66              | 50,00 | 69,05   | 46,23 | 0,40        | NA                      |
| Stopień Ann-Arbor III–IV (%)                | 77,85              | 41,52 | 83,33   | 37,27 | 0,14        | NA                      |
| Wysokie LDH (%)                             | 70,47              | 45,62 | 59,52   | 49,08 | 0,23        | NA                      |
| Choroba pozawęzłowa (%)                     | 61,07              | 48,76 | 65,48   | 47,54 | <u>0,09</u> | NA                      |
| IPI 3–5 (%)                                 | 53,02              | 49,91 | 58,33   | 49,30 | 0,11        | NA                      |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)            | 58,39              | 49,29 | 65,48   | 47,54 | 0,15        | NA                      |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%) | 89,26              | 30,96 | 95,24   | 21,30 | 0,22        | NA                      |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)     | 83,89              | 36,76 | 88,10   | 32,38 | 0,12        | NA                      |
| Histologia HGBCL (%)                        | 6,04               | 23,82 | 3,57  | 18,56 | 0,12        | NA                      |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Czynnik   | Glofitamab (n=149) |       | Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (n=84) |       | aSMD        | Stosunek wariancji (VR) |
|---|--------------------|-------|---|-------|-------------|-------------------------|
|   | Średnia            | SD    | Średnia   | SD    |             |                         |
| Oporność na ASCT (%)  | 7,38               | 26,15 | 16,67   | 37,27 | 0,29        | NA                      |
| >2 wcześniejsze terapie (%)   | 60,40              | 48,91 | 57,14   | 49,49 | <u>0,07</u> | NA                      |
| Wielkość zmian chorobowych (średnia) [cm]                                 | 6,11               | 3,59  | 5,91  | 32,86 | <u>0,06</u> | <u>1,19</u>             |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anti-CD20 i antracykliny (%) | 57,05              | 49,50 | 64,29   | 47,92 | 0,15        | NA                      |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anti-CD20 (%)                | 83,22              | 37,37 | 84,52   | 36,17 | <u>0,04</u> | NA                      |
| Czas od ostatniego leczenia [miesiące] (średnia)                          | 6,64               | 15,43 | 4,75  | 6,49  | 0,16        | 5,66                    |
| COO: GCB (%)  | 44,97              | 49,75 | 20,24   | 40,18 | 0,55        | NA                      |
| COO : ABC/nie-GCB (%)   | 33,56              | 47,22 | 26,19   | 43,97 | 0,16        | NA                      |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 11,41              | 31,79 | 4,76  | 21,30 | 0,25        | NA                      |
| Wcześniejsze SCT (%)  | 18,79              | 39,06 | 27,38   | 44,59 | 0,20        | NA                      |

aSMD – absolutna standaryzowana średnia różnica (wynik <0,1 wskazuje na brak różnic), VR – stosunek wariancji (wynik <2 wskazuje na brak różnic).

Jak wynika z tabeli powyżej, wyjściowo obie rozpatrywane kohorty były niezbalansowane w kontekście większości czynników, z wyjątkiem obecności choroby pozawęzłowej, liczby wcześniejszych terapii, wielkości zmian nowotworowych oraz oporności na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anti-CD20. Wiek pacjentów był zbalansowany, ale na granicy istotności (aSMD = 0,1).

Testowane modele statystyczne dla wskaźnika *propensity* uwzględniające interakcje pomiędzy poszczególnymi czynnikami nie prowadziły do lepszego dopasowania modelu w porównaniu z prostym uwzględnieniem jedynie samych czynników, w związku z czym ostatecznie model w którym określano wskaźnik *propensity* zawierał tylko liniową kombinację czynników, bez ich interakcji. Podsumowanie wyznaczonych parametrów modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Parametry modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników *propensity* w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA.

| Zmienna                            | Oszacowanie | SE    | p            |
|------------------------------------|-------------|-------|--------------|
| Czynnik wolny ( <i>intercept</i> ) | -0,893      | 1,478 | 0,546        |
| Wiek (średnia)                     | 0,012       | 0,015 | 0,415        |
| ECOG (1 vs 0) (%)                  | -0,865      | 0,349 | <b>0,013</b> |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Zmienna   | Oszacowanie | SE    | p            |
|---|-------------|-------|--------------|
| Stopień Ann-Arbor III-IV (%)  | -0,038      | 0,526 | 0,942        |
| Wysokie LDH (%)   | 0,894       | 0,388 | <b>0,021</b> |
| Choroba pozawęzłowa (%)   | 0,108       | 0,407 | 0,791        |
| IPI 3-5 (%)   | -0,379      | 0,508 | 0,455        |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)  | -0,248      | 0,646 | 0,701        |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%)                               | -0,881      | 1,097 | 0,422        |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)                                   | -0,209      | 0,718 | 0,771        |
| Histologia HGBCL (%)  | 1,023       | 0,755 | 0,175        |
| Oporność na ASCT (%)  | -1,117      | 0,714 | 0,118        |
| >2 wcześniejsze terapie (%)   | 0,429       | 0,357 | 0,230        |
| Wielkość zmian chorobowych (średnia) [cm]                                 | 0,000       | 0,005 | 0,948        |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 i antracykliny (%) | -0,378      | 0,621 | 0,542        |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 (%)                | 1,089       | 0,643 | 0,090        |
| Czas od ostatniego leczenia [miesiące] (średnia)                          | 0,013       | 0,023 | 0,570        |
| COO: GCB (%)  | 1,884       | 0,410 | <b>0,000</b> |
| COO : ABC/nie-GCB (%)   | 1,436       | 0,384 | <b>0,000</b> |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 0,898       | 0,661 | 0,174        |
| Wcześniejsze SCT (%)  | -0,452      | 0,615 | 0,463        |

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wynik oceny dopasowania modelu wykorzystanego w oszacowaniu wskaźników *propensity*.

Tabela 55. Ocena dopasowania modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników *propensity* w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA.

| Model (rodzina i funkcja wiążąca) | Rozkład resztowy ( <i>residual deviance</i> ) | Stopnie swobody rozkładu reszt | Rozkład resztowy dla modelu „nאיwnego^” ( <i>null deviance</i> ) | Stopnie swobody rozkładu resztowego dla modelu „nאיwnego^” | AIC     |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|--|--|---------|
| Dwumianowy (logit)                | 245,706                                       | 212                            | 304,631  | 305  | 287,706 |

^ zakładającego brak związku między zmiennymi objaśniającymi a zmienną objaśnianą.

Spośród testowanych metod dopasowania *propensity score matching*, najlepsze rezultaty (utrzymanie wysokiej efektywnej wielkości próbki przy dopasowaniu maksymalnej liczby czynników) uzyskano w metodzie optymalnego dopasowania, więc została wybrana jako domyślna metoda dopasowania pacjentów w ramach analizy *propensity score matching*. Szczegółowe wyniki dopasowania przedstawiono więc dla tej metody, oraz metody IPWT (z góry zaplanowanej jako alternatywny wariant dopasowania). Dla

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



przejrzystości, przedstawiono również wyniki uzyskane przy dopasowaniu metodą pełnego dopasowania, gdyż metoda ta dawała najlepsze dopasowanie, zmniejszając jednak znacznie efektywną wielkość próby – w przypadku tej metody zaprezentowano jedynie wyniki i nie podawano szczegółów odnośnie dopasowania poszczególnych charakterystyk pomiędzy grupami.

W kolejnych tabelach podsumowano dopasowanie ocenianych grup w zakresie wybranych czynników wyjściowych, po zastosowaniu metody optymalnego dopasowania (*optimal pair matching*) oraz metody IPTW. Przedstawiono średnie wartości wraz z ich odchyleniem standardowym w obu rozpatrywanych grupach po dopasowaniu, oraz miary różnic pomiędzy nimi (absolutnej standaryzowanej różnicy średnich, stosunek wariancji, statystyka Kołmogorowa-Smirnowa, dopełnienie wskaźnika nakładania się). Podkreśleniem wyróżniono statystyki świadczące o dobrym dopasowaniu danej charakterystyki (aSMD < 0,1 oraz VR < 2).

Tabela 56. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem po dopasowaniu metodą optymalnego dopasowania, analiza PSA.

| Zmienna                                     | Glofitamab (n=84) |       | Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (n=84) |       | aSMD        | VR          | KS   | COVL |
|---|-------------------|-------|---|-------|-------------|-------------|------|------|
|   | Średnia           | SD    | Średnia   | SD    |             |             |      |      |
| Wiek (średnia)                              | 63,55             | 13,39 | 62,96   | 12,06 | <u>0,05</u> | <u>1,23</u> | 0,14 | 0,10 |
| ECOG (1 vs 0) (%)                           | 66,67             | 47,14 | 69,05   | 46,23 | <u>0,05</u> | NA          | 0,02 | 0,02 |
| Stopień Ann-Arbor III–IV (%)                | 77,38             | 41,84 | 83,33   | 37,27 | 0,15        | NA          | 0,06 | 0,06 |
| Wysokie LDH (%)                             | 65,48             | 47,54 | 59,52   | 49,08 | 0,12        | NA          | 0,06 | 0,06 |
| Choroba pozawęzłowa (%)                     | 61,90             | 48,56 | 65,48   | 47,54 | <u>0,07</u> | NA          | 0,04 | 0,04 |
| IPI 3–5 (%)                                 | 53,57             | 49,87 | 58,33   | 49,30 | <u>0,10</u> | NA          | 0,05 | 0,05 |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)            | 60,71             | 48,84 | 65,48   | 47,54 | <u>0,10</u> | NA          | 0,05 | 0,05 |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%) | 94,05             | 23,66 | 95,24   | 21,30 | <u>0,05</u> | NA          | 0,01 | 0,01 |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)     | 88,10             | 32,38 | 88,10   | 32,38 | <u>0,00</u> | NA          | 0,00 | 0,00 |
| Histologia HGBCL (%)                        | 5,95              | 23,66 | 3,57  | 18,56 | 0,11        | NA          | 0,02 | 0,02 |
| Oporność na ASCT (%)                        | 11,9              | 32,38 | 16,67   | 37,27 | 0,14        | NA          | 0,05 | 0,05 |
| >2 wcześniejsze terapie (%)                 | 60,71             | 48,84 | 57,14   | 49,49 | <u>0,07</u> | NA          | 0,04 | 0,04 |
| Wielkość zmian chorobowych (średnia) [cm]   | 6,00              | 3,33  | 5,91  | 3,29  | <u>0,03</u> | <u>1,03</u> | 0,08 | 0,07 |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Zmienna   | Glofitamab (n=84) |       | Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (n=84) |       | aSMD        | VR   | KS   | COVL |
|---|-------------------|-------|---|-------|-------------|------|------|------|
|   | Średnia           | SD    | Średnia   | SD    |             |      |      |      |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 i antracykliny (%) | 58,33             | 49,30 | 64,29   | 47,92 | 0,12        | NA   | 0,06 | 0,06 |
| Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię anty-CD20 (%)                | 84,52             | 36,17 | 84,52   | 36,17 | <u>0,00</u> | NA   | 0,00 | 0,00 |
| Czas od ostatniego leczenia [miesiące] (średnia)                          | 5,42              | 11,42 | 4,75  | 6,49  | <u>0,07</u> | 3,10 | 0,14 | 0,13 |
| COO: GCB (%)  | 27,38             | 44,59 | 20,24   | 40,18 | 0,17        | NA   | 0,07 | 0,07 |
| COO : ABC/nie-GCB (%)   | 36,90             | 48,25 | 26,19   | 43,97 | 0,23        | NA   | 0,11 | 0,11 |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)   | 5,95              | 23,66 | 4,76  | 21,30 | <u>0,05</u> | NA   | 0,01 | 0,01 |
| Wcześniejsze SCT (%)  | 26,19             | 43,97 | 27,38   | 44,59 | <u>0,03</u> | NA   | 0,01 | 0,01 |

aSMD – absolutna standaryzowana średnia różnica (wynik <0,1 wskazuje na brak różnic), VR – stosunek wariancji (wynik <2 wskazuje na brak różnic), KS – statystyka testowa Kołomogorowa-Smirnowa, COVL – dopełnienie wskaźnika nakładania się (ang. *complement of overlapping coefficient*).

Tabela 57. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem po dopasowaniu metodą IPTW, analiza PSA.

| Zmienna                                     | Glofitamab (ESS = 129) |       | Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (ESS = 56,9) |       | aSMD        | VR   | KS   | COVL |
|---|------------------------|-------|---|-------|-------------|------|------|------|
|   | Średnia                | SD    | Średnia   | SD    |             |      |      |      |
| Wiek (średnia)                              | 63,67                  | 13,33 | 64,18   | 12,34 | <u>0,04</u> | 1,17 | 0,11 | 0,12 |
| ECOG (1 vs 0) (%)                           | 57,53                  | 49,43 | 59,74   | 49,04 | <u>0,05</u> | NA   | 0,02 | 0,02 |
| Stopień Ann-Arbor III-IV (%)                | 79,12                  | 40,64 | 78,72   | 40,93 | <u>0,01</u> | NA   | 0,00 | 0,00 |
| Wysokie LDH (%)                             | 68,91                  | 46,29 | 66,72   | 47,12 | <u>0,05</u> | NA   | 0,02 | 0,02 |
| Choroba pozawęzłowa (%)                     | 62,91                  | 48,30 | 63,89   | 48,03 | <u>0,02</u> | NA   | 0,01 | 0,01 |
| IPI 3-5 (%)                                 | 55,93                  | 49,65 | 56,35   | 49,60 | <u>0,01</u> | NA   | 0,00 | 0,00 |
| Oporność na 1 linię leczenia (%)            | 60,49                  | 48,89 | 60,24   | 48,94 | <u>0,01</u> | NA   | 0,00 | 0,00 |
| Oporność na którąkolwiek linię leczenia (%) | 91,34                  | 28,13 | 92,63   | 26,13 | <u>0,05</u> | NA   | 0,01 | 0,01 |
| Oporność na ostatnią linię leczenia (%)     | 86,09                  | 34,61 | 87,68   | 32,86 | <u>0,05</u> | NA   | 0,02 | 0,02 |
| Histologia HGBCL (%)                        | 5,35                   | 22,50 | 4,91  | 21,61 | <u>0,02</u> | NA   | 0,00 | 0,00 |

#### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Zmienna  | Glofitamab<br>(ESS = 129) |       | Polatuzumab wedotyny w skoja-<br>rzeniu z bendamustyną i rytuk-<br>symabem (ESS = 56,9) |       | aSMD        | VR          | KS   | COVL |
|--|---------------------------|-------|---|-------|-------------|-------------|------|------|
|  | Średnia                   | SD    | Średnia   | SD    |             |             |      |      |
| Oporność na ASCT (%)   | 9,64                      | 29,51 | 11,50   | 31,91 | <u>0,06</u> | NA          | 0,02 | 0,02 |
| >2 wcześniejsze terapie (%)  | 57,24                     | 49,47 | 54,03   | 49,84 | <u>0,07</u> | NA          | 0,03 | 0,03 |
| Wielkość zmian choro-<br>bowych (średnia) [cm]   | 6,01                      | 3,53  | 5,87  | 2,92  | <u>0,04</u> | <u>1,46</u> | 0,14 | 0,13 |
| Oporność na jakąkol-<br>wiek wcześniejszą tera-<br>pię anti-CD20 i antracy-<br>kliny (%) | 58,69                     | 49,24 | 57,59   | 49,42 | <u>0,02</u> | NA          | 0,01 | 0,01 |
| Oporność na jakąkol-<br>wiek wcześniejszą tera-<br>pię anti-CD20 (%)                     | 84,62                     | 36,08 | 85,88   | 34,82 | <u>0,03</u> | NA          | 0,01 | 0,01 |
| Czas od ostatniego le-<br>czenia [miesiące] (śred-<br>nia)                               | 5,81                      | 13,58 | 4,76  | 6,06  | <u>0,09</u> | 5,02        | 0,15 | 0,08 |
| COO: GCB (%)   | 37,95                     | 48,53 | 35,21   | 47,76 | <u>0,06</u> | NA          | 0,03 | 0,03 |
| COO : ABC/nie-GCB (%)  | 32,54                     | 46,85 | 31,59   | 46,49 | <u>0,02</u> | NA          | 0,01 | 0,01 |
| Zajęcie szpiku kostnego (%)  | 9,05                      | 28,69 | 7,09  | 25,66 | <u>0,07</u> | NA          | 0,02 | 0,02 |
| Wcześniejsze SCT (%)   | 20,96                     | 40,70 | 24,28   | 42,88 | <u>0,08</u> | NA          | 0,03 | 0,03 |

aSMD – absolutna standaryzowana średnia różnica (wynik <0,1 wskazuje na brak różnic), VR – stosunek wariancji (wynik <2 wskazuje na brak różnic), KS – statystyka testowa Kołomogorowa-Smirnowa, COVL – dopełnienie wskaźnika nakładania się (ang. *complement of overlapping coefficient*).

Zbalansowanie poszczególnych grup pod względem wyróżnionych czynników uległo znacznej poprawie zarówno po zastosowaniu metody optymalnego dopasowania, jak i metody IPTW. W szczególności, największe zbalansowanie odnotowano w przypadku metody IPTW, gdzie wszystkie charakterystyki zostały zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami. Z tego powodu, wyniki analizy metodą IPTW były traktowane jako podstawowe w prowadzonej analizie. W przypadku metody optymalnego dopasowania, nie uzyskano dobrego dopasowania względem stopnia Ann-Arbor, wysokiego stężenia LDH, histologii HBGCL, komórek pochodzenia nowotworu (COO), wcześniejszego leczenia anti-CD20 razem z antracyklinami oraz oporności na wcześniejsze leczenie ASCT – w związku z tym, czynniki te były kontrolowane również w modelu ocenianego efektu. Z uwagi na mniejszą efektywną liczbę pacjentów po stronie komparatora, w porównaniu z glofitamabem, oszacowany efekt nie był traktowany jako średni efekt, a raczej jako pewna forma lokalnego średniego efektu dla pewnej podgrupy analizowanych pacjentów.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń (model bez dopasowania, model z dopasowaniem metodą optymalnego dopasowania, model z dopasowaniem metodą IPTW oraz dodatkowo, model z dopasowaniem metodą pełnego dopasowania) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA.

| Punkt końcowy                                  | Model bez dopasowania    | Optymalne dopasowanie + korekta względem czynników | Pełne dopasowanie + korekta względem czynników | <u>IPTW</u>       |
|--|--------------------------|--|--|-------------------|
| OS, HR (95% CI)                                | 0,94 (0,67; 1,33)        | 0,71 (0,46; 1,13)                                  | 0,85 (0,55; 1,46)                              | 0,84 (0,57; 1,26) |
| PFS, ocena IRC, HR (95% CI)                    | 0,97 (0,71; 1,33)        | 0,73 (0,50; 1,17)                                  | 0,98 (0,60; 1,45)                              | 0,91 (0,64; 1,28) |
| PFS, ocena INV, HR (95% CI)                    | 0,95 (0,70; 1,29)        | 0,72 (0,50; 1,15)                                  | 0,93 (0,61; 1,42)                              | 0,93 (0,66; 1,31) |
| DOR, ocena IRC, HR (95% CI)                    | 0,77 (0,46; 1,29)        | 0,66 (0,28; 1,46)                                  | 0,78 (0,35; 1,83)                              | 0,79 (0,43; 1,50) |
| DOR, ocena INV, HR (95% CI)                    | 0,86 (0,55; 1,35)        | 0,79 (0,43; 1,65)                                  | 0,96 (0,43; 1,85)                              | 0,89 (0,52; 1,57) |
| DOCR, ocena IRC, HR (95% CI)                   | 0,58 (0,31; 1,08)        | 0,74 (0,22; 1,88)                                  | 0,46 (0,14; 1,38)                              | 0,66 (0,30; 1,43) |
| DOCR, INV, HR (95% CI)                         | <b>0,51 (0,28; 0,93)</b> | 0,67 (0,17; 1,59)                                  | 0,68 (0,17; 1,64)                              | 0,59 (0,29; 1,18) |
| ORR, ocena IRC, OR (95% CI)                    | 1,04 (0,61; 1,78)        | 1,48 (0,70; 2,45)                                  | 1,23 (0,52; 3,19)                              | 1,20 (0,58; 2,41) |
| ORR, ocena INV, OR (95% CI)                    | 1,00 (0,58; 1,71)        | 1,55 (0,77; 2,60)                                  | 1,32 (0,50; 2,74)                              | 1,13 (0,58; 2,21) |
| CR, ocena IRC, OR (95% CI)                     | 0,87 (0,51; 1,50)        | 1,32 (0,64; 2,16)                                  | 1,11 (0,54; 2,26)                              | 1,11 (0,54; 2,26) |
| CR, ocena INV, OR (95% CI)                     | 0,83 (0,48; 1,42)        | 1,20 (0,59; 2,02)                                  | 1,05 (0,42; 2,63)                              | 1,15 (0,58; 2,39) |
| Zakończenie leczenia z powodu AEs, OR (95% CI) | <b>0,33 (0,14; 0,78)</b> | <b>0,36 (0,09; 0,91)</b>                           | <b>0,37 (0,05; 0,99)</b>                       | 0,40 (0,13; 1,18) |

W znacznej większości ocenianych punktów końcowych obserwowano podobną efektywność glofitamabu, co ocenianej kontroli (polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) – zarówno model bez dopasowania, jak i poszczególne modele z dopasowaniem wskazywały na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wyjątek stanowiła ocena zakończenia leczenia z powodu AEs – szansa wystąpienia tego zdarzenia była istotnie niższa po stronie glofitamabu zarówno w modelu bez dopasowania, jak i w modelach dopasowanych metodą optymalnego oraz pełnego dopasowania, odpowiednio OR = 0,33 (95% CI: 0,14; 0,78), OR = 0,36 (95% CI: 0,09; 0,91) oraz OR = 0,37 (95% CI: 0,05; 0,99). W przypadku metody IPTW, wielkość i kierunek efektu były podobne, jednak nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku: OR = 0,40 (95% CI: 0,13; 1,18).

## 8.2 Glifitamab vs aksykabtagenem cyloleucelu – analiza MAIC z doniesienia *Locke 2023*

W przeprowadzonej analizie MAIC porównano skuteczność dwóch leków, aksykabtagenem cyloleucelu (terapia CAR T) i glifitamabu (bispecyficzne przeciwciało), w leczeniu chorych na nawrotowe i odporne na leczenie zaawansowane chłoniaki z komórek B (LBCL), którzy otrzymywali terapię w trzeciej lub późniejszej linii leczenia (3L+ R/R LBCL). Badania kliniczne, które oceniały te leki, to *ZUMA-1* dla terapii CAR-T i *NP30179* (badanie opisane w niniejszej analizie jako *Dickinson 2022*) dla glifitamabu. Ponieważ brakowało bezpośrednich dowodów z badań porównawczych, przeprowadzono analizę MAIC, aby oszacować względne efekty leczenia CAR-T w porównaniu z glifitamabem.

W analizie wykorzystano dane na poziomie pacjenta z badania *ZUMA-1* i dostosowano je do charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania *NP30179* (N=155) na podstawie wcześniej ustalonych klinicznie istotnych czynników prognostycznych. Parametry te obejmowały status sprawności według skali ECOG, stadium choroby, odpowiedź na ostatnią terapię, liczbę wcześniejszych linii leczenia, poziom dehydrogenazy mleczanowej, pierwotną oporność na leczenie, podtyp chłoniaka z komórek B oraz wcześniejszą autologiczną transplantację komórek macierzystych. Wyniki analizy dotyczyły następujących wskaźników: odsetek odpowiedzi ogólnej (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz występowanie zespołu uwalniania cytokin o stopniu  $\geq 3$  (G3+ CRS) i zdarzeń neurologicznych o stopniu  $\geq 3$  (G3+ NE). Efekty względne wyrażone były w postaci hazardów i ilorazów szans (HR/OR). W wariancie podstawowym analizy wykorzystano dane dla pacjentów z kohort 1 oraz 2 badania *ZUMA-1* (kohorta określana jako C12), natomiast w wariancie analizy wrażliwości obejmującym ocenę OS, CRS oraz NE dodatkowo uwzględniono pacjentów z kohort oznaczonych 4 i 6 w tym badaniu (kohorta określana dalej jako C1246).

Wyniki prowadzonej analizy MAIC podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla porównania glifitamabu z terapią CAR-T w analizie *Locke 2023*.

| Punkt końcowy                                     | Efekt (95% CI)<br>CAR-T vs glifitamab | Efekt (95% CI)*<br>(glifitamab vs CAR-T) |
|---|---------------------------------------|--|
| <b>Wariant podstawowy (kohorta C12), ESS = 32</b> |                                       |  |
| OS, HR (95% CI)                                   | 0,70 (0,42; 1,18)                     | 1,43 (0,85; 2,38)                        |
| PFS, HR (95% CI)                                  | <b>0,62 (0,40; 0,96)</b>              | <b>1,61 (1,04; 2,50)</b>                 |

Columvi (glifitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Punkt końcowy  | Efekt (95% CI)<br>CAR-T vs glofitamab | Efekt (95% CI)*<br>(glofitamab vs CAR-T) |
|--|---------------------------------------|--|
| ORR, OR (95% CI)   | <b>2,32 (1,01; 5,33)</b>              | <b>0,43 (0,19; 0,99)</b>                 |
| DOR, HR (95% CI)   | 0,72 (0,35; 1,48)                     | 1,39 (0,68; 2,86)                        |
| G3+ CRS, OR (95% CI)   | <b>4,93 (1,42; 17,08)</b>             | <b>0,20 (0,06; 0,70)</b>                 |
| G3+ NE, OR (95% CI)  | <b>22,59 (7,25; 70,36)</b>            | <b>0,04 (0,01; 0,14)</b>                 |
| <b>Wariant analizy wrażliwości (kohorta C1246), ESS = 63</b> |                                       |  |
| OS, HR (95% CI)  | <b>0,63 (0,42; 0,95)</b>              | <b>1,59 (1,05; 2,38)</b>                 |
| G3+ CRS, OR (95% CI)   | 2,83 (0,89; 8,97)                     | 0,35 (0,11; 1,12)                        |
| G3+ NE, OR (95% CI)  | <b>15,54 (5,53; 43,63)</b>            | <b>0,06 (0,02; 0,18)</b>                 |

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;  
ESS – efektywna wielkość próby.

W analizie bazowej (kohorta C12), terapia CAR-T wykazała lepszą skuteczność w porównaniu z glofitamabem w odniesieniu do ORR i PFS. Wynik ORR wyniósł 2,32 (95% przedział ufności [CI]: 1,01-5,33), co sugeruje, że pacjenci otrzymujący CAR-T mieli ponad dwukrotnie większe szanse na uzyskanie odpowiedzi ogólnej w porównaniu z pacjentami leczonymi glofitamabem. W przypadku PFS HR wyniósł 0,62 (95% CI: 0,40-0,96), co oznacza, że pacjenci otrzymujący CAR-T mieli o 38% mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu do pacjentów leczonych glofitamabem. Mediany PFS wyniosły 15 oraz 11,4 miesiące, odpowiednio w grupie CAR-T oraz glofitamabu. Wyniki DOR i OS były porównywalne między dwoma ocenianymi terapiami, chociaż oszacowania wskazywały na korzyść CAR-T. W scenariuszu uwzględniającym kohorty bezpieczeństwa C1246, OS również wydłużył się w przypadku CAR-T (HR = 0,63).

Jednakże, terapia CAR-T wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia G3+ CRS i G3+ NE w porównaniu z glofitamabem. W analizie G3+ CRS OR wyniósł 4,93 (95% CI: 1,42-17,08) w kohorcie C12 i 2,83 (95% CI: 0,89-8,97) w scenariuszu uwzględniającym kohorty C1246. Oznacza to, że pacjenci otrzymujący CAR-T mieli znacząco wyższe ryzyko wystąpienia G3+ CRS. Natomiast w przypadku G3+ NE OR wyniósł 22,59 (95% CI: 7,25-70,36) w kohorcie C12 i 15,54 (95% CI: 5,53-43,63) w scenariuszu uwzględniającym kohorty C1246, co wskazuje na znaczący wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń neurologicznych o stopniu  $\geq 3$  u pacjentów otrzymujących CAR-T.

Podsumowując, wyniki analizy MAIC sugerują, że terapia CAR-T może być bardziej efektywna w uzyskiwaniu odpowiedzi ogólnej i wydłużaniu czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z

glofitamabem. Jednakże, leczenie CAR-T wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia niektórych działań niepożądanych, takich jak G3+ CRS i G3+ NE, w związku z czym terapia glofitamabem wydaje się bezpieczniejszą opcją. Należy jednak zauważyć, że okres obserwacji w badaniu *NP30179* był krótszy niż w badaniu *ZUMA-1*, co może wpływać na wyniki, a różnice w stosowaniu wcześniejszych terapii CAR T w obu badaniach również mogą mieć znaczenie przy interpretacji tych danych.

### 8.3 Proste zestawienie wyników badań na podstawie odtworzonych krzywych przeżycia – publikacja *Messori 2022*

W publikacji *Messori 2022* przeprowadzono zestawienie wyników skuteczności różnych terapii w leczeniu nawrotowo-opornego rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL). Głównym celem oceny było oszacowanie przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych pięcioma różnymi lekami: glofitamabem, tafasytamabem z lenalidomidem, polatuzumabem wedotyny, lonkastuksymab tezyryny oraz selineksorem. Nie ma obecnie opublikowanych badań, które porównywałyby bezpośrednio wzajemną skuteczność wymienionych terapii, w związku z czym autorzy odtworzyli dane indywidualne pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych.

Punkt końcowy analizy, czyli ogólne przeżycie (OS), został oszacowany poprzez rekonstrukcję danych na poziomie indywidualnych pacjentów na podstawie analizy wykresów Kaplana-Meiera pochodzących z pięciu kluczowych badań klinicznych dla każdej z ocenianych interwencji. W analizie wykorzystano zaawansowane metody statystyczne (*Liu 2021*), pozwalające odtworzyć indywidualne dane pacjentów wykorzystane do wykreślenia krzywej Kaplan-Meiera, na podstawie punktów odczytanych z wykresów krzywych przeżycia („digitalizacja” wykresu przy użyciu narzędzia WebPlotDigitizer). Zrekonstruowane krzywe przeżycia dla pięciu terapii zostały połączone w jeden wykres Kaplana-Meiera, który następnie poddano standardowej analizie statystycznej. Przeprowadzono porównania parami (jako referencyjne leczenie wykorzystując glofitamab), wyznaczając hazard względny (hazard ratio, HR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI). Mediana wartości OS (z 95% CI) została również oszacowana dla każdej z ocenianych terapii. Wszystkie obliczenia zostały przeprowadzone przy użyciu platformy R, wykorzystując pakiety "coxph", "survfit" i "ggsurvplot". Istotność statystyczną ustalono na poziomie  $p < 0,05$ . W analizie nie przeprowadzono żadnego dopasowania poszczególnych krzywych porównując poszczególne pary interwencji, więc wzajemne oszacowanie mogło być obarczone błędem wynikającym z różnic w charakterystykach populacji włączonych do poszczególnych badań.

W tabeli poniżej podsumowano badania wykorzystane w obliczeniach, wraz z najważniejszymi parametrami takimi jak oceniana populacja chorych, ich liczba, obserwowana liczba zdarzeń zgonu, a także udział pacjentów otrzymujących wcześniej terapię CAR-T.

Tabela 60. Podsumowanie charakterystyki badań uwzględnionych w analizie *Messori 2022*.

| Publikacja wykorzystana w analizie | Oceniana populacja   | Leczenie                                   | N   | Liczba zdarzeń (zgonów) | Odsetek pacjentów otrzymujących wcześniej terapię CAR-T |
|------------------------------------|--|--|-----|-------------------------|---|
| <i>Dickinson 2022</i>              | Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie terapii   | Monoterapia głołitamabem (12 cykli)        | 155 | 58 (37,4%)              | 33%   |
| <i>Duell 2021</i>                  | Pacjenci z nawrotowym lub progresującym DLBCL, ze stopniem sprawności ECOG od 0-2, którzy otrzymali 1-3 wcześniejszych terapii systemowych   | Tafasytamab plus lenalidomid (do 12 cykli) | 80  | 48 (60,0%)              | 0%  |
| <i>Sehn 2020</i>                   | Pacjenci z przeciwwskazaniami do przeszczepu, z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy otrzymali od jednej do siedmiu (mediana: dwie) wcześniejszych terapii systemowych   | Polatuzumab wedotyny                       | 40  | 29 (72,5%)              | 0%  |
| <i>Caimi 2021</i>                  | Pacjenci w wieku 18 lat lub starsi z nawrotem lub oporną chorobą (DLBCL) po dwóch lub więcej (mediana: trzy) terapiach systemowych wielolekowych, którzy mieli mierzalną chorobę i status ECOG 0-2   | Lonkastuksymab tezyryny                    | 145 | 77 (53,1%)              | 9%  |
| <i>Kalakonda 2020</i>              | Pacjenci w wieku 18 lat lub starsi z patologicznie potwierdzonym DLBCL i ECOG $\leq 2$ , którzy otrzymali 2-5 wcześniejszych linii terapii i mieli progresję choroby, lub nie byli kandydatami do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych | Selineksor                                 | 127 | 73 (57,5%)              | 0%  |

Spśród uwzględnionych badań, pacjenci otrzymujący głołitamab w badaniu *Dickinson 2022* mieli największy odsetek wcześniejszej terapii CAR-T (33%), co odróżniało je od pozostałych prób, gdzie w większości pacjenci w ogólnie nie otrzymywali wcześniej takiego leczenia (w badaniu *Caimi 2021* pacjenci tacy byli obecni i stanowili 9% ocenianej populacji). Mogło to wskazywać na potencjalnie bardziej obciążoną populację w badaniu *Dickinson 2022*, co w konsekwencji mogło przekładać się na niższą relatywną efektywność głołitamabu względem pozostałych interwencji, gdyż różnice w charakterystykach pacjentów biorących udział w poszczególnych badaniach nie były korygowane.

#### Columvi (głołitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich podsumowano w tabeli poniżej. Dla ułatwienia interpretacji, przedstawiono również wynik porównania głofigitababu z każdym z komparatorów – odwrócony wynik porównania danej interwencji vs głofigitabab, raportowanego w badaniu)

Tabela 61. Podsumowanie wyników oceny OS w analizie *Messori 2022*.

| Interwencja                  | Mediana OS (95% CI)<br>[miesiące] | HR (95% CI) vs głofigitabab                 | HR (95% CI)*<br>(głofigitabab vs komparator) |
|------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Głofigitabab                 | 11,70 (7,96; 18,00)               | -   | -  |
| Tafasytamab plus lenalidomid | 26,50 (18,90; NO)                 | <b>0,514 (0,341; 0,776),<br/>p = 0,0015</b> | <b>1,946 (1,289; 2,933)</b>                  |
| Polatuzumab wedotyny         | 12,50 (9,03; NO)                  | 0,822 (0,509; 1,327)                        | 1,217 (0,754; 1,965)                         |
| Lonkastuksymab tezyryny      | 10,20 (6,97; 11,60)               | 1,120 (0,868; 1,659)                        | 0,893 (0,603; 1,152)                         |
| Selineksor                   | 10,10 (6,72; 14,20)               | 1,170 (0,852; 1,603)                        | 0,855 (0,624; 1,174)                         |

\* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

Analiza wykazała, że głofigitabab nie wykazał znaczącej przewagi w zakresie całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu z innymi badanymi terapiami. W analizie wykorzystano głofigitabab jako wspólny punkt odniesienia, co pozwoliło na ocenę względnej skuteczności innych terapii. Najbardziej znaczące wyniki dotyczyły tafasytamabu połączonego z lenalidomidem, gdzie ryzyko względne (HR) w porównaniu z głofigitababem wynosiło 0,514 (95% CI: 0,341; 0,776; p=0,0015), co wskazuje na istotnie lepsze przeżycie całkowite w przypadku zastosowania tafasytamabu/lenalidomidu. Dla porównania polatuzumabu wedotyny z głofigitababem, HR wynosił 0,822 (95% CI: 0,509; 1,327), co choć liczbowo wskazywało na wyższość względem głofigitababu, nie osiągnęło istotności statystycznej. Selineksor oraz lonkastuksymab tezyryny wykazały gorsze OS w porównaniu z głofigitababem, ale różnice te również nie były statystycznie istotne.

Mediana przeżycia całkowitego w przypadku tafasytamabu z lenalidomidem wyniosła 26,5 (95% CI: 18,9; NO) miesięcy. Głofigitabab osiągnął medianę OS na poziomie 11,70 (95% CI: 7,96; 18,00) miesięcy, co jest porównywalne z wynikami dla polatuzumabu wedotyny, lonkastuksymab tezyryny i selineksu, wynoszącymi odpowiednio 12,50 (95% CI: 9,03; NO) miesięcy, 10,20 (95% CI: 6,97; 11,60) miesięcy oraz 10,10 (95% CI: 6,72; 14,20) miesięcy.

Autorzy badania zwracają uwagę na to, że pomimo zastosowania zaawansowanych metod statystycznych i analizy, wyniki te są pośrednie i mogą być zaburzone przez różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów ocenianych w poszczególnych badaniach.

## 8.4 Podsumowanie wyników skorygowanych porównań pośrednich

W tabeli poniżej podsumowano wyniki zidentyfikowanych skorygowanych analiz porównania pośredniego (analizy MAIC/PSA zleceniodawcy, analiza MAIC opisana w doniesieniu *Locke 2023*) glofitamabu z komparatorami uwzględnianymi w niniejszej analizie. Przedstawiono tylko najważniejsze wyniki prowadzonych analiz, podsumowując jedynie rezultaty analiz wskazanych jako podstawowe. W przypadku oceny PFS oraz odpowiedzi na leczenie, w pierwszej kolejności prezentowano dane z oceny niezależnych komisji, a w przypadku braku takich danych – dane z analiz badaczy. Sytuacja ta dotyczyła analizy MAIC wnioskodawcy – dane z analizy badaczy przedstawiono dla oceny PFS oraz DOCR w porównaniu z aksykabtagenem cyloleucelu, a także dla oceny PFS oraz odpowiedzi w porównaniach z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem oraz z lenalidomidem oraz piksantronem. W analizie *Locke 2023* nie podano jaką ocenę przedstawiono (badaczy lub niezależnej komisji).

Dane dla porównania z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem zaczerpnięto z analizy MAIC (dane te były dostępne zarówno w analizie MAIC, jak również analizie PSA prezentowanej w dokumentach zleceniodawcy), jednak w analizie PSA nie stosowano dopasowania dla tego porównania.

Tabela 62. Podsumowanie wyników skorygowanych porównań pośrednich glofitamabu z wybranymi komparatorami.

| Porównanie<br>GLO vs                                       | OS<br>HR (95% CI)           | PFS<br>HR (95% CI)          | ORR<br>OR (95% CI)          | DOR<br>HR (95% CI)          | CR<br>OR (95% CI)            | DOCR<br>HR (95% CI)  | Bezpieczeństwo<br>OR (95% CI)  |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|--|
| CAR-T<br>aksykabtagen cy-<br>leucel                        | <b>1,645 (1,200; 2,199)</b> | 1,263 (0,862; 1,741)        | <b>0,331 (0,209; 0,517)</b> | 0,722 (0,197; 1,348)        | <b>0,585 (0,366; 0,881)</b>  | 0,523 (0,039; 1,343) | -  |
| CAR-T<br>aksykabtagen cy-<br>leucel<br>(Locke 2023)        | 1,43 (0,85; 2,38)           | <b>1,61 (1,04; 2,50)</b>    | <b>0,43 (0,19; 0,99)</b>    | 1,39 (0,68; 2,86)           | -                            | -                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespół uwalniania cytokin <math>\geq 3^\circ</math>: <b>0,20 (0,06; 0,70)</b></li> <li>▪ Zdarzenie neurologiczne <math>\geq 3^\circ</math>: <b>0,04 (0,01; 0,14)</b></li> </ul> |
| CAR-T<br>tisagenlecleucel                                  | 0,697 (0,453; 1,154)        | 0,705 (0,506; 1,012)        | 1,491 (0,723; 2,501)        | 0,958 (0,346; 1,777)        | 2,020 (0,810; 3,344)         | 1,779 (0,249; 3,976) | -  |
| tafasytamab + lena-<br>lidomid                             | 1,060 (0,748; 1,865)        | 0,905 (0,597; 1,857)        | 1,728 (0,608; 3,452)        | 1,079 (0,508; 2,237)        | 2,022 (0,772; 3,622)         | 1,472 (0,040; 4,222) | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwanie terapii z powodu AEs: <b>0,293 (0,015; 0,959)</b></li> </ul>   |
| polatuzumab wedo-<br>tyny + bendamu-<br>styna + rytuksymab | 0,84 (0,57; 1,26)           | 0,91 (0,64; 1,28)           | 1,20 (0,58; 2,41)           | 0,79 (0,43; 1,50)           | 1,11 (0,54; 2,26)            | 0,66 (0,30; 1,43)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwanie terapii z powodu AEs: 0,40 (0,13; 1,18)</li> </ul>   |
| bendamustyna + ry-<br>tuksymab                             | <b>0,573 (0,436; 0,742)</b> | <b>0,644 (0,486; 0,839)</b> | <b>1,515 (1,054; 2,340)</b> | -                           | <b>1,556 (1,019; 2,284)</b>  | -                    | -  |
| lenalidomid  | 0,846 (0,509; 1,192)        | 0,664 (0,394; 1,011)        | <b>2,628 (1,305; 5,514)</b> | <b>0,470 (0,147; 0,856)</b> | <b>4,375 (2,584; 8,101)</b>  | -                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwanie terapii z powodu AEs: 0,653 (0,150; 1,579)</li> </ul>  |
| piksantron   | <b>0,379 (0,239; 0,585)</b> | <b>0,446 (0,300; 0,675)</b> | <b>4,599 (2,607; 8,651)</b> | -                           | <b>6,161 (2,820; 10,048)</b> | -                    | -  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

**Przeżycie całkowite (OS).** W porównaniu glofitamabu z terapią CAR-T **akcykabtagenem cyloleucelu**, w analizach MAIC wnioskodawcy odnotowano istotnie mniejsze przeżycie całkowite po zastosowaniu ocenianego leczenia: HR = 1,645 (95% CI: 1,200; 2,199), natomiast w analogicznej analizie w doniesieniu *Locke 2023* różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, choć kierunek efektu był zgodny z tym obserwowanym w analizie MAIC zleceniodawcy: HR = 1,43 (95% CI: 0,85; 2,38).

Z kolei, istotnie zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu glofitamabu odnotowano w porównaniu z **bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem**: HR = 0,573 (95% CI: 0,436; 0,742) oraz w porównaniu z **piksantronem**: HR = 0,379 (95% CI: 0,239; 0,585).

W pozostałych porównaniach (z terapią CAR-T **tisagenlecelucelem**, **tafasytamabem z lenalidomidem**, **polatuzumabem wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem** oraz **lenalidomidem**) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, liczbowo wyniki wskazywały na korzyść glofitamabu lub podobne przeżycie całkowite (w przypadku tafasytamabu z lenalidomidem).

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W analizie MAIC zleceniodawcy nie odnotowano różnic w PFS pomiędzy glofatynibem, a terapią CAR-T **akcykabtagenem cyloleucelu**: HR = 1,263 (95% CI: 0,862; 1,741), natomiast w doniesieniu *Locke 2023* różnice przekroczyły próg znamienności statystycznej, wskazując na mniejsze PFS u chorych leczonych glofitamabem: HR = 1,61 (95% CI: 1,04; 2,50).

Z kolei, w porównaniu z **bendamustyną z rytuksymabem** oraz z **piksantronem**, glofitamab istotnie poprawiał przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiednio HR = 0,644 (95% CI: 0,486; 0,839) oraz HR = 0,446 (95% CI: 0,300; 0,675).

W porównaniu z pozostałymi rozpatrywanymi komparatorami (terapia CAR-T **tisagenlecelucel**, **lenalidomid**, **tafasytamab z lenalidomidem**, **polatuzumab wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**) przeżycie bez progresji choroby było liczbowo dłuższe w przypadku glofitamabu, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

**Odpowiedź na leczenie.** Szansa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie podczas terapii glofitamabem w porównaniu z terapią CAR-T **akcykabtagenem cyloleucelu** była znamienne niższa, zarówno w analizie MAIC zleceniodawcy: OR = 0,331 (95% CI: 0,209; 0,517), jak i w analizie przedstawionej w doniesieniu *Locke 2023*: OR = 0,43 (95% CI: 0,19; 0,99). Jednocześnie, w obu tych opracowaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi. W analizie MAIC zleceniodawcy analizowano również szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi, i była ona także znamienne niższa po

stronie glofitamabu: OR = 0,585 (95% CI: 0,366; 0,881), przy czym czas jej trwania nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Z kolei, w porównaniu z **bendamustyną z rytuksymabem**, obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania ORR po zastosowaniu glofitamabu: OR = 1,515 (95% CI: 1,054; 2,340), w tym istotne zwiększenie szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi: OR = 1,556 (95% CI: 1,019; 2,284). Podobnie, obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania ORR w porównaniu z **lenalidomidem**: OR = 2,628 (95% CI: 1,305; 5,514), w tym szansy uzyskania CR: OR = 4,375 (95% CI: 2,584; 8,101). W porównaniu tym rozpatrywano także czas trwania odpowiedzi ogólnej – był on istotnie dłuższy w przypadku zastosowania glofitamabu: HR = 0,470 (95% CI: 0,147; 0,856). Również porównanie glofitamabu z **piksantronem** wskazywało na istotnie wyższą szansę uzyskania przez pacjenta ogólnej odpowiedzi po zastosowaniu glofitamabu: OR = 4,599 (95% CI: 2,607; 8,651), przy czym pacjenci mieli również większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi, OR = 6,161 (95% CI: 2,820; 10,048).

W porównaniu glofitamabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie (terapia CAR-T **tisagenleclelucel**, **tafasytamab z lenalidomidem**, **polatuzumab wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

**Bezpieczeństwo.** Dane odnośnie oceny bezpieczeństwa były dostępne jedynie dla kilku wykonanych porównań. W analizie MAIC zleceniodawcy, w ramach oceny bezpieczeństwa rozpatrywano jedynie zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia: w porównaniu glofitamabu z **tafasytamabem skojarzonym z lenalidomidem** obserwowano istotne zmniejszenia szansy wystąpienia takich zdarzeń po zastosowaniu glofitamabu – OR = 0,293 (95% CI: 0,015; 0,959). Z kolei, w porównaniu z samym **lenalidomidem** oraz w porównaniu z **polatuzumabem wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**, nie odnotowano istotnych różnic w szansie wystąpienia takich zdarzenia (liczbowo efekt wskazywał na mniejsze ryzyko po stronie glofitamabu).

W analizie MAIC przedstawionej w doniesieniu *Locke 2023* rozpatrywano zdarzenia niepożądane: zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zdarzenia neurologiczne, oba w przynajmniej 3 stopniu nasilenia (zdarzenia o nasileniu ciężkim). W porównaniu pośrednim glofitamabu z terapią CAR-T (**aksykabtagenem cyloleucelu**) obserwowano istotne zmniejszenie szansy pojawienia się obu ocenianych zdarzeń po stronie glofitamabu: OR = 0,20 (95% CI: 0,06; 0,70) w przypadku oceny CRS, oraz OR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,14) w przypadku oceny zdarzeń neurologicznych.

## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Columvi z dnia 03.01.2024 roku (*ChPL Columvi 2024*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: zespół uwalniania cytokin, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia oraz wysypka.

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u  $\geq 2\%$  pacjentów były: zespół uwalniania cytokin (22,1%), posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%), zaostrzenie objawów nowotworu (3,4%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%), gorączka neutropeniczna (2,1%), neutropenia (2,1%) i wysięk opłucnowy (2,1%).

Trwałe zakończenie leczenia produktem leczniczym Columvi z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 5,5% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zakończenia leczenia produktem leczniczym Columvi były: COVID-19 (1,4%) i neutropenia (1,4%).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL leczonych produktem leczniczym Columvi w monoterapii w badaniu NP30179 (n=145). Mediana liczby cykli leczenia produktem leczniczym Columvi, które otrzymali pacjenci, wynosiła 5 (zakres: od 1 do 13 cykli).

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

Tabela 63. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL leczonych produktem leczniczym Columvi w monoterapii (ChPL Columvi 2024).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Zdarzenia niepożądane   | Wszystkie stopnie | Stopień 3-4     |
|--|---|-------------------|-----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Zakażenia wirusowe <sup>1</sup>                                   | Bardzo często     | Często*         |
|  | Zakażenia bakteryjne <sup>2</sup>                                 | Często            | Często          |
|  | Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>3</sup>                   | Często            | Bardzo rzadko** |
|  | Posocznica <sup>4</sup>   | Często            | Często*         |
|  | Zakażenia dolnych dróg oddechowych <sup>5</sup>                   | Często            | Bardzo rzadko** |
|  | Zapalenie płuc  | Często            | Niezbyt często  |
|  | Zakażenie dróg moczowych <sup>6</sup>                             | Często            | Niezbyt często  |
|  | Zakażenia grzybicze <sup>7</sup>                                  | Często            | Bardzo rzadko** |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i> ) | Bardzo często     | Często          |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Neutropenia   | Bardzo często     | Bardzo często   |
|  | Niedokrwistość  | Bardzo często     | Często          |
|  | Trombocytopenia   | Bardzo często     | Często          |
|  | Limfopenia  | Często            | Często          |
|  | Gorączka neutropeniczna <sup>8</sup>                              | Często            | Często          |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | Zespół uwalniania cytokin <sup>9</sup>                            | Bardzo często     | Często          |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Hipofosfatemia  | Bardzo często     | Często          |
|  | Hipomagnezemia  | Bardzo często     | Bardzo rzadko** |
|  | Hipokalcemia  | Bardzo często     | Bardzo rzadko** |
|  | Hipokaliemia  | Bardzo często     | Niezbyt często  |
|  | Hiponatremia  | Często            | Często          |
|  | Zespół rozpadu guza   | Często            | Często          |
| Zaburzenia psychiczne  | Stan splątania  | Często            | Bardzo rzadko** |
| Zaburzenia układu nerwowego  | Ból głowy   | Bardzo często     | Bardzo rzadko** |
|  | Senność   | Często            | Niezbyt często  |
|  | Drżenie   | Często            | Bardzo rzadko** |
|  | Zapalenie rdzenia kręgowego <sup>10</sup>                         | Niezbyt często    | Niezbyt często  |
|  | Zaburzenia żołądka i jelit  | Zaparcie          | Bardzo często   |
| Biegunka   |   | Bardzo często     | Bardzo rzadko** |
| Nudności   |   | Bardzo często     | Bardzo rzadko** |
| Krwotok żołądkowo-jelitowy <sup>11</sup>                             |   | Często            | Często          |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Klasyfikacja układów i narządów             | Zdarzenia niepożądane                               | Wszystkie stopnie | Stopień 3-4     |
|---|---|-------------------|-----------------|
|   | Wymioty   | Często            | Bardzo rzadko** |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | Wysypka <sup>12</sup>                               | Bardzo często     | Często          |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka  | Bardzo często     | Bardzo rzadko** |
| Badania diagnostyczne                       | Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej    | Często            | Często          |
|   | Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej | Często            | Często          |
|   | Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej            | Często            | Często          |
|   | Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy     | Często            | Często          |
|   | Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi              | Często            | Niezbyt często  |
|   | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych            | Często            | Często          |

\* Zgłoszone działania stopnia 5. Patrz ciężkie zakażenia w punkcie Opis wybranych działań niepożądanych.

\*\* Nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3.-4.

1 W tym COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, półpasiec, grypa i półpasiec oczny.

2 W tym zakażenie narządów wprowadzanych do naczyń, zakażenie bakteryjne, zakażenie bakterią z rodzaju *Campylobacter*, bakteryjne zakażenie dróg żółciowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zakażenie *Clostridium difficile*, zakażenie bakterią z rodzaju *Escherichia* i zapalenie otrzewnej.

3 W tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie nosogardzieli, przewlekłe zapalenie zatok i zapalenie błony śluzowej nosa.

4 W tym posocznica i wstrząs septyczny.

5 W tym zakażenia dolnych dróg oddechowych i zapalenie oskrzeli.

6 W tym zakażenie dróg moczowych i zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodzaju *Escherichia*.

7 W tym grzybicze zakażenie przełyku i grzybicze zapalenie jamy ustnej.

8 W tym gorączka neutropeniczna i zakażenie z neutropenią.

9 Na podstawie uzgodnionych kryteriów klasyfikacji ASTCT.

10 Zapalenie rdzenia kręgowego występowało jednocześnie z CRS.

11 W tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z jelita grubego i krwotok z żołądka.

12 W tym wysypka, wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, rumień, rumień dłoni, świąd i wysypka rumieniowa.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zespół uwalniania cytokin

W badaniu NP30179 CRS jakiegokolwiek stopnia (według kryteriów ASTCT) wystąpił u 67,6% pacjentów, CRS stopnia 1. zgłaszano u 50,3% pacjentów, CRS stopnia 2. u 13,1% pacjentów, CRS stopnia 3. u 2,8% pacjentów i CRS stopnia 4. u 1,4% pacjentów. CRS wystąpił więcej niż raz u 32,4% (47/145) pacjentów; u 36/47 pacjentów wystąpiło kilka zdarzeń CRS tylko stopnia 1. Nie odnotowano żadnego przypadku CRS

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



zakończonego zgonem. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego objawy CRS ustąpiły. U jednego pacjenta CRS był powodem zakończenia leczenia.

U pacjentów z CRS najczęstszymi jego objawami była: gorączka (99,0%), tachykardia (25,5%), niedociśnienie tętnicze (23,5%), dreszcze (14,3%) i niedotlenienie (12,2%). Zdarzenia stopnia 3. lub wyższego związane z CRS obejmowały niedociśnienie tętnicze (3,1%), niedotlenienie (3,1%), gorączkę (2,0%) i tachykardię (2,0%).

Po podaniu pierwszej dawki 2,5 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 8. cyklu 1. CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 54,5% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 12,6 godzin (zakres: od 5,2 do 50,8 godzin) (od rozpoczęcia infuzji) i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 31,8 godzin (zakres: od 0,5 do 316,7 godzin); u 33,3% pacjentów po podaniu dawki 10 mg w dniu 15. cyklu 1. mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 26,8 godzin (zakres: od 6,7 do 125,0 godzin) i mediana czasu trwania objawów wynosiła 16,5 godzin (zakres: od 0,3 do 109,2 godzin); u 26,8% pacjentów po podaniu dawki 30 mg w cyklu 2. mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 28,2 godzin (zakres: od 15,0 do 44,2 godzin) i mediana czasu trwania objawów wynosiła 18,9 godzin (zakres: od 1,0 do 180,5 godzin). W cyklu 3. CRS zgłaszano u 0,9% pacjentów, a po zakończeniu cyklu 3. u 2% pacjentów.

Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Columvi (2,5 mg) CRS stopnia  $\geq 2$ . wystąpił u 12,4% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 9,7 godzin (zakres: od 5,2 do 19,1 godzin) i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 50,4 godzin (zakres: od 6,5 do 316,7 godzin). Po podaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 15. cyklu 1. częstość występowania CRS stopnia  $\geq 2$ . u pacjentów zmniejszyła się do 5,2% z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 26,2 godzin (zakres: od 6,7 do 144,2 godzin) i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 30,9 godzin (zakres: od 3,7 do 227,2 godzin). Po podaniu dawki 30 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 1. cyklu 2. CRS stopnia  $\geq 2$ . wystąpił u jednego pacjenta (0,8%) z czasem do wystąpienia objawów wynoszącym 15,0 godzin i czasem trwania objawów wynoszącym 44,8 godzin. Po zakończeniu cyklu 2. nie zgłoszono CRS stopnia  $\geq 2$ .

Spośród 145 pacjentów, u 7 (4,8%) pacjentów zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT  $> 3 \times$  GGN i (lub) stężenia bilirubiny całkowitej  $> 2 \times$  GGN) zgłoszone jednocześnie ze zdarzeniem CRS (n=6) lub występujące jednocześnie z progresją choroby (n=1).

Spośród 25 pacjentów, u których po podaniu produktu leczniczego Columvi wystąpił CRS stopnia  $\geq 2$ , 22 (88,0%) otrzymało tocilizumab, 15 (60,0%) otrzymało kortykosteroidy i 14 (56,0%) otrzymało zarówno

tocilizumab, jak i kortykosteroidy. Dziesięciu pacjentów (40,0%) otrzymywało tlen. Wszystkim 6 pacjentom (24,0%), u których wystąpił CRS stopnia 3. i 4., podano jeden lek wywołujący skurcz naczyń krwionośnych.

Po podaniu produktu leczniczego Columvi CRS był przyczyną hospitalizacji u 22,1% pacjentów i zgłoszona mediana czasu trwania hospitalizacji wynosiła 4 dni (zakres: 2 do 15 dni).

### Ciężkie zakażenia

W badaniu NP30179 ciężkie zakażenia zgłaszano u 15,9% pacjentów. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami zgłaszanymi u  $\geq 2\%$  pacjentów były: posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%) oraz zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%). Zgony związane z zakażeniami zgłaszano u 4,8% pacjentów (z powodu posocznicy, zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19 oraz COVID-19). U czterech pacjentów (2,8%) ciężkie zakażenia wystąpiły jednocześnie z neutropenią stopnia 3. lub 4.

### Neutropenia

Neutropenię (w tym zmniejszenie liczby neutrofilii) zgłaszano u 40,0% pacjentów, natomiast ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) zgłaszano u 29,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia objawów pierwszego zdarzenia neutropenii wynosiła 29 dni (zakres: od 1 do 203 dni). Przedłużająca się neutropenia (trwająca dłużej niż 30 dni) wystąpiła u 11,7% pacjentów. Większość pacjentów, u których wystąpiła neutropenia (79,3%), była leczona czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,4% pacjentów.

### Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. *tumour flare*)

Zaostrzenie objawów nowotworu zgłaszano u 11,7% pacjentów, w tym u 4,8% pacjentów zaostrzenie objawów nowotworu stopnia 2. i u 2,8% pacjentów zaostrzenie objawów nowotworu stopnia 3. Zgłaszano zaostrzenie objawów nowotworu obejmujące węzły chłonne w okolicy głowy i szyi, objawiające się bólem oraz obejmujące węzły chłonne w okolicy klatki piersiowej, objawiające się dusznością z powodu rozwoju wysięku opłucnowego. Większość przypadków zaostrzenia objawów nowotworu (16/17) wystąpiła podczas cyklu 1., natomiast po zakończeniu cyklu 2. nie zgłoszono przypadku zaostrzenia objawów nowotworu. Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu jakiegokolwiek stopnia wynosiła 2 dni (zakres: od 1 do 16 dni), a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia (zakres: od 1 do 35 dni).

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Spośród 11 pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie objawów nowotworu stopnia  $\geq 2$ , 2 (18,2%) pacjentów otrzymało leki przeciwbólowe, 6 (54,5%) pacjentów otrzymało kortykosteroidy i leki przeciwbólowe, w tym pochodne morfiny, 1 (0,9%) pacjent otrzymał kortykosteroidy i leki przeciwwymiotne, a 2 (18,2%) pacjentów nie wymagało leczenia. Wszystkie przypadki zaostrzenia objawów nowotworu ustąpiły, z wyjątkiem zdarzenia stopnia  $\geq 2$ , występującego u jednego pacjenta. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zaostrzenia objawów nowotworu.

### Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza zgłoszono u 2 (1,4%) pacjentów i w obu przypadkach były to zdarzenia stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia objawów zespołu rozpadu guza wynosiła 2 dni, a mediana czasu trwania objawów 4 dni (zakres: od 3 do 5 dni).

## 10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2024).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u  $\geq 1/5$  pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Columvi są zespół uwalniania cytokin, neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość. Do najczęstszych ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, odnotowanych u  $\geq 2\%$  pacjentów podczas stosowania Columvi, należą: zespół uwalniania cytokin, sepsa, COVID-19, zaostrzenie objawów choroby nowotworowej (*tumor flare*), zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, gorączka neutropeniczna, neutropenia i wysięk opłucnowy. Nie wolno stosować Columvi u pacjentów z nadwrażliwością na glofitamab lub jakikolwiek inny składnik leku, lub obinutuzumab (EMA 2024). Ponadto, na portalu EMA odnaleziono komunikat z dnia 15.10.2021 r. o przyznaniu Columvi statusu leku sierocego oraz informację z 20.10.2023 r. o objęciu leku dodatkowym monitorowaniem, spowodowane faktem, że jest to nowy lek biologiczny, zawierający nową substancję czynną (glofitamab), który dopuszczono do obrotu warunkowo (EMA 2021, EMA 2023). Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC dostępne na stronie EMA i nie znaleziono dodatkowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa stosowania glofitamabu (PRAC 2024).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) działania niepożądane: zespół

uwalniania cytokin, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka i zmęczenie. Najczęstsze (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) nieprawidłowości laboratoryjne 3-4 stopnia to: limfopenia, hipofosfatemia, neutropenia, hiperurykemia oraz obniżone stężenie fibrynogenu (FDA 2023). W komunikacie z dnia 16.06.2023 r. informującym o zarejestrowaniu produktu leczniczego Columvi w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL niesprecyzowanego lub powstałego po transformacji FL podsumowano informacje na temat bezpieczeństwa stosowania glofitamabu. W informacji dołączonej do produktu leczniczego Columvi uwzględniono ostrzeżenie o stwierdzeniu ciężkich oraz śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin, a wśród innych ostrzeżeń i środków ostrożności wymieniono: zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), ciężkie zakażenia oraz zaostrzenie objawów choroby nowotworowej (*tumor flare*) (FDA 2023a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 115 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem glofitamabu (stan na 21.01.2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 52; 45,2%), zaburzenia układu immunologicznego (n = 44; 38,3%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 29; 25,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 19; 16,5%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 18; 15,7%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre raportowano częstość zgłaszania zdarzeń niepożądanych – ogólnie, odnotowano 773 zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 376 chorych stosujących substancję czynną glofitamab (stan na 14.01.2024 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia układu immunologicznego (n = 172; 22,3% wszystkich zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 111; 14,4% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 101; 13,1% wszystkich zdarzeń), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 61; 7,9% wszystkich zdarzeń), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 42; 5,4% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 31.12.2023 r.) odnotowano zdarzenia niepożądane dla produktu Columvi u 26 pacjentów, w tym u 21 (80,8%) były to ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (uwzględniające zgony), natomiast samych zgonów odnotowano 10 (38,5%). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategoriach [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 15; 57,7%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 12; 46,2%), zaburzenia układu

immunologicznego (n = 12; 46,2%), zaburzenia układu nerwowego (n = 8; 30,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 7; 26,9%) (FDA 2024).

Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.

## 11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających glofitamab w monoterapii stosowany jako  $\geq 3$  linia leczenia DLBCL przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania *clinicaltrials.gov* oraz na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę „glofitamab AND (Diffuse Large B Cell Lymphoma OR DLBCL). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 26.01.2024 r. i otrzymano 17 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 5 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie uwzględniono 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Badania w toku oceniające glofitamab w monoterapii stosowany jako  $\geq 3$  linia leczenia DLBCL.

| Numer identyfikacyjny | Tytuł  | Metodyka/cel   | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja   |
|-----------------------|--|--|---|
| NCT04889716           | Phase II Study of Dual Targeting of CD19 and CD20 Antigens Using Sequential CD19-directed 4-1BB-CD3 $\zeta$ CAR-T Cells Followed by Mosunetuzumab or Glofitamab in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell or Transformed Follicular Lymphomas | <b>Metodyka:</b> interwencyjne badanie II fazy bez randomizacji <i>open-label</i><br><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu po premedykacji obinutuzumabem (kohorta 2) oraz mosunetuzumabu (kohorta 1) u pacjentów z DLBCL, z nawrotem choroby lub opornością na $\geq 2$ | <b>Rozpoczęcie:</b> 05.11.2021<br><b>Zakończenie:</b> 31.12.2025<br><b>Liczba uczestników:</b> 42<br><b>Sponsor:</b> Centrum Onkologiczne Abramson, <i>Penn Medicine</i><br>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów |

| Numer identyfikacyjny                  | Tytuł  | Metodyka/cel  | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja   |
|--|--|---|---|
| NCT04657302                            | A Phase I, Open-Label, Multi-center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Efficacy of Glofitamab as Single Agent Administered After a Fixed, Single Dose Pretreatment of Obinutuzumab in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma | <p>linie leczenia, którzy otrzymali wcześniej terapię CAR-T</p> <p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, jednoramiennie interwencyjne badanie I fazy <i>open-label</i></p> <p><b>Cel:</b> ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu w monoterapii po premedykacji obinutuzumabem u pacjentów z DLBCL, z nawrotem choroby lub opornością na <math>\geq 2</math> linie leczenia</p> | <p><b>Rozpoczęcie:</b> 08.01.2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> 08.01.2024</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 30</p> <p><b>Sponsor:</b> Hoffmann-La Roche</p> <p>Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów</p>   |
| NCT04703686<br>EudraCT: 2020-001985-12 | A Phase II Trial Evaluating Glofitamab, a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy  | <p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, jednoramiennie badanie interwencyjne II fazy</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu po premedykacji obinutuzumabem, stosowanego <math>\geq 1</math> miesiąc po terapii CAR-T u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL (kohorta 1) lub innym NHL (kohorta 2)</p>   | <p><b>Rozpoczęcie:</b> 30.03.2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> 01.03.2026</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 67</p> <p><b>Sponsor:</b> LYSARC (<i>The Lymphoma Academic Research Organisation</i>)</p> <p>Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów</p> |

## 12 Wyniki

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, które zostałyby zakwalifikowane jako przeglądy systematyczne i spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowano jedno badanie jednoramienne kliniczne fazy II: *Dickinson 2022*, które włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa glofitamabu, a także badanie kliniczne I fazy prowadzone w populacji chińskiej (*Song 2023*). Włączono również dwa badania (*Birtas Atesoglu 2023* oraz *Rentsch 2022*), prezentujące wyniki oceny glofitamabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono analizy dostarczone przez Zleceniodawcę. Zidentyfikowano również doniesienie konferencyjne *Locke 2023*, prezentujące wyniki analizy MAIC dla porównania glofitamabu z terapią CAR-T, a także publikację *Messori 2022*, gdzie zestawiono kilku terapii (w tym glofitamabu) w zakresie oceny OS (bez dodatkowego dopasowania ocenianych kohort).

### Glofitamab w monoterapii – jednoramienne badanie II fazy

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono wieloośrodkowe jednoramienne badanie *Dickinson 2022*, w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo glofitamabu w monoterapii (po leczeniu wstępnym obinutuzumabem, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin) u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, nieokreślonym lub inną postacią, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach układowych. Badanie sponsorowała firma Hoffmann-La Roche.

Główna analiza (*main analysis*) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy byli włączani do leczenia w ramach drugiej części badania (kohorta z ustaloną dawką), uwzględniając także pacjentów z części pierwszej badania (faza oceny zwiększanej dawki) – w analizie tej uwzględniono 155 chorych. Na tą populację składali się pacjenci otrzymujący premedykację kortykosteroidami z wyboru lekarza (łącznie 115 chorych), wśród których znalazło się 7 chorych z odpowiednim dawkowaniem z pierwszej części badania, oraz 108 stanowiących tzw. kluczową kohortę (ang. *pivotal cohort*), z wielkością próby zapewniającą wystarczającą moc statystyczną do oceny głównego punktu końcowego badania. W głównej analizie uwzględniono także obowiązkową kohortę z premedykacją deksametazonem (ang. *mandatory dexamethasone cohort*, n = 40), która miała na celu ocenę wpływu stałego stosowania tego glikokortykoidu na działania niepożądane, biorąc pod uwagę, że ma on najdłuższy okres półtrwania spośród



glikokortykoidów stosowanych w premedykacji w całym badaniu. Skuteczność kliniczną analizowano zgodnie z podejściem ITT w ramach analizy głównej (*main analysis*) (n = 155) oraz osobnej analizy w ramach kohorty kluczowej (*pivotal cohort*) (n = 108). Jedna osoba została włączona do badania przez pomyłkę (nie przeszła skryningu i nie otrzymała ocenianego leczenia). W rezultacie 154 pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę dowolnego leczenia badanego (obinutuzumab lub glofitamab), stanowiąc populację bezpieczeństwa. Oprócz głównej analizy, w badaniu oceniono również osobno tzw. kohortę wspierającą (ang. *supporting cohort*, n = 101), w której oceniano czas trwania całkowitej odpowiedzi po leczeniu glofitamabem. Analizę wykonano u pacjentów spełniających te same kryteria włączenia i wykluczenia, co pacjenci w głównej analizie. Pacjenci ci byli leczeni dawkami glofitamabu wynoszącymi 10 mg lub wyższymi, ale niższymi niż dawka stosowana w części drugiej badania.

W publikacji *Dickinson 2022* przedstawiono wyniki analizy głównej o medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,6 miesiąca (zakres: 0,1-22,1) dla oceny odpowiedzi. Wyniki te dotyczą odcięcia danych z dnia 14 marca 2022 roku. Z kolei, analiza w kohorcie kluczowej została wykonana wcześniej, z datą odcięcia danych 14 września 2021 roku, w okresie obserwacji o medianie 9,0 (zakres: 0,1-16,0) miesięcy. W dodatkowej analizie prowadzonej w kohorcie wspierającej nie podano informacji o okresie obserwacji, w jakim analizowano tych pacjentów.

W wyniku przeglądu konferencji wybranych towarzystw naukowych, odnaleziono trzy doniesienia konferencyjne/plakaty, które prezentowały uaktualnione wyniki badania *Dickinson 2022*, z dalszych okresów odcięcia danych: w doniesieniu *Hutchings 2023* odcięcie danych przeprowadzono 10 października 2022 roku, w okresie obserwacji dotyczącym oceny odpowiedzi o medianie 18,3 miesięcy (zakres 0 – 30), medianie obserwacji w badaniu 20,1 miesięcy (zakres 0-32) oraz medianie obserwacji kohorty wspierającej 31 miesięcy (zakres: 1-49), w kolejnym (*Hutchings 2023a* – plakat konferencyjny) – 16 stycznia 2023 roku, mediana obserwacji odpowiedzi - 18,2 miesiąca (zakres 0-33), obserwacji w badaniu 21,2 miesiąca (0-34), obserwacji kohorty wspierającej 32 miesięcy (zakres: 0-49), natomiast w najnowszym doniesieniu, *Hutchings 2023b*, odcięcie danych nastąpiło 4 września 2023 roku, mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesięcy (zakres 0-39), mediana obserwacji w badaniu 32,1 miesiąca (zakres 0-43).

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite.** W analizie głównej mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,5 miesiąca (95% CI: 7,9; 15,7), a 12-miesięczne OS – 50% (95% CI: 41%; 58%). W kohorcie kluczowej mediana przeżycia

całkowitego wyniosła 8,9 miesiący (95% CI: 7,1; 15,3), a 12-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia 45,6% (95% CI: 35,9%; 55,4%). W doniesieniu *Hutchings 2023* (odcięcie 10 października 2022 roku) przedstawiono także 18-miesięczne prawdopodobieństwo OS w analizie głównej, które wyniosło 41,0% (95% CI: 32,1%; 49,3%).

**Przeżycia wolne od progresji choroby.** W analizie głównej w ocenie centralnej mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca (95% CI: 3,4; 8,1), a 12-miesięczne PFS – 37% (95% CI: 29; 46). W ocenie lokalnej wartości te wyniosły odpowiednio 3,8 miesiący (95% CI: 3,3; 5,4) oraz 30% (95% CI: 22; 38). W kohorcie kluczowej, mediana PFS w ocenie centralnej wyniosła 3,7 miesiący (95%CI: 3,3; 5,7), a oszacowane 12-miesięczne PFS 34,3% (95% CI: 24,8%; 43,8%). W ocenie lokalnej uzyskano podobne wyniki, mediana PFS wyniosła 3,4 miesiąca (9% CI: 2,8; 5,0), a 12-miesięczne PFS 27,8% (95% CI: 18,8%; 36,9%).

**Odpowiedź na leczenie.** W analizie głównej, przy medianie okresu obserwacji 12,6 miesiący (zakres: 0,1-22,1), w ocenie centralnej (niezależnej) 39% pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą (CR) (95% CI: 32%; 48%), a 52% ogólną odpowiedź na leczenie (ORR). W ocenie lokalnej CR uzyskało 37% pacjentów, a ORR – 57% chorych. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej wynosiła 42 dni (95% CI: 42; 44), a mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta w ocenie centralnej. 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 78% (95% CI: 64; 91) (ocena centralna), a 12-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania ORR – 64% (95% CI: 51;76). Mediana czasu trwania ORR w ocenie centralnej wyniosła 18,4 miesiący (95% CI: 13,7; NO).

W kohorcie kluczowej (*pivotal cohort*), mediana okresu obserwacji wyniosła 9,0 miesiący (zakres: 0,1-16,0), u 35,2% (95% CI: 26,2%; 45,0%) pacjentów wystąpiła CR w ocenie centralnej, a ta liczba była istotnie wyższa niż 20% odnotowane w historycznej kohorcie kontrolnej ( $p < 0,001$ ), określone na podstawie metaanalizy 19 badań. Mediana czasu do uzyskania pierwszej CR wyniosła 42 dni (zakres: 31-308). Natomiast odpowiedź ogólną w ocenie centralnej uzyskało 50,0% (95% CI: 40,2; 59,8) pacjentów. Czas trwania odpowiedzi całkowitej wyniósł 18,4 miesiące (9% CI: 14,4; NO), a oszacowana 12-miesięczna ORR wyniosła 77,1% (95% CI: 62,0%; 92,2%).

**Uaktualnione analizy skuteczności klinicznej.** odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią obserwowany w głównej analizie (39%), utrzymywał się w czasie dalszej obserwacji na podobnym poziomie – w najnowszej analizie z odcięciem danych 4 września 2023, odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (w ocenie niezależnej komisji) wyniósł 40% (95% CI: 32,2%; 42,8%), a mediana czasu trwania CR wyniosła 26,9 (95% CI: 19,8; NO) miesiący. 24-miesięczne prawdopodobieństwo utrzymania CR wyniosło 55,0% (95% CI: 41,1%; 68,8%). Mediana obserwacji CR w momencie tej analizy wynosiła 29,6 miesiący (zakres

0-39 miesięcy). W momencie odcięcia danych prawdopodobieństwo wystąpienia ORR wyniosło 52% (95% CI: 43,5%; 59,7%). Wyniki z wcześniejszych punktów odcięcia danych były zbliżone, co świadczy o utrzymywaniu się korzystnego efektu leczenia w czasie.

**Kohorta wspierająca.** W tej kohorcie 35% pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą, a mediana czasu trwania tej odpowiedzi wynosiła 34,2 miesiąca (95% CI: 17,9; nie osiągnięto górnego CI), przy 2 nawrotach i 2 zgonach raportowanych po 17 miesiącach, co wskazuje na trwałe korzyści u tych pacjentów. W ramach oceny prezentowanej w doniesieniu *Hutchings 2023* (odcięcie danych 10 października 2022 roku), w okresie obserwacji o medianie 31 miesięcy (zakres: 1-49), mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej wyniosła 30,1 (95% CI: 5,5; NO) miesięcy, i 55% chorych pozostawało w remisji. W doniesieniu *Hutchings 2023a* (odcięcie danych 16 stycznia 2023 roku) przedstawiono wyniki w tej kohorcie w dalszym okresie obserwacji, o medianie 32 miesięcy (zakres: 0-49) – w ramach tej analizy, mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI: 17,9; NO), a 63% pacjentów pozostawało w remisji.

## Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia było rzadkie i wystąpiły u 14 z 154 pacjentów (9%). Ośmiu pacjentów (5%) miało zdarzenia niepożądane 5 stopnia (zgon), niezwiązane z progresją choroby (zapalenie płuc w przebiegu Covid-19 lub Covid-19 u 5, sepsa u 2 oraz delirium u 1). Żaden ze zgonów nie został oceniony przez badaczy jako związany z zastosowaniem glofitamabu. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o nasileniu 3 lub 4 stopnia była neutropenia (u 27% pacjentów), jednak w większości przypadków nie prowadziła ona do przerwania leczenia. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym ogółem (bez względu na stopień nasilenia) był zespół uwalniania cytokin (63%, 97 ze 154 pacjentów), głównie związany z pierwszymi trzema dawkami glofitamabu, a jego nasilenie było głównie łagodne lub umiarkowane.

**Uaktualnione analizy bezpieczeństwa.** W doniesieniu konferencyjnym *Hutchings 2023*, prezentującym wyniki z późniejszego okresu obserwacji (odcięcie danych 10 października 2023 roku), zespół uwalniania cytokin pozostał najczęściej obserwowanym AEs podczas terapią glofitamabem – występował u 64% pacjentów. W większości obserwowano zdarzenia w łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia (stopień 1 – 48%, stopień 2 – 12%), natomiast zdarzenia o wyższym stopniu nasilenia obserwowano stosunkowo rzadko (stopień 3: 3%, stopień 4: 1%). Autorzy stwierdzili, że ogółem profil bezpieczeństwa był

podobny do tego, który obserwowano w ramach wcześniejszej analizy, z podobną częstością występowania SAEs, i tylko z pojedynczymi nowymi sygnałami bezpieczeństwa.

W najbardziej aktualnej ocenie (odcięcie 4 września 2023 roku), niemal wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli zdarzeń niepożądanych, przy czym zdarzenia w stopniu nasilenia 3 lub więcej wystąpiły u 65% chorych, a ciężkie AEs – u 49% chorych (46 przypadków [30%] uznano za związane ze stosowanym leczeniem). Zgon z powodu AEs odnotowano u 11 (7%) pacjentów, ale żaden przypadek nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 14 (9%) chorych (u 5 [3%] uznano je za związane z leczeniem), natomiast czasowe wstrzymanie lub modyfikacja dawkowania z powodu AEs były wymagane u 29 (19%) chorych (16 [10%] uznanych za związane z leczeniem).

### Glofitamab w monoterapii – jednoramienne badanie I fazy

Badanie *Song 2023* prowadzono w celu oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glofitamabu u chińskich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (R/R DLBCL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie terapii, w tym co najmniej jedną zawierającą przeciwciało anti-CD20 oraz co najmniej jeden schemat zawierający antracyklinę. Badanie było wieloośrodkowym (5 ośrodków w Chinach), otwartym badaniem fazy I.

Główne punkty końcowe badania obejmowały odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS). Badanie obejmowało 30 pacjentów, z których 27 (90,0%) otrzymało co najmniej jedną dawkę glofitamabu, a 3 (10,0%) otrzymało tylko wstępną terapię obinutuzumabem i przegrali uczestnictwo (zostali jednak uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa). Mediana wieku uczestników badania wynosiła 57,5 roku (zakres od 20 do 82 lat), mężczyźni stanowili blisko połowę badanej populacji (43,3%). W badaniu uwzględniono chorych w stopniu sprawności ECOG 0 (15 chorych, 50%) lub 1 (15 chorych, 50%).

#### Skuteczność kliniczna

W badaniu *Song 2023*, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy, w ocenie niezależnej komisji odsetek całkowitej odpowiedzi (CR) wyniósł 51,9% (95% CI: 32,0; 71,3; 14/27 pacjentów), a ogólnej odpowiedzi (ORR; CR + PR) – 66,7% (95% CI: 46,0; 83,5; 18/27 pacjentów). Mediana czasu do

osiągnięcia CR wyniosła 43 dni (95% CI: 40,0; 104,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 14,4 miesiąca (95% CI: 6,2; NO), a mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 8,6 miesiąca (95% CI: 3,3; 15,6). Dwunasto i 15-miesięczne prawdopodobieństwa PFS osiągnęły odpowiednio 41,5% (95% CI: 22,3; 60,8) i 36,3% (95% CI: 17,0; 55,7). Mediana czasu przeżycia ogólnego (OS) nie została osiągnięta (95% CI: 9,5; NO), a szacowany 15-miesięczne prawdopodobieństwo OS wynosiło 61,3% (95% CI: 42,5; 80,1).

### Bezpieczeństwo

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) były zespół uwalniania cytokin (CRS), odnotowany u 63,3% pacjentów, niedokrwistość (56,7%) oraz zmniejszona liczba białych krwinek (53,3%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o nasileniu 3 lub 4 stopnia (które ogólnie odnotowano u 76,7% pacjentów) była neutropenia, występująca u 30,0% pacjentów. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43,3% pacjentów (za SAEs związane ze stosowanym leczeniem uznano ogólnie 33,8% przypadków), przy czym nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych stopnia 5 (tzn. prowadzących do zgonu pacjenta). Dwa przypadki (6,7% pacjentów) doprowadziły do przerwania leczenia. Zgłoszono 9 (30,0%) zgonów z powodu progresji choroby (PD).

### Glofitamab w monoterapii – badania retrospektywne RWE

Zidentyfikowano dwa badania kliniczne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Birtas Atesoglu 2023* (wieloośrodkowe, 20) oraz *Rentsch 2022* (jednoośrodkowe). W pierwszym z tych badań wymagano, by pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B otrzymywali wcześniej przynajmniej 3 linie leczenia, natomiast wymogiem stawianym w drugim badaniu było wcześniejsze otrzymanie terapii CAR-T. Mediana okresu obserwacji wyniosła odpowiednio 5,7 oraz 8,1 miesięcy. Badanie *Birtas Atesoglu 2023* obejmowało 43 pacjentów, z których większość stanowili mężczyźni (65,1%). Mediana wieku uczestników wynosiła 54 lata (zakres 20 do 81 lat). W badaniu tym uwzględniono także pacjentów z ECOG 2-3 (16,3%). Badanie *Rentsch 2022* obejmowało mniejszą liczbę pacjentów (9 osób) o medianie wieku 66 lat (zakres 41-75 lat).

## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite.** W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* roku mediana przeżycia całkowitego wyniosła 8,8 miesiąca (95% CI: 4,85; 12,89), a 1-roczone przeżycie całkowite wyniosło 29,6%. Natomiast w badaniu *Rentsch 2022* informacje odnośnie OS były ograniczone z powodu mniejszej liczby pacjentów. Wskazano, że zmarło czterech pacjentów z powodu progresji chłoniaka i dwóch z nich otrzymało tylko jeden cykl leczenia. Średni czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu wyniósł 70 dni, a mediana OS nie została osiągnięta.

**Przeżycie wolne od progresji choroby.** W badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 2,34; 4,35), przy medianie okresu obserwacji 5,7 miesiąca (zakres 0,30–14,9 miesiąca). Z kolei w badaniu *Rentsch 2022* mediana PFS wyniosła 161 dni, co odpowiada około 5,3 miesiąca – mediana obserwacji dla tej oceny wynosiła 246 dni (około 8,1 miesiący). W momencie ostatniej oceny progresji nie stwierdzono u 44% (4/9) pacjentów, a 5/9 (56%) pozostawało przy życiu.

**Odpowiedź na leczenie.** W badaniu *Birtas Atesoglu 2023*, z 38 pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi, 21% (8 pacjentów) osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), a 16% (6 pacjentów) osiągnęło odpowiedź częściową (PR) po leczeniu glofitamabem. U 8% (3 pacjentów) stwierdzono stabilną chorobę (SD), podczas gdy 55% (21 pacjentów) doświadczyło progresji choroby (PD). Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi wynosiła 84 (zakres: 42; 252) dni. W badaniu *Rentsch 2022*, ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) glofitamabem wynosiła 67% – CR po ocenie PET-CT osiągnęło 4/9 (44,4%) pacjentów, PR osiągnęło 2/9 (22,2%) pacjentów, SD stwierdzono u 1/9 (11,%) pacjenta, a PD wystąpiło u 2/9 (22,2%) pacjentów (ocena najlepszej odpowiedzi). Mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 8,3 miesiąca, przy czym jeden pacjent osiągnął CR już po pierwszym cyklu leczenia.

## Bezpieczeństwo

W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* najczęstsze były hematologiczne zdarzenia niepożądane. Neutropenia została zaobserwowana u 17 z 43 pacjentów (39,5%), a neutropenia stopnia 3 lub wyższego u 10 pacjentów (23,2%). W przypadku anemii, wystąpiła ona u 16 pacjentów (37,2%), z czego u 8 osiągnęła stopień 3 lub wyższy (18,6%). Trombocytopenia została zanotowana u 12 pacjentów (27,9%), z  $\geq 3$  stopniem nasilenia również u 8 z nich (18,6%). Zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 12 pacjentów (27,9%), z cięższą formą ( $\geq$  stopień 3) u 4 pacjentów (9,3%) i najcięższą formą (stopień 5) u jednego pacjenta. Zdarzenia neurologiczne odnotowano tylko u 3 pacjentów (7%), wszystkie były stopnia 2 lub

niższego. W badaniu *Rentsch 2022* wszystkich dziewięciu pacjentów zakończyło co najmniej jeden cykl leczenia, a większość (7 z 9) doświadczyła zmęczenia, szczególnie w pierwszych dniach po infuzji. Zespół uwalniania cytokin wystąpił u dwóch pacjentów podczas pierwszego cyklu, w obu przypadkach zdarzenie to obserwowano w 2 stopniu nasilenia. Neutropenia była obserwowana tylko u trzech pacjentów, z czego u dwóch była to neutropenia 3 stopnia. U jednego pacjenta odnotowano niedokrwistość (1 stopnia), oraz trombocytopenię (1 stopnia).

### Glofitamab w monoterapii vs wybrane komparatory – skorygowane porównania pośrednie

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących glofitamab z terapiami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie, Zleceniodawca (firma Roche) dostarczył dodatkowe (nieopublikowane) analizy, mające na celu porównanie pośrednie glofitamabu (na podstawie *Dickinson 2022*) z wybranymi komparatorami: CAR-T (akcykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel), tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem, bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, lenalidomidem oraz piksantronem, metodą korygowania charakterystykami populacji **MAIC** (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) oraz analizą wskaźników powinowactwa (skłonności) **PSA** (ang. *propensity score analysis*), w tym przypadku z użyciem dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji *propensity score matching* lub ważeniem odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weight*). Dodatkowo odnaleziono również doniesienie konferencyjne (*Locke 2023*) prezentujące wyniki analizy MAIC dla porównania glofitamabu z terapią CAR-T (akcykabtagen cyloleucel).

#### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie całkowite (OS).** W porównaniu glofitamabu z terapią CAR-T **akcykabtagenem cyloleucelu**, w analizach MAIC wnioskodawcy odnotowano istotnie mniejsze przeżycie całkowite po zastosowaniu ocenianego leczenia: HR = 1,645 (95% CI: 1,200; 2,199), natomiast w analogicznej analizie w doniesieniu *Locke 2023* różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, choć kierunek efektu był zgodny z tym obserwowanym w analizie MAIC zleceniodawcy: HR = 1,43 (95% CI: 0,85; 2,38).

Z kolei, istotnie zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu glofitamabu odnotowano w porównaniu z **bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem**: HR = 0,573 (95% CI: 0,436; 0,742) oraz w porównaniu z **piksantronem**: HR = 0,379 (95% CI: 0,239; 0,585).

W pozostałych porównaniach (z terapią CAR-T **tisagenleclelucelem**, **tafasytamabem z lenalidomidem**, **polatuzumabem wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem** oraz **lenalidomidem**) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami, liczbowo wyniki wskazywały na korzyść glofitamabu lub podobne przeżycie całkowite (w przypadku tafasytamabu z lenalidomidem).

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W analizie MAIC zleceniodawcy nie odnotowano różnic w PFS pomiędzy glofatynibem, a terapią CAR-T **aksykabtagenem cyloleucelu**: HR = 1,263 (95% CI: 0,862; 1,741), natomiast w doniesieniu *Locke 2023* różnice przekroczyły próg znamienności statystycznej, wskazując na mniejsze PFS u chorych leczonych glofitamabem: HR = 1,61 (95% CI: 1,04; 2,50).

Z kolei, w porównaniu z **bendamustyną z rytuksymabem** oraz z **piksantronem**, glofitamab istotnie poprawiał przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiednio HR = 0,644 (95% CI: 0,486; 0,839) oraz HR = 0,446 (95% CI: 0,300; 0,675).

W porównaniu z pozostałymi rozpatrywanymi komparatorami (terapia CAR-T **tisagenleclelucelem**, **lenalidomidem**, **tafasytamab z lenalidomidem**, **polatuzumab wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**) przeżycie bez progresji choroby było liczbowo dłuższe w przypadku glofitamabu, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

**Odpowiedź na leczenie.** Szansa wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie podczas terapii glofitamabem w porównaniu z terapią CAR-T **aksykabtagenem cyloleucelu** była znamienne niższa, zarówno w analizie MAIC zleceniodawcy: OR = 0,331 (95% CI: 0,209; 0,517), jak i w analizie przedstawionej w doniesieniu *Locke 2023*: OR = 0,43 (95% CI: 0,19; 0,99). Jednocześnie, w obu tych opracowaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w czasie trwania odpowiedzi. W analizie MAIC zleceniodawcy analizowano również szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi, i była ona także znamienne niższa po stronie glofitamabu: OR = 0,585 (95% CI: 0,366; 0,881), przy czym czas jej trwania nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Z kolei, w porównaniu z **bendamustyną z rytuksymabem**, obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania ORR po zastosowaniu glofitamabu: OR = 1,515 (95% CI: 1,054; 2,340), w tym istotne zwiększenie szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi: OR = 1,556 (95% CI: 1,019; 2,284). Podobnie, obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania ORR w porównaniu z **lenalidomidem**: OR = 2,628 (95% CI: 1,305; 5,514), w tym szansy uzyskania CR: OR = 4,375 (95% CI: 2,584; 8,101). W porównaniu tym rozpatrywano także czas trwania odpowiedzi ogólnej – był on istotnie dłuższy w przypadku zastosowania glofitamabu: HR = 0,470 (95% CI: 0,147; 0,856). Również porównanie glofitamabu z **piksantronem** wskazywało na



istotnie wyższą szansę uzyskania przez pacjenta ogólnej odpowiedzi po zastosowaniu glofitamabu: OR = 4,599 (95% CI: 2,607; 8,651), przy czym pacjenci mieli również większą szansę uzyskania całkowitej odpowiedzi, OR = 6,161 (95% CI: 2,820; 10,048).

W porównaniu glofitamabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie (terapia CAR-T **tisagenleclelucel**, **tafasytamab** z **lenalidomidem**, **polatuzumab wedotyny** z **bendamustyną** i **rytuksymabem**) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

### Bezpieczeństwo

Dane odnośnie oceny bezpieczeństwa były dostępne jedynie dla kilku wykonanych porównań. W analizie MAIC zleceniodawcy, w ramach oceny bezpieczeństwa rozpatrywano jedynie zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia: w porównaniu glofitamabu z **tafasytamabem skojarzonym z lenalidomidem** obserwowano istotne zmniejszenia szansy wystąpienia takich zdarzeń po zastosowaniu glofitamabu – OR = 0,293 (95% CI: 0,015; 0,959). Z kolei, w porównaniu z samym **lenalidomidem** oraz w porównaniu z **polatuzumabem wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem**, nie odnotowano istotnych różnic w szansie wystąpienia takich zdarzenia (liczbowo efekt wskazywał na mniejsze ryzyko po stronie glofitamabu).

W analizie MAIC przedstawionej w doniesieniu *Locke 2023* rozpatrywano zdarzenia niepożądane: zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zdarzenia neurologiczne, oba w przynajmniej 3 stopniu nasilenia (zdarzenia o nasileniu ciężkim). W porównaniu pośrednim glofitamabu z terapią CAR-T (**akcykabtagenem cyloleucelu**) obserwowano istotne zmniejszenie szansy pojawienia się obu ocenianych zdarzeń po stronie glofitamabu: OR = 0,20 (95% CI: 0,06; 0,70) w przypadku oceny CRS, oraz OR = 0,04 (95% CI: 0,01; 0,14) w przypadku oceny zdarzeń neurologicznych.

## 13 Dyskusja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, z ang. *non-Hodking lymphoma*) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) to odmiana chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania (Warzocha 2020). Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników zwiększających ryzyko zachorowania o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią częste powikłanie zakażenia wirusem upośledzenia odporności (HIV, z ang. *human immunodeficiency virus*). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. U chorych na AIDS (z ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) ryzyko zachorowania jest prawie 100-krotnie większe niż w ogólnej populacji. Ryzyko zachorowania wzrasta również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymywały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią (Warzocha 2020). Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do zaniku prawidłowych funkcji ich białek, a w konsekwencji do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego oraz procesów różnicowania i proliferacji komórkowej. W odróżnieniu od onkogenów mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów DLBCL i pojawiają się zwykle w późniejszych stadiach choroby opornych na leczenie (Warzocha 2020).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od

stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Pomimo iż większość chorych na DLBCL udaje się wyleczyć za pomocą immunochemioterapii składającej się z 6–8 cykli R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) to wciąż około 10–15% chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie, a u kolejnych 20–30% dochodzi później do nawrotu choroby. Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest bardzo złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%.

W warunkach polskich pacjenci mają dostęp do klasycznych, stosowanych na początkowym etapie leczenia immunochemioterapii oraz do bardziej nowoczesnego leczenia udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023): w I linii: polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem oraz w dalszych polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i tafasytamab stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, również zapewniające możliwość leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych oraz terapii CART-T (aksykabtagenu cyloleucelu i tisagenlecleucelu) stosowanych u pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego oraz po wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciało anti-CD20 i antracykliny i jednocześnie z opornością na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznową/progresją w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Wciąż jednak pozostaje niezaspokojoną potrzeba udostępnienia innych terapii pozwalających na wydłużenie przeżycia chorych na DCBL z opornością/nawrotem choroby, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.

Celem raportu jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa glofitamabu, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Columvi w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym w ramach programu lekowego. Założenia te są zgodne z obowiązującym zakresem wskazania rejestracyjnego. Glofitamab posiada status leku sierocego (*KE Columvi 2023*).

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego do raportu włączono jedno badanie kliniczne bez randomizacji – próbę *Dickinson 2022* finansowane przez Hoffmann-La Roche, w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glofitamabu w monoterapii (po wstępnym podaniu obinutuzumabu), u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Badanie było wielośrodkową, jednoramienną próbą prowadzoną bez randomizacji oraz bez zaślepienia. Mediana obserwacji dla kluczowej kohorty wyróżnionej w ramach badania wyniosła 12,6 (zakres: 0,1-22,1) miesięcy. Głównym punktem końcowym oceny skuteczności była całkowita odpowiedź na leczenie, oceniana przez niezależną komisję. Pacjenci, u których brakowało oceny odpowiedzi lub którzy nie mieli odpowiedzi, byli klasyfikowani jako ci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Główna analiza obejmowała wszystkich pacjentów, którzy mieli być leczeni ustaloną dawką w fazie 2, włączając tych w części badania z eskalacją dawki. Badanie obejmowało również kohortę kluczową z docelowym rozmiarem próby umożliwiającym statystyczne sprawdzenie hipotezy badania, a także obowiązkową kohortę deksametazonu, która miała na celu ocenę wpływu stałego stosowania tego glikokortykoidu na działania niepożądane, biorąc pod uwagę, że ma on najdłuższy okres półtrwania spośród glikokortykoidów stosowanych jako wcześniejsza terapia w całym badaniu. Oprócz głównej kohorty analizy, oceniono dodatkową kohortę, niezależną od głównej kohorty analizy, aby dostarczyć dodatkowych dowodów na trwałość pełnej odpowiedzi po leczeniu glofitamabem. Analizowano ten wynik u pacjentów spełniających te same kryteria włączenia i wykluczenia co pacjenci w głównej kohorcie analizy. Główna analiza obejmowała 108 pacjentów w kohorcie kluczowej (*pivotal cohort*), 40 w kohorcie obowiązkowego deksametazonu oraz 7 pacjentów, którzy byli leczeni w fazie 2 dawką w części badania z eskalacją dawki. Dodatkowo, 101 pacjentów stanowiło kohortę wspierającą, otrzymując glofitamab w dawce 10 mg lub wyższej, ale poniżej dawkowania stosowanego w fazie 2 badania .

W badaniu tym terapia glofitamabem doprowadziła do uzyskania całkowitej odpowiedzi u 39% pacjentów. Odpowiedź na leczenie obserwowano wcześnie, zwykle podczas pierwszej zaplanowanej oceny odpowiedzi (po około 1,4 miesiąca). Odpowiedzi były trwałe – u 78% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą utrzymywała się ona po 12 miesiącach. Szacowane 12-miesięczne przeżycie całkowite wynosiło 50%, co było znaczące, biorąc pod uwagę złe rokowanie w przypadku konwencjonalnej chemioterapii w tej chorobie. Dane z długoterminowej obserwacji uzupełniającej kohorty pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, potwierdzają, że w przypadku leczenia o ustalonym czasie trwania można zaobserwować trwałe, całkowite odpowiedzi trwające kilka lat.

Autorzy badania *Dickinson 2022* wskazują, że odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie glofitamabem, jest porównywalny z obserwowanym w przypadku innych

zatwierdzonych nowych opcji leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL, takich jak polatuzumab oraz bendamustyna i rytuksymab (40% na końcu leczenia), tafasytamab z lenalidomidem (40%), selineksor (12%) i loncastuksymab tezyryna (24%). W porównaniu z innymi przeciwciałami CD20×CD3 dla DLBCL, glofitamab jest wyjątkowy ze względu na ustalony czas trwania leczenia i stosunkowo małą liczbę wymaganych wizyt w ośrodku.

Zdarzenia niepożądane 3 lub wyższego stopnia po przyjęciu glofitamabu wystąpiły u 62% pacjentów i miały głównie charakter hematologiczny. Zespół uwalniania cytokin był najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (u 63% pacjentów), należy jednak wziąć pod uwagę, że jest to częste zdarzenie niepożądane w przypadku immunoterapii angażujących komórki T. W badaniu *Dickinson 2022*, celem zmniejszenia częstości występowania i nasilenie zespołu uwalniania cytokin, wdrożono strategię łagodzącą. Wstępne leczenie obinutuzumabem w celu usunięcia obwodowych limfocytów B i stopniowe zwiększanie dawek glofitamabu umożliwiło zastosowanie na wczesnym etapie wysokiej docelowej dawki glofitamabu (30 mg), łagodząc jednocześnie nasilenie zespołu uwalniania cytokin. Zespół uwalniania cytokin o nasileniu  $\geq 3$  stopnia występował rzadko i nie odnotowano żadnych zdarzeń 5 stopnia 5 (skutkujących zgonem pacjenta). Większość zdarzeń związanych z zespołem uwalniania cytokin była związana z początkowym podaniem glofitamabu (w cyklu 1), a czas ich wystąpienia był przewidywalny. Objawy można było kontrolować bez stosowania wielu leków presyjnych (*pressors*), a leczenie opierało się głównie na glikokortykosteroidach i tocilizumabie. Tylko jeden pacjent przerwał leczenie z powodu zespołu uwalniania cytokin, a częstość występowania objawów stopnia 3 i wyższego była niewielka (u 4% pacjentów) w badaniu *Dickinson 2022*. W kohorcie objętej obowiązkowym deksametazonem zespół uwalniania cytokin stopnia 2 lub wyższego (u 4 z 40 pacjentów [10%]) wystąpił tuż po pierwszej infuzji). Neurologiczne zdarzenia niepożądane wg CTCAE obserwowane podczas leczenia glofitamabem występowały niezbyt często i w większości miały łagodny charakter (zdarzenia stopnia  $\geq 3$  u 3% pacjentów). Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była niska. Większość zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem pacjenta (5 z 8 zdarzeń) była związana z COVID-19.

Pozostałe odnalezione badania (próba eksperymentalna prowadzona w populacji chińskiej, badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej) potwierdzały wyniki skuteczności obserwowane w próbie *Dickinson 2022*, wskazując na zbliżone mediany OS oraz PFS, a także na podobny odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie. Profil bezpieczeństwa ocenianego leku również został potwierdzony w tych dodatkowych badaniach.

Obecnie nie opublikowano wyników żadnego badania, bezpośrednio porównującego glofitamab z jedną z terapii wybranych jako komparatory w niniejszej analizie, przez co nie można odnieść wyników oceny skuteczności tego leku względem pozostałych terapii dostępnych obecnie dla pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym, jedyne informacje odnośnie wzajemnej skuteczności glofitamabu oraz komparatorów pochodzą z analiz porównania pośredniego, prowadzonych różnymi metodami - najczęściej, z uwagi na brak badań z komparatorem, technikami analiz MAIC lub dopasowania *propensity score analysis*. Zleceniodawca dostarczył wyniki takiej analizy, wykonanej przez niezależny, zewnętrzny podmiot, dla porównania glofitamabu z komparatorami uwzględnianymi w niniejszej analizie. Z kolei, w ramach własnego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko dwa dokumenty, w których przedstawiono porównanie pośrednie glofitamabu z innymi terapiami – doniesienie *Locke 2023* oraz analizę *Messori 2022*. Pomimo ograniczeń tych analiz, ogółem obserwowany trend wskazuje na gorsze wyniki oceny skuteczności klinicznej glofitamabu w porównaniu z terapią CAR-T – aksykabatagenem cyloleucelu; choć istotność tych wyników pozostaje dyskusyjna (istotny wynik OS w analizie MAIC Zleceniodawcy, nieistotny w analizie wykonanej w doniesieniu *Locke 2023*, z kolei wynik PFS oceniano odwrotnie – nieistotny w analizie zleceniodawcy, istotny w doniesieniu), to jednak liczbowo odnotowano wyraźną przewagę terapii CAR-T. Niemniej jednak, stosowanie glofitamabu wydaje się bezpieczniejsze w porównaniu z tą terapią CAR-T, co odnotowano w analizie przedstawionej w doniesieniu *Locke 2023* (istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia CRS oraz zdarzeń neurologicznych, obu w stopniu nasilenia przynajmniej 3). Glofitamab okazał się podobnie skuteczny co druga rozpatrywana terapia CAR-T, tisagenlecleucel, a także podobny do tafasytamabu skojarzonego z lenalidomidem, samego lenalidomidem, oraz terapii skojarzonej polatuzumabu wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem. Z kolei, glofitamab wydaje się istotnie bardziej skuteczny w porównaniu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, oraz z piksantronem. Analizy pośrednie wskazują na znamienne wyższą skuteczność w stosunku do klasycznych chemioterapii/immunochemioterapii, liczbowo wyższą w porównaniu ze schematami z polatuzumabem i tafasytamabem oraz podobno lub niższą w odniesieniu do terapii CAR-T, przy zachowaniu jednak korzystniejszego profilu bezpieczeństwa. Przy porównaniu z terapią CAR-T należy mieć również na uwadze fakt, że w badaniu *Dickinson 2022* uczestniczyło stosunkowo dużo pacjentów po niepowodzeniu terapii CAR-T (około jedna trzecia) – w takiej populacji siłą rzeczy CAR-T nie byłoby komparatorem dla ocenianego leczenia.

Wysoka skuteczność terapii glofitamabem, jej nowatorski mechanizm działania i unikalna budowa, stanowią odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych na DCBL z opornością/nawrotem choroby, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Obecnie dostępność terapii dla pacjentów jest

ograniczona: na przykład terapia CAR-T jest prowadzona tylko w 10 certyfikowanych ośrodkach, co może wydłużać czas oczekiwania u pacjenta, również nie wszyscy chorzy (z uwagi na zaawansowanie choroby) mogą czekać na procedurę pobrania i modyfikacji limfocytów T. W badaniu II fazy wykazano, że leczenie glofitamabem indukuje trwałą, całkowitą odpowiedź na leczenie u dużego odsetka pacjentów i stanowi nową, obiecującą aktywną terapię dla pacjentów z tą chorobą, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wprowadzenie więc skutecznego i bezpiecznego, szybciej dostępnego leku – glofitamabu – może znacznie poprawić czas rozpoczynania leczenia u pacjenta, prowadząc tym samym do lepszych rokowań.

## 14 Ograniczenia

### Ograniczenia prowadzonej analizy

---

- Badania dotyczące glofitamabu zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego były jednoramiennymi eksperymentalnymi próbami klinicznymi bez randomizacji lub jednoramiennymi badaniami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co uniemożliwiało wnioskowanie odnośnie efektywności ocenianego leczenia względem założonych komparatorów w ramach porównań bezpośrednich lub klasycznych pośrednich. Należy jednak pamiętać, że glofitamab posiada status leku sierocego (*KE Columvi 2023*).
- Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną, porównanie z komparatorami oparto na dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny porównaniach pośrednich korygowanych charakterystykami populacji MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) oraz metodą analizy wskaźników *propensity* (powinowactwa, skłonności) (PSA, ang. *propensity score analysis*), z użyciem dopasowania skłonnością do partycypacji w grupie interwencji (ang. *propensity score matching*) lub ważeniem odwrotnym prawdopodobieństwem otrzymania leczenia (IPTW, ang. *inverse probability of treatment weightinig*). Opracowanie to prezentowało także skorygowane porównanie pośrednie z chemioterapią/chemioimmunoterapią, dostępne komparatory stanowiły: piksantron, bendamystyna + rytuksymab oraz lenalidomid, i wszystkie te wyniki opisano w raporcie. Do analizy włączono także opublikowaną w formie doniesienia konferencyjnego analizę MAIC (*Locke 2023*), ponadto w ramach badania *Dickinson 2022* wykazano, że odpowiedź całkowita była istotnie wyższa, niż odnotowana w historycznej kohorcie kontrolnej ( $p < 0,001$ ). W analizie informacyjnie opisano także publikację *Messori 2022*, ale było to proste zestawienie wyników poszczególnych badań, bez żadnej korekty.
- W ramach przeglądu dostępnych danych odnośnie ocenianego leku, nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia do raportu, co ograniczało możliwość weryfikacji przeprowadzonego wyszukiwania i wniosków, należy jednak pamiętać, że glofitamab jest stosunkowo nowym lekiem, o statusie sierocym.



## Ograniczenia odnalezionych badań

---

- Badanie *Song 2023* było próbą kliniczną I fazy, prowadzoną bez randomizacji i zaślepienia w populacji chińskiej, co utrudnia odniesienie wyników tej próby do wyników pozostałych badań, prowadzonych w ogólnej populacji; ponadto, badanie to było bardzo małą próbą i objęło jedynie 30 pacjentów, co dodatkowo ogranicza uzyskane wyniki.
- Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*Birtas Atesoglu 2023*, *Rentsch 2022*) również były małymi, retrospektywnymi próbami (odpowiednio 43 i jedynie 9 pacjentów), które prowadzono tylko w pojedynczych krajach (odpowiednio Turcji i Szwajcarii), co również ogranicza możliwość uogólnienia tych wyników na pełną populację chorych kwalifikowanych do leczenia glofitamabem.
- W badaniu *Birtas Atesoglu 2023* uwzględniono także chorych w gorszym stadium sprawności ECOG 3 (3/43 [7,0%]), niż dopuszczone w programie lekowym. Autorzy odnotowali gorsze wyniki u pacjentów z ECOG 3 vs 0-2, zatem ogólne wyniki tego badania należy traktować jako konserwatywne.
- W programie lekowym uwzględniono pacjentów ze stopniem sprawności 0-2, podczas gdy w rejestracyjnym badaniu klinicznym *Dickinson 2022* włączono pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1, niemniej pacjenci z ECOG 2 byli uwzględnieni w innych badaniach dla glofitamabu (np. *Birtas Atesoglu 2023*, gdzie jak wspomniano włączano nawet chorych z ECOG 3, autorzy przeprowadzili ocenę wpływu ECOG na wyniki, obserwując ich istotne pogorszenie od ECOG 3).

## 15 Wnioski końcowe

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) to rodzaj chłoniaków nieziarnicznych o agresywnym przebiegu, rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest bardzo niekorzystne — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. Glofitamab, mający status leku sierocego, jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się z CD20 na powierzchni limfocytów B i z CD3 na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytolitycznych, co prowadzi do lizy limfocytów B wykazujących ekspresję CD20.

W wieloośrodkowym rejestracyjnym jednoramiennym badaniu II fazy obejmującym docelową populację dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, w tym z zastosowaniem antracykliny oraz leczenia anti-CD20, gdzie wcześniejsze leczenie CAR-T wykonano u 33,1% pacjentów, a u 18,2% przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych, wykazano, że zastosowanie glofitamabu umożliwia uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u znacznego odsetka pacjentów sięgającego blisko 40%, utrzymującej się w czasie, oraz ogólnej odpowiedzi u ponad połowy chorych, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Uzyskane wyniki potwierdzono w innych badaniach, w tym prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Skorygowane analizy pośrednie wskazują na znamienne wyższą skuteczność w stosunku do klasycznych chemioterapii/immunochemioterapii, liczbowo wyższą w porównaniu ze schematami z polatuzumabem i tafasytamabem oraz podobno lub znamienne niższą w odniesieniu do terapii CAR-T, przy zachowaniu jednak korzystniejszego profilu bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę obciążające rokowania w tej jednostce chorobowej, silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne oraz wiarygodne i przekonujące wyniki badań klinicznych, objęcie refundacją tego nowoczesnego leczenia będzie stanowić znaczący postęp w opiece nad pacjentami z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali wcześniej poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, zwłaszcza u pacjentów u których wykonano już procedurę CAR-T lub nie ma możliwości takiego leczenia.

## 16 Załączniki

### 16.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

### 16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2023).

Tabela 65. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

| Pytanie sygnalizujące  | Możliwe odpowiedzi   |
|--|--|
| <b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>  |  |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?   | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie<br>nie/nie/brak informacji  |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?                     | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie<br>nie/nie/brak informacji  |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?                    | tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u><br>nie/nie/brak informacji  |
| <b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>  |  |
| 2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?  | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u><br>nie/nie/brak informacji |
| 2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u><br>nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)  | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie   |
| 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?   | tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/<br>informacji/       |

| Pytanie sygnalizujące   | Możliwe odpowiedzi   |
|---|--|
| (Jeśli T/PT w 2.3a.)<br>2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?   | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)<br>2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?                      | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| 2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?  | <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji              |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)<br>2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?        | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| 2.1b <sup>&amp;</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?   | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji             |
| 2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?        | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji             |
| (Jeśli dotyczy)<br>2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?          | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| (Jeśli dotyczy)<br>2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?                              | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| (Jeśli dotyczy)<br>2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?           | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)<br>2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej? | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji |
| <b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>  |  |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?                          | <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji              |
| (Jeśli N/PN/BI w 3.1.)<br>3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?  | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie                 |
| (Jeśli N/PN w 3.2.)<br>3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?                                 | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 3.3.)<br>3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?            | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| <b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>   |  |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?   | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji             |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?   | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji             |

| Pytanie sygnalizujące   | Możliwe odpowiedzi   |
|---|--|
| (Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)<br>4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 4.3.)<br>4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?                           | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 4.4.)<br>4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?    | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |

#### Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku

|  |  |
|--|--|
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy? | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji   |
| 5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| 5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?  | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

<sup>^</sup> pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

<sup>&</sup> pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 66. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |      |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|--|
| 1.1.                                | 1.2. | 1.3.    |  |
| T/PT/BI                             | T/PT | BI/N/PN | Niskie   |
| T/PT                                | T/PT | T/PT    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | T/PT | T/PT    | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI   | N/PN/BI | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI   | T/PT    | Wysokie  |
| Dowolna                             | N/PN | Dowolna | Wysokie  |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|--|
| Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a. |  |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące                          |              |                               |              |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|--|--------------|-------------------------------|--------------|---------|--|
| 2.1a.  | 2.2a.        | 2.3a.                         | 2.4a.        | 2.5a.   | -  |
| Obydwie N/PN   |              | ND                            | ND           | ND      | Niskie   |
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                    |              | N/PN                          | ND           | ND      | Niskie   |
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                    |              | BI                            | ND           | ND      | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                    |              | T/PT                          | ND           | ND      | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                    |              | T/PT                          | T/PT/BI      | ND      | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                    |              | T/PT                          | T/PT/BI      | N/PN/BI | Wysokie  |
| <b>Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.</b>                      |              |                               |              |         |  |
|  | <b>2.6a.</b> |                               | <b>2.7a.</b> |         | -  |
|  | T/PT         |                               | ND           |         | Niskie   |
|  | N/PN/BI      |                               | N/PN         |         | Pośrednie                                      |
|  | N/PN/BI      |                               | T/PT/BI      |         | Wysokie  |
| <b>Ostateczna ocena</b>                                      |              |                               |              |         |  |
| <b>Ocena w części pierwszej</b>                              |              | <b>Ocena w części drugiej</b> |              |         | -  |
| Niskie   |              | Niskie                        |              |         | Niskie   |
| Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej |              |                               |              |         | Pośrednie                                      |
| Wysokie w którejkolwiek części                               |              |                               |              |         | Wysokie  |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |       |         |         |         |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|--|
| 2.1b.                               | 2.2b. | 2.3b.   | 2.4b.   | 2.5b.   | 2.6b.   |  |
| N/PN                                | N/PN  | ND      | N/PN/ND | N/PN/ND | ND      | Niskie   |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | T/PT/ND | N/PN/ND | N/PN/ND | ND      | Niskie   |
| N/PN                                | N/PN  | ND      | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT    | Pośrednie                                      |
| N/PN                                | N/PN  | ND      | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT    | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT    | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT    | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | N/PN/BI | Dowolna |         | T/PT    | Pośrednie                                      |
| N/PN                                | N/PN  | ND      | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI | Wysokie  |
| N/PN                                | N/PN  | ND      | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie  |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI | Wysokie  |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie  |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | N/PN/BI | Dowolna |         | N/PN/BI | Wysokie  |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Tabela 69. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |      |         |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|---------|--|
| 3.1.                                | 3.2. | 3.3.    | 3.4.    |  |
| T/PT                                | ND   | ND      | ND      | Niskie   |
| N/PN/BI                             | T/PT | ND      | ND      | Niskie   |
| N/PN/BI                             | N/PN | N/PN    | ND      | Niskie   |
| N/PN/BI                             | N/PN | T/PT/BI | N/PN    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie  |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 70. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |         |         |         |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|--|
| 4.1.                                | 4.2.    | 4.3.    | 4.4.    | 4.5.    |  |
| N/PN/BI                             | N/PN    | N/PN    | ND      | ND      | Niskie   |
| N/PN/BI                             | N/PN    | T/PT/BI | N/PN    | ND      | Niskie   |
| N/PN/BI                             | N/PN    | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | N/PN    | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie  |
| N/PN/BI                             | BI      | N/PN    | ND      | ND      | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | BI      | T/PT/BI | N/PN    | ND      | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | BI      | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | BI      | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie  |
| T/PT                                | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie  |
| Dowolna                             | T/PT    | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie  |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |                        |      | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------------------------|------|--|
| 5.1.                                | 5.2.                   | 5.3. |  |
| T/PT                                | N/PN                   | N/PN | Niskie   |
| N/PN/BI                             | N/PN                   | N/PN | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | N/PN                   | BI   | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI                     | N/PN | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI                     | BI   | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | Co najmniej jedna T/PT |      | Wysokie  |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## 16.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

| Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul> |
| Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>                              |
| Punkty można odjąć gdy:  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>  |

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

## 16.2.3 Skala NICE

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

Tabela 73. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

| Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)   |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czy badanie było wieloośrodkowe?</li> <li>2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?</li> <li>3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?</li> <li>4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?</li> <li>5. Czy badanie było prospektywne?</li> <li>6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?</li> <li>7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?</li> <li>8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?</li> </ol> |



### 16.2.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanyymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 74. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

| Lp. | Pytanie  | Składowe pytania  |  |
|-----|--|---|--|
|     |  | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i>  | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>   |
| 1.  | Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?<br><i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>  | –   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)  |
|     |  |   | Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.   |
| 2.  | Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?<br><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i> | Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:<br><br>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć<br><br>strategia wyszukiwania<br><br>kryteria włączenia i wykluczenia<br><br>ocena ryzyka błędu systematycznego | Składowe dla <i>partial yes</i> oraz:<br>protokół jest zarejestrowany i zawiera:<br>plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana<br>plan badania przyczyn heterogeniczności<br>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu   |
| 3.  | Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?<br><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>  | –   | W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:<br>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT<br>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT<br>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT  |
| 4.  | Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?<br><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>  | Spełnione wszystkie z poniższych:<br>przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)<br>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania<br>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania                | Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:<br>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań<br>przeszukano rejestry badań klinicznych<br>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny<br>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†<br>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu |
| 5.  | Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?<br><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>   | –   | Spełniona jedna z poniższych:<br>$\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone   |

| Lp. | Pytanie   | Składowe pytania   |  |
|-----|---|--|--|
|     |   | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i>   | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>   |
| 6.  | Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?<br><i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>   | –  | 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\% \ddagger$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę<br><br>Spełniona jedna z poniższych:<br>$\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic<br><br>1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$ |
| 7.  | Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?<br><i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>   | przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu   | uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań  |
| 8.  | Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?<br><i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>  | Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )   | Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> :<br>szczegółowo populację<br>szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne)<br>warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> )<br>ramy czasowe okresu obserwacji   |
| 9.  | Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?<br><i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i> | Ocena RoB wynikającego z:<br>nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> )<br>oraz<br>braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności) | <b>RCTs</b><br><br>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:<br>nieprawidłowej techniki randomizacji<br>oraz<br>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych   |
|     |   | Ocena RoB wynikającego z:<br>obecności czynników zakłócających<br>oraz<br>błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )   | <b>nie-RCT</b><br><br>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:<br>metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych<br>oraz<br>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych   |
| 10. | Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?   | –  | podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano   |

| Lp. | Pytanie   | Składowe pytania   |   |
|-----|---|--|---|
|     |   | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>  |
|     | <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>   |  | informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach   |
|     |   |  | <b>RCTs</b>   |
|     |   | –  | Spełnione wszystkie z poniższych:<br>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie<br>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi<br>zbadano przyczyny heterogeniczności   |
|     |   |  | <b>nie-RCT</b>  |
| 11. | Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?<br><i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>  | –  | Spełnione wszystkie z poniższych:<br>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie<br>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi<br>dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających<br>przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań |
| 12. | Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?<br><i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i> | –  | przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB<br>lub<br>autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)   |
| 13. | Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?<br><i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>   | –  | do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB<br>lub<br>jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu  |
| 14. | Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>   | –  | brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu<br>lub   |

| Lp. | Pytanie  | Składowe pytania   |   |
|-----|--|--|---|
|     |  | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>  |
|     | zaobserwowaną w wynikach przeglądu?<br><i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>   |  | w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu  |
| 15. | Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?<br><i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i> | –  | wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu                                    |
| 16. | Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?<br><i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>  | –  | autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów<br>lub<br>autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów |

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

### 16.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

W ramach wykonanego przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia.



## 16.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Birtas Atesoglu 2023** Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, Ozcan M, Ozkalemkas F, Dal MS, Kalyon H, Akay OM, Devenci B, Bekoz H, Sevindik OG, Toptas T, Yilmaz F, Koyun D, Alkis N, Alacacioglu I, Sonmez M, Yavasoglu I, Tombak A, Mehtap O, Kurnaz F, Yuce OK, Karakus V, Turgut M, Kurekci DD, Ayer M, Keklik M, Buyuktas D, Ozbalak M, Ferhanoglu B. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol Oncol* 2023; 41(4):663-673
- Dickinson 2022** Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, Khan C, Wróbel T, Offner F, Trněný M, Wu SJ, Cartron G, Hertzberg M, Sureda A, Perez-Callejo D, Lundberg L, Relf J, Dixon M, Clark E, Humphrey K, Hutchings M. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387(24):2220-2231
- Hutchings 2021** Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, Salles G, Martínez-Lopez J, Crump M, Thomas DN, Morcos PN, Ferlini C, Bröske AE, Belousov A, Bacac M, Dimier N, Carlile DJ, Lundberg L, Perez-Callejo D, Umaña P, Moore T, Weisser M, Dickinson MJ. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(18):1959-1970
- Locke 2023** Locke FL, Chen JM, Chan K, Ray MD, Zhang I, Keeping S, Fu C, Patel AR, Oluwole OO. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and glofitamab (glofit) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphoma (LBCL) after at least two prior systemic therapies (3L+). *Ann Oncol* 2023; 34:S549
- Messori 2022** Messori A, Rivano M, Mengato D, Chiumente M. Treatments for Relapsed-Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Preliminary Evaluation of the Place in Therapy of Glofitamab, a Bispecific Monoclonal Antibody. *Cureus* 2022; 14(12):e33169
- Rentsch 2022** Rentsch V, Seipel K, Banz Y, Wiedemann G, Porret N, Bacher U, Pabst T. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(10)
- Song 2023** Song YQ, Zhang HL, Huang HQ, Zhang QY, Jing HM, Wang C, Wu C, Li DH, Dai Y, Humphrey K, Zhu J. Glofitamab monotherapy induces high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with heavily pretreated relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2023
- Hutchings 2023 (doniesienie konferencyjne)** Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Dickinson M, Bachy E, Cartron G, Khan C, Tani M, Martinez-Lopez J, Bartlett NL, Salar A, Brody J, Leppä S, Baumlin P, Lundberg L, Relf J, Xie Y, Bottos A, Humphrey K, Falchi L. P1129: GLOFITAMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) LARGE B-CELL LYMPHOMA (LBCL): EXTENDED FOLLOW-UP AND LANDMARK ANALYSES FROM A PIVOTAL PHASE II STUDY. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl):e458981a. doi:10.1097/O1.HS9.0000971412.45898.1a
- Hutchings 2023a (doniesienie konferencyjne)** Hutchings M et. al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large b-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal Phase II study. Accessed December 21, 2023. <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/haematology/EHA-2023/eha-2023-poster-hutchings-glofitamab-monotherapy-in-pat.html>
- Hutchings 2023b (doniesienie konferencyjne)** Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Falchi L, Bachy E, Cartron G, Khan C, Tani M, Martinez-Lopez J, Bartlett NL, Salar A, Brody J, Leppä S, Baumlin P, Mulvihill E, Relf J, Xie Y, Kaufman D, Lundberg L, Dickinson M. Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen

Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume. *Blood*. 2023;142:433. doi:10.1182/blood-2023-173951

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

Bröske AE, Korfi K, Belousov A, Wilson S, Ooi CH, Bolen CR, Canamero M, Alcaide EG, James I, Piccione EC, Carlile DJ, Dimier N, Umaña P, Bacac M, Weisser M, Dickinson M. Pharmacodynamics and molecular correlates of response to glofitamab in relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2022; 6(3):1025-1037

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu przedstawiono jedynie ocenę farmakodynamiki/farmakokinetyki leczenia glofitamabem

## 16.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

W ramach wykonanego przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia.

## 16.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

McCurry D, Flowers CR, Bermack C. Immune-based therapies in diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Invest Drugs* 2023; 32(6):479-493

Brak znamion przeglądu systematycznego – opinia eksperta dotycząca terapii immunologicznych w leczeniu chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 96(5):617-629

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne odnośnie postępowania w leczeniu chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Wang C, Liu Y. Glofitamab therapy for diffuse large B cell lymphoma: latest updates from the 2022 ASH Annual Meeting. *J Hematol Oncol* 2023; 16(1):20

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd doniesień prezentowanych na konferencji ASH w 2022 odnośnie stosowania glofitamabu w leczeniu chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, ale nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

## 16.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 stycznia 2024 roku.

Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                          | Liczba trafień |
|----|-----------------------------------|----------------|
| 1  | glofitamab[all] OR glofitamab[nm] | 38             |

Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy  | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1  | ('glofitamab'/exp OR glofitamab) AND [embase]/lim | 242            |

Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy   | Liczba trafień |
|----|------------|----------------|
| 1  | glofitamab | 10             |

## 16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 16.9.1 Badanie Dickinson 2022

Tabela 78. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Dickinson 2022*.

| Metodyka                           |  |                            |                   |
|------------------------------------|--|----------------------------|-------------------|
| <b>Rodzaj badania</b>              | Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie interwencyjne II fazy <i>open-label</i>  |                            |                   |
| <b>Zaślepienie</b>                 | Brak zaślepienia   |                            |                   |
| <b>Skala NICE</b>                  | NICE: 7/8  | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> | IID               |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | Wieloośrodkowe (ośrodki w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii, w tym 3 ośrodki w Polsce)  | <b>Sponsor</b>             | Hoffmann–La Roche |
| <b>Okres obserwacji</b>            | Mediana <i>follow-up</i> dla kohorty głównej: 12,6 mies. (zakres: 0,1-22,1)<br>Mediana <i>follow-up</i> dla kohorty kluczowej: 9,0 mies. (zakres 0,1-16,0)   |                            |                   |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | W obrębie kohorty głównej wyróżniono kohortę kluczową, która uwzględniono w szacowaniu wielkości próby. Oszacowano, że włączenie 100 pacjentów do kohorty kluczowej (w tym 20 pacjentów z trFL lub PMBCL) pozwoli zapewnić 92% moc w wykrywaniu wzrostu odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) z 20% do 35% (test dwustronny, $\alpha=5\%$ ). Wartość 20% dla odsetka pacjentów osiągających CR ustalono dla kohorty historycznej na podstawie metaanalizy 19 badań.  |                            |                   |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | Skuteczność analizowano zgodnie z podejściem ITT w kohorcie głównej oraz w kohorcie kluczowej.<br>W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów kohorcie (głównej lub kluczowej), którzy otrzymali leczenie (obinutuzumab lub glofitamab).<br>Przedziały ufności dla odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyznaczono w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona.<br>Punkty końcowe typu czas do zdarzenia ( <i>time to event</i> ) przedstawiono jako krzywe Kaplana-Meiera, przedziały ufności dla median wyznaczono w oparciu o metodę Brookmeyer-Crowley.<br>Nie zastosowano korekty przedziałów ufności dla porównań wielokrotnych   |                            |                   |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (ocena centralna)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (ocena badacza)</li> <li>Liczba pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) (ocena centralna, ocena badacza)</li> <li>Czas trwania odpowiedzi definiowany jako czas od uzyskania pierwszej odpowiedzi częściowej lub całkowitej do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (cała analizowana populacja) (ocena centralna, ocena badacza)</li> <li>Czas trwania odpowiedzi całkowitej definiowany jako czas od uzyskania pierwszej odpowiedzi całkowitej do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (analiza pacjentów, którzy uzyskali CR) (ocena centralna, ocena badacza)</li> <li>Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi całkowitej (ocena centralna, ocena badacza)</li> <li>Czas do uzyskania pierwszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) (ocena centralna, ocena badacza)</li> <li>PFS (z ang. <i>progression-free survival</i>) definiowany jako czas od pierwszej dawki leku do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny (ocena centralna, ocena badacza)</li> <li>OS (z ang. <i>overall survival</i>) definiowany jako czas od pierwszej dawki leku do zgonu z dowolnej przyczyny</li> <li>Ocena bezpieczeństwa</li> </ul> |                            |                   |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

*Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)*

### Interwencja i komparatory

**Interwencja:** glofitamab (GLO) w monoterapii.

1. cykl: 2,5 mg GLO podane 8. dniu i 10 mg GLO podane w 15. dniu

Pierwsza dawka GLO musi być podana w warunkach szpitalnych, czas trwania infuzji: 4 godziny +/- 15 min.

Kolejne cykle (2-12, czas trwania cyklu: 21 dni): 30 mg GLO podawane w pierwszy dzień każdego cyklu

Kolejne dawki mogą być podawane w warunkach ambulatoryjnych, z wyjątkiem sytuacji, gdy po przyjęciu pierwszej dawce odnotowano zespół uwalniania cytokin  $\geq 2$  stopnia. Przy braku występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, czas infuzji kolejnych dawek może być skrócony do 2 godzin +/- 15 min. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CRS oraz u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z infuzją lub CRS podczas poprzednich infuzji GLO, czas kolejnych infuzji można wydłużyć do 8 godzin +/- 15 min.

7 dni przed pierwszą dawką GLO: premedykacja obinutuzumabem w dawce 1000 mg i.v.

**Czas leczenia:** 12 cykli GLO lub do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności

**Premedykacja:** premedykacja paracetamolem (500-1000 mg) p.o. oraz lekiem antyhistaminowym (np. difenhydramina 50-100 mg)  $\geq 30$  minut przed rozpoczęciem infuzji leku ocenianego w badaniu (z wyjątkiem pacjentów, u których występują przeciwwskazania do takiego leczenia).

Premedykacja glikokortykosteroidami (80 mg metyloprednizolonu i.v. lub równoważna dawka prednizonu [100 mg] lub prednizolonu [100 mg] lub deksametazonu i.v. [20 mg])  $\geq 60$  minut przed podaniem OBI lub GLO.

Premedykacja GKS w późniejszych cyklach leczenia będzie stosowana opcjonalnie, w zależności od oceny badacza (możliwe odstępnie od stosowania GKS u pacjentów, którzy dobrze tolerowali zwiększanie dawki GLO w początkowych cyklach leczenia oraz  $\geq 2$  dawki docelowe – brak odnotowanych przypadków CRS, jeśli wystąpiły przypadki CRS podczas infuzji, należy kontynuować premedykację GKS przy stosowaniu kolejnych dawek, do ustąpienia CRS). Nie należy stosować hydrokortyzonu w ramach premedykacji GKS.

W obrębie kohorty głównej wyróżniono kohortę, w której wszyscy pacjenci stosowali deksametazon, a inne GKS nie były dozwolone.

Dodatkowo u pacjentów o zwiększonym ryzyku rozwoju zespołu lizy guza (np. z powodu choroby masywnej lub upośledzenia czynności nerek, np. eGFR  $< 70$  ml.min) przed podaniem GLO lub OBI należy stosować premedykację: allopuryinol lub rasburykaza oraz odpowiednie nawodnienie.

**Leczenie dozwolone:** pacjenci stosujący doustne leki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą lub inne leczenie podtrzymujące powinni kontynuować ich stosowanie; dozwolone stosowanie: hematopoetycznych czynników wzrostowych, w tym erytropoetyny, filgrastymu, pegfilgrastymu, GM-CSF, sargramostymu, trombopoetyny (oprelvekin, eltrombopag), stosowanie profilaktyki przeciw zakażeniom grzybiczym, wirusowym, bakteryjnym, inwazyjnej pneumocystozie zgodnie z obowiązującą praktyką, dozwolone było leczenie objawowe zdarzeń występujących podczas infuzji obinutuzumabu lub glofitamabu oraz leczenie ciężkiego zespołu uwalniania cytokin (CRS) lub zespołu hemofagocytowego (HLH) zgodnie z obowiązującą praktyką lub z rekomendacjami przedstawionymi w protokole badania, dozwolone było stosowanie substratów cytochromu CYP450 o wąskim oknie terapeutycznym, ale ci pacjenci wymagali ścisłego monitorowania.

**Leczenie niedozwolone:** podczas badania do 30 dni po ostatniej dawce GLO niedozwolone było stosowanie: leków niezarejestrowanych, ocenianych w badaniach, leków biologicznych (np. bewacyzumab, erlotynib), immunoterapii lub radioimmunoterapii, radioterapii (z wyjątkiem radioterapii paliatywnej na ograniczone pole, stosowanej z powodu bólu kości lub zmian w tkankach miękkich), chemioterapii, hormonoterapii (z wyjątkiem leków antykoncepcyjnych, HTZ, octanu megestrolu), przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów wziewnych, miejscowych, ogólnoustrojowych (z wyjątkiem stosowania GKS w celu opanowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem), szczepionki nie-przeciwnowotworowe, żywe szczepionki przeciwwirusowe.

Pacjenci wymagający stosowania wyżej wymienionych leków musieli zakończyć leczenie GLO.

**Szczepienia:** niedozwolone było stosowanie żywych szczepionek przeciwwirusowych w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz przez cały czas trwania badania; szczepionki inaktywowane lub toksoidy powinny być podawane  $\geq 4$  tygodnie przed pierwszą dawką leku, aby umożliwić rozwinięcie odpowiedzi immunologicznej.

### Populacja

#### Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 18$  lat
- Rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*): nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL nie sprecyzowany inaczej (DLBCL NOS)/chłoniak z komórek B o wysokiej

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

*Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)*

złośliwości (*high-grade*) (HGBCL)/pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL)/ DLBCL powstały po transformacji chłoniaka grudkowego (trFL)

- Nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na leczenie co najmniej dwiema liniami terapii (w tym stosowanie antracykliny w  $\geq 1$  wcześniejszej linii leczenia oraz stosowanie leczenia celowanego anty-CD20 w  $\geq 1$  wcześniejszej linii leczenia)
- Choroba mierzalna definiowana jako  $\geq 1$  zmiana węzłowa mierzalna w  $\geq 2$  wymiarach (najdłuższy wymiar  $> 1,5$  cm) lub  $\geq 1$  pozawęzłowa zmiana mierzalna w  $\geq 2$  wymiarach (najdłuższy wymiar  $> 1,0$  cm)
- Stan sprawności wg ECOG 0-1
- Spodziewana długość życia  $> 12$  tygodni (wg badacza)
- Wymagano, aby wszystkie zdarzenia niepożądane wywołane wcześniejszym leczeniem przeciwnowotworowym zmniejszyły nasilenie do  $\leq 1$  stopnia
- Prawidłowa czynność wątroby: bilirubina całkowita  $\leq 1,5 \times$  GGN, dopuszczano udział pacjentów z rozpoznaniem w przeszłości zespołem Gilberta oraz pacjentów, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszy podwyższenie bilirubiny pośredniej; ALT/AST  $\leq 3 \times$  GGN.
- Prawidłowa czynność krwiotwórcza: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , PLT  $\geq 75000/\mu l$  (oraz brak transfuzji płytek krwi w ciągu 14 dni przed premedykacją obinutuzumabem), stężenie Hb  $\geq 10,0$  g/dl (oraz brak transfuzji w ciągu 21 dni przed premedykacją obinutuzumabem)
- Prawidłowa czynność nerek: stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN lub eGFR oszacowane wg wzoru Cockrofta-Gaulta  $\geq 50$  ml/min (u pacjentów, u których, wg badacza, stężenie kreatyniny w surowicy nie odzwierciedla czynności nerek)
- Ujemny wynik testu ciążyowego w ciągu 7 dni przed leczeniem (dotyczy kobiet, które mogą zająć w ciąży)
- Ujemny wynik testu serologicznego lub PCR na obecność ostrego lub przewlekłego zakażenia wirusem HBV, HCV i HIV
- Abstynencja seksualna lub stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji (odsetek niepowodzeń  $< 1\%$  rocznie), u mężczyzn: od skryningu do 3 miesięcy po premedykacji obinutuzumabem lub do 2 miesięcy po ostatniej dawce głofitamabu, którekolwiek jest dłuższe; u kobiet: od skryningu do 18 miesięcy po premedykacji obinutuzumabem lub do 2 miesięcy po ostatniej dawce głofitamabu, którekolwiek jest dłuższe

#### Kryteria wykluczenia

- Rozpoznana przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak Burkitta lub chłoniak limfoblastyczny
- Zespół aktywacji makrofagów lub limfohistiocytoza hemofagocytarna w historii
- Aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, mykobakterioza lub inne (z wyjątkiem grzybicy paznokci) w momencie rozpoczęcia badania lub poważna infekcja wymagająca stosowania dożylnych antybiotyków lub hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed leczeniem
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania
- Wcześniejsza immunoterapia, w tym m.in. stosowanie radioimmunokoniugatów koniugatów przeciwciał z lekami, cytokin i przeciwciał monoklonalnych (np. anty-CTLA4, anty-PD1, anty-PDL1) w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania (którekolwiek jest krótsze) przed premedykacją obinutuzumabem
- W przeszłości leczenie następujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem immunoterapeutyków: AEs  $\geq 3$  stopnia (z wyjątkiem endokrynopatii 3 stopnia leczonych za pomocą zastępczej terapii hormonalnej), AEs 1 lub 2 stopnia, które nie ustąpiły przed rozpoczęciem badania pomimo zakończenia leczenia
- Udokumentowana oporność na schematy leczenia obejmujące monoterapię obinutuzumabem
- Standardowa radioterapia, leczenie dowolnym chemioterapeutykami lub leczenie innym lekiem przeciwnowotworowym ocenianym w badaniach (brak wskazania zaakceptowanego przez organ rejestracyjny), w tym terapia CAR-T w ciągu 4 tygodni przed premedykacją obinutuzumabem
- Wcześniejsze przeszczepienie narządu litego
- Wcześniejsza allotransplantacja komórek macierzystych
- Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu 100 dni przed premedykacją obinutuzumabem
- Choroba autoimmunologiczna w historii, w tym m.in. zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miaśnienia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne jelit, zakrzepica naczyniowa związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera), zespół Sjögrena, zespół Guillain-Barré, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń, kłębuszkowe zapalenie nerek
- Poważna reakcja alergiczna lub reakcja anafilaktyczna na terapię przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w historii

*Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)*

- Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w historii
- Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego obecnie lub w przeszłości
- Choroba OUN obecnie lub w historii: udar mózgu, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna
- Istotne, niekontrolowane choroby współistniejące, które mogą mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników, w tym cukrzyca, istotne choroby płuc w historii (skurcz oskrzeli, obturacyjna choroba płuc), choroba autoimmunologiczna
- Poważna operacja lub uraz w ciągu <28 dni przed premedykacją obinutuzumabem lub spodziewana konieczność poważnej operacji podczas badania
- Inny inwazyjny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 2 lat (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub nowotworów o niskim ryzyku nawrotu wg badacza)
- Istotna choroba sercowo-naczyniowa np. choroba serca z objawami o nasileniu III lub IV klasy czynnościowej wg NYHA, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilna arytmia, niestabilna dławica piersiowa
- Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed premedykacją obinutuzumabem lub spodziewana konieczność szczepienia taką szczepionką podczas badania
- Systemowe leczenie immunosupresyjne w ciągu 2 tygodni przed premedykacją obinutuzumabem, w tym m.in. cyklofosamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, leczenie anty-TNF (dozwolone jest leczenie kortykosteroidami w dawce  $\leq 25$  mg/dziennie lub równoważnej)
- Stosowanie leków/narkotyków lub nadużywanie alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem, wg badacza

| Charakterystyka populacji (kohorta główna) <sup>^</sup> | Wiek, mediana (zakres) [lata] | Płeć męska, n (%) | Podtyp chłoniaka nieziarniczego, n (%) |          |         |        | Choroba masywna w momencie rozpoczęcia badania, n (%) |          | Wcześniejsza auto-HSCT, n (%) |
|---|-------------------------------|-------------------|--|----------|---------|--------|---|----------|-------------------------------|
|   |                               |                   | DLBCL NOS                              | trFL     | HGBCL   | PMBCL  | >6 cm   | >10 cm   |                               |
| Populacja bezpieczeństwa, N = 154                       | 66 (21–90)                    | 100 (65%)         | 110 (71%)                              | 27 (18%) | 11 (7%) | 6 (4%) | 64 (42%)  | 18 (12%) | 28 (18%)                      |

| Charakterystyka populacji (kohorta główna) <sup>^</sup> | Stan sprawności wg ECOG, n (%) |          | Zaawansowanie kliniczne wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%) |          |          |          |             |
|---|--------------------------------|----------|--|----------|----------|----------|-------------|
|   | 0                              | 1        | I  | II       | III      | IV       | brak danych |
| Populacja bezpieczeństwa, N = 154                       | 69 (45%)                       | 84 (55%) | 10 (6%)  | 25 (16%) | 31 (20%) | 85 (55%) | 3 (2%)      |

| Charakterystyka populacji (kohorta główna) <sup>^</sup> | Liczba wcześniejszych linii leczenia |                |                       | Wcześniejsze leczenie chłoniaka, n (%) |              |               | Status choroby <sup>^</sup> , n (%)           |  |                    |                                |                           |
|---|--------------------------------------|----------------|-----------------------|--|--------------|---------------|---|--|--------------------|--------------------------------|---------------------------|
|   | Mediana (zakres)                     | 2 linie, n (%) | $\geq 3$ linie, n (%) | Przeciwciała anty-CD20                 | Antracykliny | Terapia CAR-T | Oporność na którąkolwiek wcześniejszą terapię | Oporność na ostatnią stosowaną terapię | Pierwotna oporność | Oporność na leczenie anty-CD20 | Oporność na terapię CAR-T |
| Populacja bezpieczeństwa, N = 154                       | 3 (2–7)                              | 62 (40%)       | 92 (60%)              | 154 (100%)                             | 149 (97)     | 51 (33%)      | 139 (90%)                                     | 132 (86%)                              | 90 (58%)           | 128 (83%)                      | 46 (30%)                  |

| Charakterystyka populacji | Wiek, mediana | Podtyp chłoniaka nieziarniczego, n (%) | Choroba masywna w momencie |
|---------------------------|---------------|--|----------------------------|
|---------------------------|---------------|--|----------------------------|

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)

| (kohorta kluczowa) ^  | (zakres) [lata]                      | Płeć męska, n (%)                             | rozpoczęcia badania, n (%)        |  |              |               | Wcześniejsza auto-HSCT, n (%)                 |  |                    |                                |                                   |                  |                        |
|---|--------------------------------------|---|-----------------------------------|--|--------------|---------------|---|--|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------------|
|   |                                      |   | DLBCL NOS                         | trFL   | HGBCL        | PMBCL         |   |  |                    |                                |                                   |                  |                        |
| Populacja bezpieczeństwa, N = 107   | 66,0 (21–90)                         | 74 (69,2%)                                    | 77 (72,0%)                        | 16 (15,0%)   | 8 (7,5%)     | 6 (5,6%)      | 45 (42,1%)                                    | 15 (14,0%)                             | 18 (16,8%)         |                                |                                   |                  |                        |
| Charakterystyka populacji (kohorta kluczowa) ^  | Stan sprawności wg ECOG, n (%)       |   |                                   | Zaawansowanie kliniczne wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%) |              |               |   |  |                    |                                |                                   |                  |                        |
|   | 0                                    | 1   | I                                 | II   | III          | IV            |   |  |                    |                                |                                   |                  |                        |
| Populacja bezpieczeństwa, N = 107   | 50 (46,7%)                           | 57 (53,3%)                                    | 10 (9,3%)                         | 16 (15,0%)   | 18 (16,8%)   | 61 (57,0%)    |   |  |                    |                                |                                   |                  |                        |
| Charakterystyka populacji (kohorta kluczowa) ^  | Liczba wcześniejszych linii leczenia |   |                                   | Wcześniejsze leczenie chłoniaka, n (%)                   |              |               | Status choroby^, n (%)                        |  |                    |                                |                                   |                  |                        |
|   | Mediana (zakres)                     | 2 linie, n (%)                                | ≥3 linie, n (%)                   | Przeciwciała anty-CD20                                   | Antracykliny | Terapia CAR-T | Oporność na którąkolwiek wcześniejszą terapię | Oporność na ostatnią stosowaną terapię | Pierwotna oporność | Oporność na leczenie anty-CD20 | Oporność na terapię CAR-T         |                  |                        |
| Populacja bezpieczeństwa, N = 107   | 3 (2–7)                              | 44 (41,1%)                                    | 63 (58,9%)                        | 107 (100,0%)   | 105 (98,1%)  | 37 (34,6%)    | 97 (90,7%)                                    | 91 (85,0%)                             | 64 (59,8%)         | 91 (85,0%)                     | 34 (31,8%)                        |                  |                        |
| <b>Wyjściowe różnice między grupami</b>   |                                      |   |                                   |  |              |               |   |  |                    |                                |                                   |                  |                        |
| Przeptyw chorych  | Włączenie do badania                 | Ocena pod kątem spełnienia kryteriów selekcji | Przedwczesne zakończenie leczenia |  |              |               |   |  |                    |                                | Ukończenie pełnego kursu leczenia | Aktywne leczenie |                        |
|   |                                      |   | Otrzymanie leczenia               | PD   | Zgon         | AEs           | Decyzja lekarza                               | Decyzja pacjenta                       | Inne               | Odstępstwo od protokołu        |                                   |                  | Ogółem                 |
| Kohorta główna  | 155 <sup>1</sup>                     | 154   | 154 <sup>2,3</sup> (99,4%)        | 63 (40,6%)   | 10 (6,5%)    | 11 (7,1%)     | 9 (5,8%)                                      | 5 (3,2%)                               | 9 (5,8%)           | 1 (0,6%)                       | 108 (69,7%)                       | 34 (21,9%)       | 12 <sup>4</sup> (7,7%) |
| <p>1 jeden pacjent został włączony do badania (nie przeszedł skryningu) i nie otrzymał leczenia;</p> <p>2 6 pacjentów otrzymało wyłącznie premedykację obinutuzumabem z powodu: PD (n = 2), decyzji pacjenta (n = 2), AEs (n = 1, bakteryjne zakażenie dróg żółciowych), zgon z powodu zapalenia płuc COVID-19 (n = 1);</p> <p>3 w tym: kohorta, w której pacjenci otrzymywali obowiązkową premedykację deksametazonem, N = 40; pozostali pacjenci (N = 114) otrzymywali premedykację metyloprednizolonem 80 mg i.v., prednizonem 100 mg i.v. lub deksametazonem 20 mg i.v. w pojedynczej dawce 60 minut przed podaniem obinutuzumabem lub glofitamabu, w zależności od decyzji badacza;</p> <p>4 dla daty odcięcia danych: 14.03.2022.</p> |                                      |   |                                   |  |              |               |   |  |                    |                                |                                   |                  |                        |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



*Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)*

| Przeptyw cho-<br>rych         | Włą-<br>czenie<br>do ba-<br>dania   | Ocena<br>pod ką-<br>tem<br>spełnie-<br>nia kry-<br>teriów<br>selekcji | Otrzy-<br>manie<br>lecze-<br>nie | Przedwczesne zakończenie leczenia |             |             |                    |                     |          | Ukończe-<br>nie peł-<br>nego<br>kursu le-<br>czenia | Ak-<br>tywne<br>lecze-<br>nie |                |
|-------------------------------|---|---|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------|--------------------|---------------------|----------|---|-------------------------------|----------------|
|                               |   |   |                                  | PD                                | Zgon        | AEs         | Decyzja<br>lekarza | Decyzja<br>pacjenta | Inne     |   |                               | Ogó-<br>łem    |
| <b>Kohorta klu-<br/>czowa</b> | 108 <sup>1</sup>  | 107   | 107 <sup>2</sup><br>(99,1%)      | 49<br>(45,4%)                     | 8<br>(7,4%) | 6<br>(5,6%) | 6<br>(5,6%)        | 5 (4,6%)            | 6 (5,6%) | 80<br>(74,1%)                                       | 27<br>(25,0%)                 | 0 <sup>3</sup> |
| 1                             | jeden pacjent został włączony do badania (nie przeszedł skryningu) i nie otrzymał leczenia;   |   |                                  |                                   |             |             |                    |                     |          |   |                               |                |
| 2                             | 6 pacjentów otrzymało wyłącznie premedykację obinutuzumabem z powodu: PD (n = 2), decyzji pacjenta (n = 2), AEs (n = 1, bakteryjne zakażenie dróg żółciowych), zgon z powodu zapalenia płuc COVID-19 (n = 1); |   |                                  |                                   |             |             |                    |                     |          |   |                               |                |
| 3                             | dla daty odciążenia danych: 14.03.2022.   |   |                                  |                                   |             |             |                    |                     |          |   |                               |                |

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

Analiza skuteczności, kohorta główna, analiza ITT, N = 155

| Oceniany punkt końcowy  | Kohorta główna, populacja ITT, N = 155 |                                   |
|---|--|-----------------------------------|
|   | ocena centralna                        | ocena badacza                     |
| Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR), n (%) (95% CI)                    | 61 (39%)<br>(95% CI: 32; 48)           | 58 (37%)<br>(95% CI: 30; 46)      |
| Liczba pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), n (%) (95% CI)          | 80 (52%)<br>(95% CI: 43; 60)           | 89 (57%)<br>(95% CI: 49; 65)      |
| Czas trwania odpowiedzi całkowitej (CR) <sup>1</sup> , mediana (95% CI) [mies.]           | NO (16,8; NO)<br>[N=61]                | 19,8 (18,2; NO)<br>[N=58]         |
| Oszacowana 12-miesięczna częstość CR <sup>1</sup> , % (95% CI)                            | 78%<br>(95% CI: 64; 91)<br>[N=61]      | 72%<br>(95% CI: 59; 86)<br>[N=58] |
| Czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) <sup>2</sup> , mediana (95% CI) [mies.] | 18,4 (13,7; NO)<br>[N=80]              | 10,4 (6,8; NO)<br>[N=89]          |
| Oszacowana 12-miesięczna częstość ORR <sup>2</sup> , % (95% CI)                           | 64%<br>(95% CI: 51; 76)<br>[N=80]      | 49%<br>(95% CI: 37–61)<br>[N=89]  |
| Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) <sup>1</sup> , mediana (zakres) [dni]        | 42 (31-308)<br>[N=61]                  | 43 (31-274)<br>[N=58]             |
| Czas do progresji choroby (PFS), mediana (95% CI) [mies.]                                 | 4,9 (3,4; 8,1)                         | 3,8 (3,3; 5,4)                    |
| 12 miesięczne PFS, % (95% CI)   | 37%<br>(95% CI: 29; 46) <sup>3</sup>   | 30%<br>(95% CI: 22; 38)           |

#### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

**Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)**

|  |  |                         |
|--|--|-------------------------|
| Przeżycie całkowite (OS), mediana (95% CI) [mies.] | -  | 11,5 (7,9; 15,7)        |
| 12-miesięczne OS., % (95% CI)                      | -  | 50%<br>(95% CI: 41; 58) |
| 1  | medianę czasu trwania odpowiedzi całkowitej (CR) oraz medianę czasu do odpowiedzi całkowitej (CR) oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli CR; |                         |
| 2  | medianę czasu trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR);     |                         |
| 3  | dane z wykresu, w tekście publikacji podano następujące dane: 37% (95% CI: 28; 46)   |                         |

**Analiza skuteczności, kohorta kluczowa, analiza ITT, N = 108**

| Oceniany punkt końcowy  | Kohorta kluczowa, populacja ITT, N = 108   |                                 |
|---|--|---------------------------------|
|   | ocena centralna  | ocena badacza                   |
| Liczba pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR), n (%) (95% CI)                    | 38 (35,2%)<br>(26,2; 45,0)   | 36 (33,3%)<br>(24,6; 43,1)      |
| Liczba pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), n (%) (95% CI)          | 54 (50,0%)<br>(40,2; 59,8)   | 59 (54,6%)<br>(44,8; 64,2)      |
| Czas trwania odpowiedzi całkowitej (CR) <sup>1</sup> , mediana (95% CI) [mies.]           | 18,4 (14,4; NO)<br>[N=38]  | NO (18,2; NO)<br>[N=36]         |
| Oszacowana 12-miesięczna częstość CR. <sup>1</sup> , % (95% CI)                           | 77,1%<br>(62,0; 92,2)<br>[N=38]  | 74,3%<br>(58,8; 89,8)<br>[N=36] |
| Czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) <sup>2</sup> , mediana (95% CI) [mies.] | 14,4 (8,6; NO)<br>[N=54]   | 8,6 (3,9–NE)<br>[N=59]          |
| Oszacowana 12-miesięczna częstość ORR. <sup>2</sup> , % (95% CI)                          | 58,6%<br>(44,5; 72,8)<br>[N=54]  | 46,4%<br>(32,9; 59,9)<br>[N=59] |
| Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) <sup>1</sup> , mediana (zakres) [dni]        | 42 (31-308)<br>[N=38]  | 42 (31-274)<br>[N=36]           |
| Czas do progresji choroby (PFS), mediana (95% CI) [mies.]                                 | 3,7 (3,3; 5,7)   | 3,4 (2,8; 5,0)                  |
| 12-miesięczne PFS, % (95% CI)   | 34,3%<br>(24,8; 43,8)  | 27,8%<br>(18,8; 36,9)           |
| Przeżycie całkowite (OS), mediana (95% CI) [mies.]  | -  | 8,9 (7,1; 15,3)                 |
| 12-miesięczne OS, % (95% CI)  | -  | 45,6% (35,9; 55,4)              |
| 1   | medianę czasu trwania odpowiedzi całkowitej (CR) oraz medianę czasu do odpowiedzi całkowitej (CR) oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli CR; |                                 |
| 2   | medianę czasu trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR).     |                                 |

**Analiza bezpieczeństwa**

**Analiza bezpieczeństwa, kohorta główna, N = 154 i kohorta kluczowa, N = 107**

**Columvi (glofitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

*Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)*

| Oceniane zdarzenie niepożądane                                  | Kohorta główna, N = 154, n (%) | Kohorta kluczowa, N = 107, n (%) |
|---|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>AEs</b>  |                                |                                  |
| AEs ogółem  | 152 (99%)                      | 106 (99,1%)                      |
| AEs związane z leczeniem GLO                                    | 140 (91%)                      | 98 (91,6%)                       |
| <b>Najczęstsze AEs</b>  |                                |                                  |
| CRS   | -                              | 73 (68,2%)                       |
| CRS, wg kryteriów ASTCT   | 97 (63%)                       | -                                |
| CRS, wg kryteriów Lee et al.                                    | 101 (66%)                      | -                                |
| Neutropenia   | 58 (38%)                       | 42 (39,3%)                       |
| Niedokrwistość  | 47 (31%)                       | 32 (29,9%)                       |
| Małopłytkowość  | 38 (25%)                       | 25 (23,4%)                       |
| <b>AEs 3 lub 4 stopnia</b>                                      |                                |                                  |
| AEs 3 lub 4 stopnia   | 87 (56%)                       | 63 (58,9%)                       |
| AEs 3 lub 4 stopnia związane z leczeniem GLO                    | 64 (42%)                       | 46 (43,0%)                       |
| <b>Najczęstsze AEs 3 lub 4 stopnia</b>                          |                                |                                  |
| Neutropenia   | 41 (27%)                       | 30 (28,0%)                       |
| Niedokrwistość  | 10 (6%)                        | 8 (7,5%)                         |
| Małopłytkowość  | 12 (8%)                        | 7 (6,5%)                         |
| <b>SAEs</b>   |                                |                                  |
| SAEs  | 73 (47%)                       | -                                |
| <b>Najczęstsze SAEs</b>   |                                |                                  |
| CRS, wg kryteriów ASTCT   | 32 (21%)                       | -                                |
| Sepsa   | 6 (4%)                         | -                                |
| Zaostrzenie objawów choroby nowotworowej ( <i>tumor flare</i> ) | 5 (3%)                         | -                                |
| Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19                             | 5 (3%)                         | -                                |
| COVID-19  | 4 (3%)                         | -                                |
| <b>AESI</b>   |                                |                                  |
| CRS, ≥2 stopnia wg kryteriów ASTCT                              | 24 (16%)                       | 18 (16,8%)                       |
| CRS, ≥2 stopnia wg kryteriów Lee et al.                         | 28 (18%)                       | -                                |
| Zakażenie, bez względu na stopień nasilenia                     | 59 (38%)                       | 43 (40,2%)                       |
| Zdarzenie niepożądane neurologiczne, ≥2 stopnia                 | 23 (15%)                       | 16 (15,0%)                       |

**Columvi (glofitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

*Dickinson 2022 (NCT03075696, publikacje Dickinson 2022, Hutchings 2021, doniesienia konferencyjne Hutchings 2023, Hutchings 2023a, Hutchings 2023b)*

|   |          |            |
|---|----------|------------|
| Zdarzenie zgodne z ICANS, bez względu na stopień nasilenia                        | 12 (8%)  | 9 (8,4%)   |
| Zaostrzenie objawów choroby nowotworowej ( <i>tumor flare</i> ), $\geq 2$ stopnia | 11 (7%)  | 7 (6,5%)   |
| Podwyższenie AST, ALT lub bilirubiny całkowitej, $\geq 2$ stopnia                 | 11 (7%)  | 5 (4,7%)   |
| Gorączka neutropeniczna, $\geq 3$ stopnia   | 4 (3%)   | 2 (1,9%)   |
| Zespół lizy guza, $\geq 3$ stopnia  | 2 (1%)   | 2 (1,9%)   |
| <b>AEs 5 stopnia</b>  |          |            |
| AEs 5 stopnia   | 8 (5%)   | 7 (6,5%)   |
| AEs 5 stopnia związane z leczeniem GLO  | 0 (0%)   | 0 (0,0%)   |
| <b>Zakończenie lub przerwanie leczenia z powodu AEs</b>                           |          |            |
| Zakończenie leczenia GLO z powodu AEs   | 14 (9%)  | 9 (8,4%)   |
| Zakończenie leczenia GLO z powodu AEs związanego z leczeniem GLO                  | 5 (3%)   | 3 (2,8%)   |
| Przerwanie leczenia GLO z powodu AEs  | 28 (18%) | 17 (15,9%) |
| Przerwanie leczenia GLO z powodu AEs związanego z leczeniem GLO                   | 14 (9%)  | 9 (8,4%)   |

#### Uwagi

- W obrębie kohorty głównej wyróżniono kohortę kluczową, dla której szacowano liczebność wymaganą do osiągnięcia zakładanej mocy statystycznej. W kohorcie głównej wyróżniono także kohortę, w której pacjenci musieli otrzymywać premedykację deksametazonem (pozostali pacjenci mogli otrzymywać premedykację różnymi GKS, wyróżnionymi w protokole badania, w zależności od decyzji badacza). Miało to na celu ocenę wpływu konsekwentnego stosowania GKS na toksyczność terapii (deksametazon to GKS o najdłuższym okresie półtrwania wśród GKS dopuszczonych protokołem). W badaniu analizowano również kohortę dodatkową, która miała na celu dostarczyć dodatkowych dowodów na czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie GLO. Włączani do niej pacjenci musieli spełnić takie same kryteria selekcji, jak pacjenci w kohorcie głównej. Pacjenci otrzymywali leczenie w dawce wyższej niż 10 mg, ale niższej niż ustalona dawka dla fazy 2. (stosowana w kohorcie głównej), leczenie obejmowało 8-12 cykli.
- Opiswane poniżej badanie stanowiło jedną z części badania obejmującego następujące etapy: część I: ocena bezpieczeństwa obinutuzumabu i glofitamabu w monoterapii stosowanego w zwiększanej dawce, w kohortach obejmujących pojedynczych pacjentów, część II: ocena dawkowania, skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu i glofitamabu stosowanego w zwiększanej dawce, w tej fazie badania analizowano wiele kohort pacjentów, w których oceniano stosowanie GLO w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem; część III: dodatkowa ocena bezpieczeństwa glofitamabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem
- Autorzy badania podali, że oceniana populacja (kohorta główna) była reprezentatywna dla typowej populacji pacjentów z DLBCL pod względem płci i wieku. Badanie przeprowadzono głównie w Europie i Australii, w większości w ośrodkach akademickich, więc oceniana w badaniu populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL może być mało zróżnicowana rasowo w porównaniu do ogólnej populacji chorych z DLBCL.

## 16.9.2 Badanie Song 2023

Tabela 79. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Song 2023.

| Song 2023  |  |                            |                   |
|--|--|----------------------------|-------------------|
| Metodyka   |  |                            |                   |
| <b>Rodzaj badania</b>  | Prospektywne badanie eksperymentalne I fazy, bez zaślepienia   |                            |                   |
| <b>Zaślepienie</b>   | brak   |                            |                   |
| <b>Skala NICE</b>  | 7/8  | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> | IID               |
| <b>Liczba ośrodków</b>   | 5 (Chiny)  | <b>Sponsor</b>             | Hoffmann–La Roche |
| <b>Okres obserwacji</b>  | mediana (zakres): 15 (0-23) miesięcy   |                            |                   |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b>   | Nie prowadzono   |                            |                   |
| <b>Analiza statystyczna</b>  | Autorzy nie przedstawili szczegółowo zastosowanych metod statystycznych. Odpowiedź na leczenie przedstawiono w postaci odsetków pacjentów uzyskujących daną kategorię odpowiedzi, natomiast wyniki oceny PFS oraz OS podsumowano w postaci median i odsetka chorych utrzymujących status bez zdarzenia po określonym czasie. Wykreślono również krzywe Kaplan-Meiera, co wskazuje, że ta metoda została użyta w ocenie punktów typu czas do przeżycia  |                            |                   |
| <b>Punkty końcowe</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite pacjentów</li> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie</li> </ul>   |                            |                   |
| Interwencja i komparatory  |  |                            |                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką glofitamabu</li> <li>▪ glofitamab podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1, a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni)</li> <li>▪ leczenie prowadzono przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych</li> <li>▪ premedykacja kortykosteroidami przed każdą infuzją obinutuzumabu oraz glofitamabu była obowiązkowa w cyklach 1 i 2, opcjonalna w kolejnych cyklach w przypadku chorych nie należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin</li> </ul> |  |                            |                   |
| Populacja  |  |                            |                   |
| <b>Kryteria włączenia</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Rozpoznany chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>): DLBCL (inaczej nie sprecyzowany), chłoniak z komórek B o wysokiej złośliwości (<i>high-grade</i>) (HGBCL), pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL), DLBCL powstały po transformacji chłoniaka grudkowego (trFL)</li> <li>▪ Nawrót po leczeniu lub brak odpowiedzi na leczenie co najmniej dwiema liniami terapii (w tym stosowanie antracykliny w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia oraz stosowanie leczenia celowanego anty-CD20 w <math>\geq 1</math> wcześniejszej linii leczenia)</li> </ul> |                            |                   |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie przedstawiono</li> </ul>  |                            |                   |

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Song 2023

| Charakterystyka populacji | Liczba chorych  | Wiek, mediana (zakres) | Poprzednie linie terapii przed, mediana (zakres) | Stan sprawności ECOG, n/N (%)  | Wcześniejsza terapia CAR-T, n/N (%) | Poprzednie autologiczne przeszczepy komórek macierzystych, n/N (%) |
|---------------------------|---|------------------------|--|--|-------------------------------------|--|
|                           | 30  | 57,5 (20–82)           | 2 (2–6)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 15/30 (50,0%)</li> <li>▪ 1: 15/30 (50,0%)</li> </ul> | 6/30 (20,0%)                        | 3/30 (10,0%)   |
| Przebieg chorych          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu uwzględniono 30 pacjentów: 27 (90,0%) otrzymało przynajmniej jedną dawkę glofitamabu, natomiast 3 (10,0%) otrzymało jedynie obinutuzumab (chorzy ci zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa)</li> <li>▪ W momencie odcięcia danych, 12 (40,0%) chorych ukończyło zaplanowane cykle leczenia, natomiast 18 (60,0%) zakończyło przedwcześnie leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 (30,0%) z powodu progresji choroby</li> <li>• 4 (13,3%) z powodu wycofania zgody na dalszy udział pacjenta w badaniu</li> <li>• 2 (6,7%) z powodu decyzji lekarza</li> <li>• 2 (6,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych</li> <li>• 1 (3,3%) z innych przyczyn</li> </ul> </li> </ul> |                        |  |  |                                     |  |

## Wyniki

## Analiza skuteczności

|                       |   |
|-----------------------|---|
| OS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana (95% CI) [miesiące]: NO (9,5; NO)</li> <li>▪ 15-miesięczne OS (95% CI): 61,3% (42,5%; 80,1%)</li> </ul>  |
| PFS                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana (95% CI) [miesiące]: 8,6 (3,3; 15,6)</li> <li>▪ 12-miesięczne PFS (95% CI): 41,5% (22,3%; 60,8%)</li> <li>▪ 15-miesięczne PFS (95% CI): 36,3% (17,0%; 55,7%)</li> </ul>  |
| Odpowiedź na leczenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 14 (51,9% [95% CI: 32,0%; 71,3%])</li> <li>▪ PR: 4/27 (14,8%)</li> <li>▪ ORR (CR+PR): 18 (66,7% [95% CI: 46,0%; 83,5%])</li> <li>▪ Mediana czasu do osiągnięcia CR (zakres) [dni]: 43 (40; 104)</li> <li>▪ Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [miesiące]: 14,4 (6,2; NO)</li> </ul> |

## Analiza bezpieczeństwa

## Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych:

- Jakiegokolwiek AEs: 30 (100,0%)
- Jakiegokolwiek AEs związane z glofitamabem: 27 (90,0%)
- Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 23 (76,7%)
- Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia związane z glofitamabem: 17 (56,7%)
- Ciężkie (*serious*) AEs (SAEs): 13 (43,3%)
- SAEs związane z glofitamabem: 10 (33,3%)
- AEs w 5 stopniu nasilenia (zgony z powodu AEs): 0 (0,0%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia glofitamabem: 2 (6,7%)
- AEs związane z leczeniem (glofitamabem) prowadzące do przerwania leczenia glofitamabem: 2 (6,7%)
- AEs prowadzące do czasowego wstrzymania glofitamabu: 10 (33,3%)
- AEs związane z leczeniem (glofitamabem) prowadzące do czasowego wstrzymania glofitamabu: 8 (26,7%)

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Song 2023

**Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia, odnotowane u przynajmniej 10% chorych**

- Zespół uwalniania cytokin (CRS): 19 (63,3%)
- Niedokrwistość: 17 (56,7%)
- Zmniejszona liczba białych krwinek: 16 (53,3%)
- Zmniejszona liczba neutrofilii: 14 (46,7%)
- Zmniejszona liczba płytek krwi: 13 (43,3%)
- Hipoalbuminemia: 10 (33,3%)
- Zwiększone ALT: 9 (30%)
- Gorączka: 9 (30%)
- Zmniejszona liczba limfocytów: 8 (26,7%)
- Zwiększone AST: 8 (26,7%)
- Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego: 8 (26,7%)
- Hipertriglicydemia: 7 (23,3%)
- Hiponatremia: 7 (23,3%)
- Nadciśnienie tętnicze: 6 (20%)
- Hipokalcemia: 6 (20%)
- Reakcje związane z infuzją: 6 (20%)
- Kaszel: 5 (16,7%)
- Hiperurykemia: 5 (16,7%)
- Hipokaliemia: 5 (16,7%)
- Ból: 5 (16,7%)
- Biegunka: 4 (13,3%)
- Półpasiec: 4 (13,3%)
- Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi: 4 (13,3%)
- Zwiększone ciśnienie krwi: 4 (13,3%)
- Wzdęcia brzucha: 3 (10%)
- Zaparcia: 3 (10%)
- Hipochloremia: 3 (10%)
- Hipofosfatemia: 3 (10%)
- Zwiększony poziom glukozy we krwi: 3 (10%)
- Zwiększone stężenie ferrytyny w surowicy: 3 (10%)

**Uwagi**

- Szczegółowe wyniki oceny NICE:
  - 1. Czy badanie było wielośrodkowe?: Tak
  - 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?: Tak
  - 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?: Tak
  - 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?: Tak
  - 5. Czy badanie było prospektywne?: Tak
  - 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?: Nie
  - 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?: Tak
  - 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?: Tak

### 16.9.3 Badanie *Birtas Atesoglu 2023*

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Birtas Atesoglu 2023*.

| <i>Birtas Atesoglu 2023</i>  |   |                            |  |  |   |  |
|--|---|----------------------------|--|--|---|--|
| Metodyka   |   |                            |  |  |   |  |
| <b>Rodzaj badania</b>  | Retrospektywne badanie obserwacyjne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej  |                            |  |  |   |  |
| <b>Zaślepienie</b>   | brak  |                            |  |  |   |  |
| <b>Skala NICE</b>  | 6/8   | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> |  | IVA  |   |  |
| <b>Liczba ośrodków</b>   | 20 (Turcja)   |                            | <b>Sponsor</b>                                   | nie podano informacji  |   |  |
| <b>Okres obserwacji</b>  | mediana: 5,7 (zakres: 0,30; 14,9) miesięcy  |                            |  |  |   |  |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b>   | Nie prowadzono  |                            |  |  |   |  |
| <b>Analiza statystyczna</b>  | Do szacowania przeżycia bez progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) wykorzystano metodę Kaplan-Meiera, różnice w wyznaczonych krzywych przeżycia oceniano testem log-rank. Wyniki niektórych punktów końcowych podsumowano opisowo. Obliczenia statystyczne prowadzono w programie SPSS. |                            |  |  |   |  |
| <b>Punkty końcowe</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite pacjentów</li> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie</li> </ul>  |                            |  |  |   |  |
| Interwencja i komparatory  |   |                            |  |  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obinutuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką głofitamabu</li> <li>▪ głofitamab podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1, a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni)</li> <li>▪ leczenie prowadzono przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych</li> </ul> |   |                            |  |  |   |  |
| Populacja  |   |                            |  |  |   |  |
| <b>Kryteria włączenia</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dorośli chorzy (<math>\geq 18</math> lat)</li> <li>▪ Oporny lub nawrotowy DLBCL, transformowany chłoniak grudkowy, pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B</li> <li>▪ <math>\geq 3</math> wcześniejsze linie leczenia</li> </ul> |                            |  |  |   |  |
| <b>Kryteria wykluczenia</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie przedstawiono</li> </ul>   |                            |  |  |   |  |
| <b>Charakterystyka populacji</b>   | Liczba chorych  | Wiek, mediana (zakres)     | Poprzednie linie terapii przed, mediana (zakres) | Stan sprawności ECOG, n/N (%)  | Duży rozmiar zmian chorobowych, n/N (%) | Poprzednie autologiczne przeszczepy komórek macierzystych, n/N (%) |
|  | 43  | 54 (20; 81)                | 4 (3; 6)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 20/43 (46,5%)</li> <li>▪ 1: 15/43 (34,9%)</li> <li>▪ 2: 4/43 (9,3%)</li> <li>▪ 3: 3/43 (7,0%)</li> </ul> | 13/43 (30,2%)                           | 20/43 (46,5%)  |

Columvi (głofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



**Birtas Atesoglu 2023****Przebieg chorych**

- 46 pacjentów początkowo uwzględniono w programie leczenia, z czego 3 (6,5%) nie mogło otrzymać glocitamabu
- W ocenie uwzględniono 43 chorych (pomiędzy marcem 2021 roku a wrześniem 2022 roku), spośród których w momencie wykonania analizy:
  - 8 uzyskało całkowitą odpowiedź: 7 wciąż pozostawało przy życiu, 5 ukończyło pełne 12 cykli leczenia glocitamabem, 4 otrzymało przeszczep komórek macierzystych (2 autoSCT, 2 alloSCT), 1 pacjent zmarł w wyniku powikłań po alloSCT
  - 6 pacjentów uzyskało odpowiedź częściową: 4 wciąż pozostawało przy życiu, 2 ukończyło pełne 12 cykli leczenia, 3 wciąż otrzymywał glocitamab, 1 pacjent miał alloSCT i zmarł w wyniku powikłań, 1 pacjent zmarł z powodu neutropenii oraz sepsy powiązanej z leczeniem glocitamabem
  - 3 pacjentów miało chorobę stabilną: 2 pacjentów wciąż pozostawało przy życiu, 1 pacjent ukończył pełne 12 cykli leczenia, 1 pacjent wciąż otrzymywał leczenie, 1 pacjent otrzymał autoSCT, a następnie zmarł w wyniku progresji choroby
  - 21 chorych miało progresję choroby: 4 pacjentów wciąż pozostawało przy życiu, 8 otrzymało chemioterapię po zakończeniu leczenia glocitamabem, 14 chorych zmarło z powodu progresji choroby, 3 pacjentów zmarło z powodu choroby COVID-19
  - U 5 chorych nie można było wykonać odpowiedzi: wszyscy pacjenci zmarli, 2 zmarło z powodu COVID-19, 2 zmarło po otrzymaniu pierwszej dawki glocitamabu (jeden z powodu CRS, drugi z powodu progresji), 1 chory zmarł z powodu arytmii oraz zdarzenia mózgowonaczyniowego

**Wyniki****Analiza skuteczności**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| OS                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana (95% CI) [miesiące]: 8,8 (4,85; 12,89)</li> <li>▪ 1-roczone przeżycie: 29,6%</li> </ul>   |
| PFS                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana (95% CI) [miesiące]: 3,3 (2,34; 4,35)</li> <li>▪ 1-roczone PFS: 29,6%</li> </ul>  |
| Odpowiedź na leczenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 8/38 (21%)</li> <li>▪ PR: 6/38 (16%)</li> <li>▪ SD: 3/38 (8%)</li> <li>▪ PD: 21/38 (55%)</li> <li>▪ ORR (CR+PR): 14/38 (37%)</li> <li>▪ Brak oceny (zgon przed oceną): 5/43 (12%)</li> <li>▪ Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi wynosiła 84 (zakres: 42; 252) dni</li> </ul> |

**Analiza bezpieczeństwa**

Liczba i odsetek pacjentów z danym AEs niezależnie od stopnia nasilenia (N = 43):

| AEs             | Wszystkie stopnie nasilenia | AEs ≥3 stopnia | AEs 5 stopnia (AEs zakończone zgonem) |
|-----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------------------|
| Anemia          | 16 (37,2%)                  | 8 (18,6%)      | 0 (0,0%)                              |
| Neutropenia     | 17 (39,5%)                  | 10 (23,2%)     | 0 (0,0%)                              |
| Trombocytopenia | 12 (27,9%)                  | 8 (18,6%)      | 0 (0,0%)                              |
| Zmęczenie       | 14 (32,6%)                  | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)                              |
| Nudności        | 9 (20,9%)                   | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)                              |
| Biegunka        | 3 (7,0%)                    | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)                              |
| Gorączka        | 16 (37,2%)                  | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)                              |

**Columvi (glocitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

**Birtas Atesoglu 2023**

|   |            |          |          |
|---|------------|----------|----------|
| Zespół uwalniania cytokin (CRS)                                   | 12 (27,9%) | 4 (9,3%) | 1 (2,3%) |
| Neurologiczne AEs   | 3 (7%)     | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Gorączka neutropeniczna   | 8 (18,6%)  | 0 (0,0%) | 2 (4,7%) |
| Zakażenie COVID-19  | 9 (20,9%)  | 0 (0,0%) | 4 (9,3%) |
| Nasilenie objawów choroby nowotworowej (ang. <i>tumor flare</i> ) | 2 (4,7%)   | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

**Uwagi**

## ▪ Szczegółowe wyniki oceny NICE:

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

**16.9.4 Badanie Rentsch 2022**Tabela 81. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Rentsch 2022.

| <b>Rentsch 2022</b>                |   |                            |   |
|------------------------------------|---|----------------------------|---|
| <b>Metodyka</b>                    |   |                            |   |
| <b>Rodzaj badania</b>              | Retrospektywne badanie obserwacyjne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej  |                            |   |
| <b>Zaślepienie</b>                 | brak  |                            |   |
| <b>Skala NICE</b>                  | 6/8   | <b>Klasyfikacja AOTMiT</b> | IVA   |
| <b>Liczba ośrodków</b>             | 1 (Szwajcaria)  | <b>Sponsor</b>             | Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych |
| <b>Okres obserwacji</b>            | mediana: 8,1 miesiący (246 dni)   |                            |   |
| <b>Oszacowanie wielkości próby</b> | Nie prowadzono  |                            |   |
| <b>Analiza statystyczna</b>        | Do szacowania przeżycia bez progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) wykorzystano metodę Kaplan-Meiera, różnice w wyznaczonych krzywych przeżycia oceniano testem log-rank. Wyniki niektórych punktów końcowych podsumowano opisowo. Obliczenia statystyczne prowadzono w programie GraphPad Prism. |                            |   |
| <b>Punkty końcowe</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite pacjentów</li> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie</li> <li>▪ Wpływ terapii gilotamabem na krążące we krwi obwodowej komórki CAR-T</li> </ul>  |                            |   |
| <b>Interwencja i komparatory</b>   |   |                            |   |

Columvi (gilotamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

**Rentsch 2022**

- obinutuzumab (1000 mg) w postaci dożylnego podania 7 dni przed pierwszą dawką glofitamabu
- glofitamab podawano dożylnie, stopniując dawkowanie w dniu 8 (2,5 mg) i dniu 15 (10 mg) cyklu 1, a następnie chorzy otrzymywali dawkę 30 mg w dniu 1 cykli 2 do 12 (cykle trwały 21 dni)
- leczenie prowadzono przez 12 cykli lub do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu działań niepożądanych

| Populacja                   |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Kryteria włączenia</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dorośli chorzy (≥18 lat)</li> <li>▪ Oporny lub nawrotowy DLBCL</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T</li> </ul> |
| <b>Kryteria wykluczenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie przedstawiono</li> </ul>   |

| Charakterystyka populacji | Liczba chorych   | Wiek, mediana (zakres) | Poprzednie linie terapii przed, mediana (zakres) | Przerzuty w OUN, n/N (%) | Duży rozmiar zmian chorobowych, n/N (%) | Poprzednie auto-logiczne przeszczepy komórek macierzystych, n/N (%) |
|---------------------------|--|------------------------|--|--------------------------|---|---|
|                           | 9  | 66 (41; 75)            | 3 (2; 7)   | 1/9 (11,1%)              | 2/9 (22,2%)                             | 5/9 (55,6%)   |
| <b>Przebieg chorych</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pomiędzy wrześniem 2020 roku a marcem 2022 roku w ośrodku leczono 9 pacjentów, spełniających kryteria włączenia do badania</li> <li>▪ Wszyscy pacjenci ukończyli przynajmniej 1 cykl leczenia glofitamabem</li> <li>▪ 2 (22%) pacjentów doświadczyło progresji, w wyniku której ostatecznie zmarli po 1 cyklu leczenia</li> <li>▪ Progresja choroby skutkowałą zakończeniem terapii glofitamabem u 3 pacjentów, odpowiednio po 3, 9 oraz 10 cyklu leczenia.</li> <li>▪ 4 (44%) pacjentów ukończyło wszystkie planowane 12 cykli leczenia</li> </ul> |                        |  |                          |   |   |

| Wyniki                      |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Analiza skuteczności</b> |   |
| OS                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana: nie osiągnięto</li> <li>▪ Pacjenci pozostający przy życiu w momencie ostatniej oceny: 5/9 (56%)</li> </ul>  |
| PFS                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana: 5,3 miesiąca (161 dni)</li> <li>▪ Pacjenci bez progresji w momencie ostatniej oceny: 4/9 (44%)</li> </ul>   |
| Odpowiedź na leczenie       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR: 4/9 (44,4%)</li> <li>▪ PR: 2/9 (22,2%)</li> <li>▪ SD: 1/9 (11,1%)</li> <li>▪ PD: 2/9 (22,2%)</li> <li>▪ ORR (CR+PR): 6/9 (66,7%)</li> <li>▪ Mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 8,3 miesiąca</li> </ul> |

**Analiza bezpieczeństwa**

Liczba i odsetek pacjentów z danym AEs niezależnie od stopnia nasilenia (N = 9):

- Anemia: 1 (11%)
- Neutropenia: 3 (33%)
- Trombocytopenia: 1 (11%)
- Zmęczenie: 7 (78%)

**Columvi (glofitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

**Rentsch 2022**

- Nudności: 4 (44%)
- Biegunka: 3 (33%)
- Gorączka: 6 (67%), mediana dni z gorączką: 1 (zakres 1-3)
- Zespół uwalniania cytokin (CRS): 2 (22%)
- Neurologiczne AEs: 0 (0,0%)
- Zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*): 1 (11%)
- Wymioty: 1 (11%)
- Zaparcia: 4 (44%)
- Dusznosc: 2 (22%)
- Kaszel: 2 (22%)
- Zakażenia: 4 (44%)
- Zakażenia bakteryjne (gram dodatnie): 1 (11%)
- Zakażenia wirusowe: 3 (33%)

**Uwagi**

- Szczegółowe wyniki oceny NICE:
  - 1. Czy badanie było wielośrodkowe?: Nie
  - 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?: Tak
  - 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?: Tak
  - 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?: Tak
  - 5. Czy badanie było prospektywne?: Nie
  - 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?: Tak
  - Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?: Tak
  - Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?: Tak

## Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy       | Udział w opracowaniu raportu   |
|---------------|--|
| [REDAKCYJA]   | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu   |
| [OCENA]       | ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu   |
| [PRZEGLĄD]    | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [PRZEGLĄD]    | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [DYSKUSJA]    | dyskusja, ograniczenia, wnioski  |
| [OPIS]        | opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) włączonego badania  |
| [KONSULTACJE] | bieżące konsultacje statystyczne   |

## Spis Tabel

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....   | 22 |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....  | 22 |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....   | 22 |
| Tabela 4. Kryteria PICOS.....   | 22 |
| Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>Dickinson 2022</i> .....  | 30 |
| Tabela 6. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Dickinson 2022</i> .....  | 32 |
| Tabela 7. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>Dickinson 2022</i> .....  | 35 |
| Tabela 8. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>Dickinson 2022</i> .....  | 37 |
| Tabela 9. Ocena wiarygodności zewnętrznej – porównanie populacji kwalifikowanej do proponowanego programu lekowego oraz do odnalezionego badania klinicznego dla głofitamabu <i>Dickinson 2022</i> .....            | 41 |
| Tabela 10. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu <i>Dickinson 2022</i> .....   | 45 |
| Tabela 11. Wyniki oceny skuteczności głofitamabu w badaniu <i>Dickinson 2022</i> ; analiza główna ( <i>main analysis</i> ).....   | 48 |
| Tabela 12. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w badaniu <i>Dickinson 2022</i> ; dane z dalszych okresów obserwacji (doniesienia <i>Hutchings 2023</i> , <i>Hutchings 2023a</i> oraz <i>Hutchings 2023b</i> )..... | 52 |
| Tabela 13. Wyniki oceny skuteczności w badaniu <i>Dickinson 2022</i> ; kohorta kluczowa ( <i>pivotal cohort</i> ); głofitamab.....  | 55 |
| Tabela 14. Ocena bezpieczeństwa u pacjentów leczonych głofitamabem; kohorta główna i kohorta kluczowa, badanie <i>Dickinson 2022</i> .....  | 61 |
| Tabela 15. Leczenie zespołu uwalniania cytokin CRS występującego u pacjentów otrzymujących głofitamab; kohorta główna i kohorta kluczowa, badanie <i>Dickinson 2022</i> ( <i>Dickinson 2022</i> ).....              | 64 |
| Tabela 16. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>Dickinson 2022</i> ; dane z dalszych okresów obserwacji (doniesienia <i>Hutchings 2023a</i> oraz <i>Hutchings 2023b</i> ).....                                  | 65 |
| Tabela 17. Charakterystyka metodyki badania <i>Song 2023</i> .....  | 67 |
| Tabela 18. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Song 2023</i> .....  | 68 |
| Tabela 19. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>Song 2023</i> .....  | 68 |
| Tabela 20. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>Song 2023</i> .....  | 69 |
| Tabela 21. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniu <i>Song 2023</i> .....  | 71 |
| Tabela 22. Wyniki oceny skuteczności klinicznej w badaniu <i>Song 2023</i> .....  | 72 |
| Tabela 23. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu <i>Song 2023</i> .....   | 74 |
| Tabela 24. Charakterystyka metodyki badań <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> .....  | 79 |
| Tabela 25. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> .....  | 80 |
| Tabela 26. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> .....  | 81 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 27. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> . .....   | 82  |
| Tabela 28. Charakterystyka procedur stosowanych w badaniach <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> . .....   | 85  |
| Tabela 29. Wyniki oceny przeżycia całkowitego w badaniach <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> . .....   | 85  |
| Tabela 30. Wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> . .....  | 87  |
| Tabela 31. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> . .....  | 89  |
| Tabela 32. Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach <i>Birtas Atesoglu 2023</i> oraz <i>Rentsch 2022</i> . .....  | 91  |
| Tabela 33. Badania wykorzystane po stronie komparatorów w analizach MAIC oraz PSA, dla porównania glofitamabu z wybranymi komparatorami. ....  | 95  |
| Tabela 34. Czynniki dopasowania rozpatrywane w dopasowaniu ocenianych populacji w prowadzonym porównaniu pośrednim. ....   | 97  |
| Tabela 35. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z aksykabtagenem cyloleucelu, analiza MAIC. ....  | 102 |
| Tabela 36. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z aksykabtagenem cyloleucelu, analiza MAIC. ....  | 103 |
| Tabela 37. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z tisagenlecleucelem, analiza MAIC. ....  | 105 |
| Tabela 38. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z tisagenlecleucelem, analiza MAIC. ....  | 106 |
| Tabela 39. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z tafasytamabem skojarzonym z lenalidomidem, analiza MAIC. ....                                       | 108 |
| Tabela 40. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z tafasytamabem skojarzonym z lenalidomidem, analiza MAIC. ....   | 109 |
| Tabela 41. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, analiza MAIC. ....                                       | 111 |
| Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, analiza MAIC. ....   | 111 |
| Tabela 43. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z lenalidomidem, analiza MAIC. ....   | 113 |
| Tabela 44. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z lenalidomidem, analiza MAIC. ....   | 113 |
| Tabela 45. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z piksantronem, analiza MAIC. ....  | 115 |
| Tabela 46. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z piksantronem, analiza MAIC. ....  | 115 |
| Tabela 47. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA. ....   | 120 |
| Tabela 48. Parametry modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników <i>propensity</i> w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA. .... | 121 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 49. Ocena dopasowania modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników <i>propensity</i> w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA. ....                             | 122 |
| Tabela 50. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem po dopasowaniu metodą optymalnego dopasowania, analiza PSA. ....                                 | 123 |
| Tabela 51. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem po dopasowaniu metodą IPTW, analiza PSA. ....  | 124 |
| Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem, analiza PSA. ....   | 125 |
| Tabela 53. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA. ....   | 126 |
| Tabela 54. Parametry modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników <i>propensity</i> w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA. ....         | 127 |
| Tabela 55. Ocena dopasowania modelu regresji logistycznej użytego do wyznaczenia wskaźników <i>propensity</i> w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA. .... | 128 |
| Tabela 56. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem po dopasowaniu metodą optymalnego dopasowania, analiza PSA. ....     | 129 |
| Tabela 57. Zestawienie czynników dopasowania wykorzystanych w porównaniu glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem po dopasowaniu metodą IPTW, analiza PSA. ....                        | 130 |
| Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego glofitamabu z polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, analiza PSA. ....   | 132 |
| Tabela 59. Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla porównania glofitamabu z terapią CAR-T w analizie <i>Locke 2023</i> . ....   | 133 |
| Tabela 60. Podsumowanie charakterystyki badań uwzględnionych w analizie <i>Messori 2022</i> . ....   | 136 |
| Tabela 61. Podsumowanie wyników oceny OS w analizie <i>Messori 2022</i> . ....   | 137 |
| Tabela 62. Podsumowanie wyników skorygowanych porównań pośrednich glofitamabu z wybranymi komparatorami. ....  | 139 |
| Tabela 63. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL leczonych produktem leczniczym Columvi w monoterapii ( <i>ChPL Columvi 2024</i> ). ....  | 143 |
| Tabela 64. Badania w toku oceniające glofitamab w monoterapii stosowany jako $\geq 3$ linia leczenia DLBCL. ....   | 150 |
| Tabela 65. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. ....   | 171 |
| Tabela 66. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2. ....   | 173 |
| Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....                                    | 173 |



|   |     |
|---|-----|
| Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. .... | 174 |
| Tabela 69. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....                                       | 175 |
| Tabela 70. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2. ....  | 175 |
| Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....   | 175 |
| Tabela 72. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....   | 176 |
| Tabela 73. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....   | 176 |
| Tabela 74. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017). ....  | 179 |
| Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....   | 187 |
| Tabela 76. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....  | 187 |
| Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...  | 187 |
| Tabela 78. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania Dickinson 2022. ....   | 188 |
| Tabela 79. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania Song 2023. ....  | 197 |
| Tabela 80. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania Birtas Atesoglu 2023. ....   | 200 |
| Tabela 81. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania Rentsch 2022. ....   | 202 |

## Spis Wykresów

|  |    |
|--|----|
| Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....                 | 29 |
| Wykres 2. Odpowiedź całkowita w wyróżnionych podgrupach; analiza główna ( <i>main analysis</i> ).....    | 51 |
| Wykres 3. Odpowiedź całkowita w wyróżnionych podgrupach; kohorta kluczowa ( <i>pivotal cohort</i> )..... | 58 |

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Columvi 2023** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Columvi (glofitamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DCBL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Kraków 2023
- Birtas Atesoglu 2023** Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, Ozcan M, Ozkalemkas F, Dal MS, Kalyon H, Akay OM, Deveci B, Bekoz H, Sevindik OG, Toptas T, Yilmaz F, Koyun D, Alkis N, Alacacioglu I, Sonmez M, Yavasoglu I, Tombak A, Mehtap O, Kurnaz F, Yuce OK, Karakus V, Turgut M, Kurekci DD, Ayer M, Keklik M, Buyuktas D, Ozbalak M, Ferhanoglu B. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol Oncol* 2023; 41(4):663-673
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Broccoli 2019** Broccoli A, Casadei B, Chiappella A, Visco C, Tani M, Cascavilla N, et al. Lenalidomide in Pretreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice. *Oncologist*. 2019;24(9):1246-52.
- Caimi 2021** Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al.: Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS- 2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021, 22:790-800.
- Cheson 2014** Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68
- ChPL Columvi 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Columvi z dnia 1 stycznia 2024 r. - EMEA/H/C/005751
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Dickinson 2022** Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, Khan C, Wróbel T, Offner F, Trněný M, Wu SJ, Cartron G, Hertzberg M, Sureda A, Perez-Callejo D, Lundberg L, Relf J, Dixon M, Clark E, Humphrey K, Hutchings M. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387(24):2220-2231
- Duell 2021** Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(9):2417-26
- EMA 2021** European Medicines Agency. EU/3/21/2497: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma.  
Dostępne on-line po adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2497>  
Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.
- EMA 2023** European Medicines Agency. List of medicinal products under additional monitoring. 20 October 2023.
- Columvi (glofitamab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

|                             |  |
|-----------------------------|--|
|                             | <p>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.</p>   |
| <b>EMA 2024</b>             | <p>European Medicines Agency. Columvi (glofitamab).</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.</p>   |
| <b>EudraVigilance 2024</b>  | <p>Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html#">http://www.adrreports.eu/pl/search.html#</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.</p>   |
| <b>Eyre 2016</b>            | <p>Eyre TA, Linton KM, Rohman P, Kothari J, Cwynarski K, Ardesna K, et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. <i>Br J Haematol.</i> 2016;173(6):896-904</p>   |
| <b>FDA 2023</b>             | <p>Highlights of prescribing information COLUMVI (glofitamab-gxbm) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2023.</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761309s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761309s000lbl.pdf</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.</p>   |
| <b>FDA 2023a</b>            | <p>FDA grants accelerated approval to glofitamab-gxbm for selected relapsed or refractory large B-cell lymphomas.</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-glofitamab-gxbm-selected-relapsed-or-refractory-large-b-cell">https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-glofitamab-gxbm-selected-relapsed-or-refractory-large-b-cell</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.</p> |
| <b>FDA 2024</b>             | <p>FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis</a></p> <p>Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.</p>   |
| <b>Higgins 2023</b>         | <p>Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a>.</p>  |
| <b>Hong 2018</b>            | <p>Hong JY, Yoon DH, Suh C, Kim WS, Kim SJ, Jo JC, et al. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. <i>Ann Hematol.</i> 2018;97(8):1437-43.</p>  |
| <b>Hutchings 2021</b>       | <p>Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, Salles G, Martínez-Lopez J, Crump M, Thomas DN, Morcos PN, Ferlini C, Bröske AE, Belousov A, Bacac M, Dimier N, Carlile DJ, Lundberg L, Perez-Callejo D, Umaña P, Moore T, Weisser M, Dickinson MJ. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2021; 39(18):1959-1970</p>          |
| <b>Hutchings 2023</b>       | <p>Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Dickinson M, Bachy E, Cartron G, Khan C, Tani M, Martínez-Lopez J, Bartlett NL, Salar A, Brody J, Leppa S, Baumlin P, Lundberg L, Relf J, Xie Y, Bottos A, Humphrey K, Falchi L. P1129: GLOFITAMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) LARGE B-CELL LYMPHOMA (LBCL): EXTENDED FOLLOW-UP AND LANDMARK ANALYSES FROM A PIVOTAL PHASE II STUDY. <i>Hemasphere.</i> 2023;7(Suppl):e458981a. doi:10.1097/01.HS9.0000971412.45898.1a</p>                          |
| <b>Hutchings 2023a</b>      | <p>Hutchings M et. al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large b-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal</p>   |
| <b>Columvi (glofitamab)</b> | <p>w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym</p>  |

- Phase II study. Accessed December 21, 2023. <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/haematology/EHA-2023/eha-2023-poster-hutchings-glofitamab-monotherapy-in-pat.html>
- Hutchings 2023b** Hutchings M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Falchi L, Bachy E, Cartron G, Khan C, Tani M, Martinez-Lopez J, Bartlett NL, Salar A, Brody J, Leppä S, Baumlin P, Mulvihill E, Relf J, Xie Y, Kaufman D, Lundberg L, Dickinson M. Glofitamab Monotherapy in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Extended Follow-Up from a Pivotal Phase II Study and Subgroup Analyses in Patients with Prior Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and by Baseline Total Metabolic Tumor Volume. *Blood*. 2023;142:433. doi:10.1182/blood-2023-173951
- Jacobson 2021** Jacobson C. Long-Term (4-and 5-Year) Overall Survival in ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucl in Patients with Refractory Large B-Cell Lymphoma. Presented at the 63rd ASH meeting and exposition, December 11-14 2021, Atlanta, GA, USA. 2021;Poster number 1764
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kalakonda 2020** Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al.: Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large Bcell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *LancetHaematol*. 2020, 7:e511-22. 10.1016/S2352-302630120-4
- KE Columvi 2023** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI EUROPEJSKIEJ z dnia 7.7.2023 r. udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „Columvi - glofitamab”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-registry/2023/20230707159530/dec\\_159530\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-registry/2023/20230707159530/dec_159530_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 30.10.2023 r.
- Lee 2014** Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-95
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Liu 2021** Liu, N., Zhou, Y. & Lee, J.J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 21, 111 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01308-8>
- Locke 2023** Locke FL, Chen JM, Chan K, Ray MD, Zhang I, Keeping S, Fu C, Patel AR, Oluwole OO. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of axicabtagene ciloleucl (axi-cel) and glofitamab (glofit) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphoma (LBCL) after at least two prior systemic therapies (3L+). *Ann Oncol* 2023; 34:S549
- Messori 2022** Messori A, Rivano M, Mengato D, Chiumente M. Treatments for Relapsed-Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Preliminary Evaluation of the Place in Therapy of Glofitamab, a Bispecific Monoclonal Antibody. *Cureus* 2022; 14(12):e33169
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją

i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2024** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>  
Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.
- Rentsch 2022** Rentsch V, Seipel K, Banz Y, Wiedemann G, Porret N, Bacher U, Pabst T. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(10)
- Roche 2023** Mtech Access Limited na zlecenie F. Hoffmann – La Roche Ltd: GLOFITAMAB MONOTHERAPY FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DLBCL PREVIOUSLY TREATED WITH AT LEAST TWO SYSTEMIC THERAPIES: INDIRECT TREATMENT COMPARISON TECHNICAL REPORT. Data on file, 30.06.2023
- Schuster 2019** Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56
- Sehn 2020** Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al.: Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020, 38:155-65.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Song 2023** Song YQ, Zhang HL, Huang HQ, Zhang QY, Jing HM, Wang C, Wu C, Li DH, Dai Y, Humphrey K, Zhu J. Glofitamab monotherapy induces high complete response rates and manageable safety in Chinese patients with heavily pretreated relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2023
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl>  
Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.

- Warzocha 2020** Warzocha K. 2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dostępne online pod adresem: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.13.Chloniaki\\_rozlane\\_z\\_duzych\\_komorek\\_B\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.01.2024 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).