



IGNORANTIA NOCET

Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 18.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

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

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zmieniona 18 lipca 2025 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.38.2025.3.BT. Pierwotnie analiza została zakończona 28 marca 2025 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Charakterystyka badań włączonych do analizy - Punkty końcowe - Analiza statystyczna - Ekstrakcja danych - Opracowywanie wyników i wniosków - Opis ograniczeń i dyskusji
[Redacted]	- Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań - Opracowywanie wyników i wniosków - Charakterystyka badań włączonych do analizy - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa
[Redacted]	- Indeks skrótów - Bibliografia - Charakterystyka badań włączonych do analizy - Badania wykluczone
[Redacted]	- Opis przeglądu systematycznego do porównania pośredniego - Opis wyników porównania pośredniego - Opis ograniczeń i dyskusji - Bibliografia

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

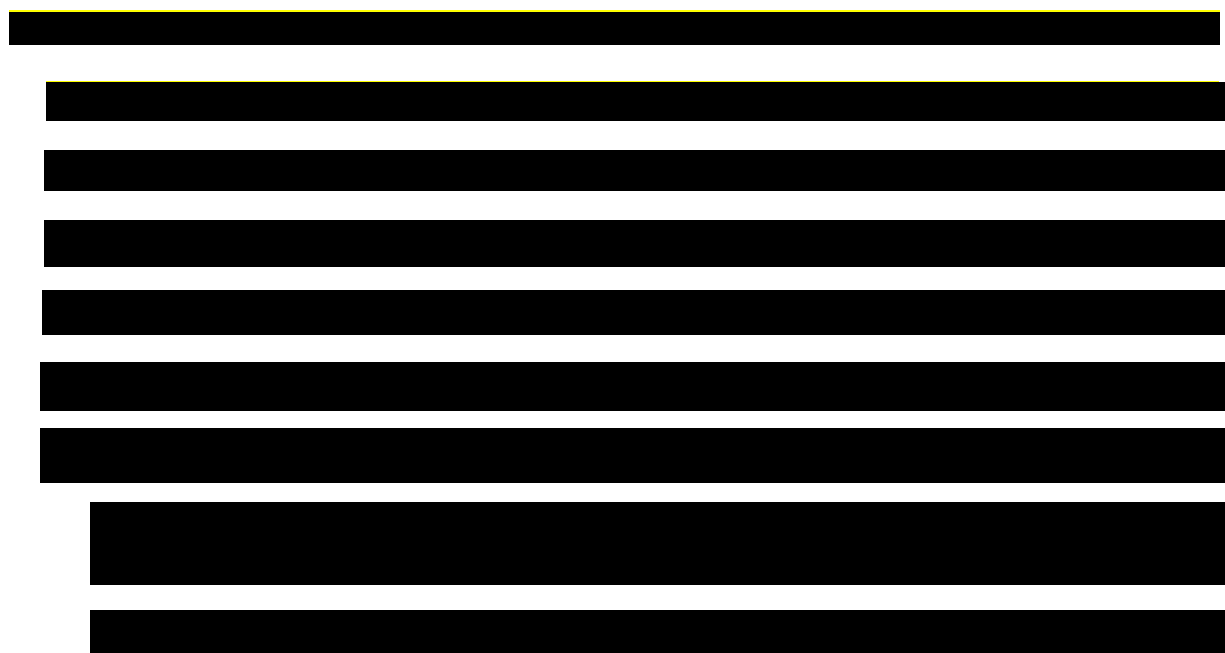
Konflikt interesów:

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

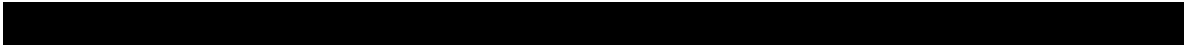
Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

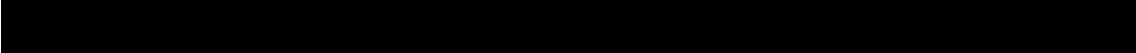
Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	15
1. Cel analizy	22
2. Metodyka	23
3. Przegląd systematyczny dla epkorytamabu	26
3.1. Źródła danych	26
3.2. Selekcja odnalezionych badań	26
3.3. Ocena jakości badań	27
3.4. Strategia wyszukiwania	27
3.4.1. Strategia wyszukiwania dla epkorytamabu	27
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	28
3.6. Badania włączone	32
3.6.1. Opracowania wtórne	36
3.6.2. Badanie pierwotne dla epkorytamabu	36



5. Ekstrakcja danych	80
5.1. <i>EPCORE NHL-1</i>	80
6. Ocena skuteczności epkorytamabu na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i>	83
6.1. Odpowiedź na leczenie	84
6.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	85
6.1.2. Czas trwania odpowiedzi.....	88
6.1.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	93
6.2. Przeżycie wolne od progresji.....	93
6.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	94
6.2.1. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu	95
6.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby	96
6.3. Przeżycie całkowite	97
6.3.1. Czas przeżycia całkowitego	97
6.3.2. Częstość występowania zgonów	98
6.3.3. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.....	99
6.4. Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej	100
6.4.1. Częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej	100

6.4.2. Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej.....	101
6.4.3. Prawdopodobieństwo niezastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej.....	101
6.5. Negatywizacja MRD.....	102
6.6. Jakość życia.....	103
6.6.1. FACT-Lym.....	104
6.6.2. EQ-5D-3L.....	104
	
	
	
	
	
	
8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i>.....	117
8.1. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	118
8.2. Zdarzenia niepożądane TEAE.....	121
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	132
9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	132
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	132
9.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych.....	140
9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>FDA 2024</i>	142
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	143
10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie <i>EMA 2024</i>	145
11. Ograniczenia.....	146
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	151

12.1. <i>EPCORE NHL-1</i>	151
	
12.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	154
12.4. Wnioski	155
13. Dyskusja	157
14. Załączniki	164
	
	
	
	
	
	
	
14.2. <i>EPCORE NHL-1</i> – dodatkowe wyniki	178
14.2.1. COVID-19	178
14.2.2. ORR i CR – dane w podgrupach	181
14.2.3. DOR.....	188
14.2.4. PFS – dane w podgrupach	189
14.2.5. OS – dane w podgrupach.....	191
14.2.6. CRS	192
	
	
14.5. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.....	195
14.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	195

14.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	196
	
	
	
	
	
	
	
	
14.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	226
14.10.1. EPCORE NHL-1.....	226
14.10.2. GO29781	233
	
14.11. Skale oceny jakości badań	241
14.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	245
14.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	245
15. Spis tabel	247
16. Spis rysunków	251
17. Bibliografia.....	253
17.1. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego	253
	
	
17.3. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	254
17.3.1. Badania wykluczone dla epkorytamabu.....	254

17.4. Pozostałe referencje bibliograficzne	260
--	-----

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
3L+	3. lub kolejne linie leczenia
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu
AIAT	aminotrasferaza alaninowa
allo-SCT	ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
aNHL	ang. <i>aggressive non-Hodgkin lymphoma</i> – agresywny chłoniak nie-Hodgkina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie
Axi-cel	aksykabtagen cyloleucel
BEN	bendamustyna
b/d	brak danych
BCL2	ang. <i>B-cell lymphoma 2</i> – heterogenna grupa białek, regulująca uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę z mitochondriów
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
C1 OPT	ang. <i>cycle 1 optimisation</i> – optymalizacja cyklu 1.
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIT	chemioimmunoterapia
Cmax	maksymalne lub szczytowe stężenie w surowicy
COVID-19	ang. <i>corona-virus-disease-2019</i> – choroba koronawirusowa 2019
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Recenzji i Rozpowszechniania

Skrót	Rozwinięcie
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CSR	ang. <i>clinical study report</i> – raport końcowy z badania klinicznego
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
CVP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystnę i prednizon
CYP450	cytochrom P-450
DCO	ang. <i>data cut-off</i> – data odcięcia danych
DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatinę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOCR	ang. <i>duration of complete response</i> – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EHA	ang. <i>European Hematology Association Congress</i> – Kongres Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPKO	epkorytamab
EQ-5D-3L	ang. <i>The European Quality of Life 5-Dimensions 3-Levels</i> – pięciopozomowy europejski kwestionariusz dotyczący 3 wymiarów jakości życia
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D-5L
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
EZH2i	ang. <i>Enhancer of Zeste Homolog 2 Inhibitors</i> – wzmacniacz specyficznych inhibitorów homologue zeste 2
FACT-G	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> – ogólny kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą nowotworową
FACT-Lym	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą u chorych na chłoniaki
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełny zestaw danych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG	ang. <i>fluorodeoxyglucose</i> – fluorodeoksyglukoza
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniaki grudkowe
FL3B	ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i> – chłoniak grudkowy stopnia 3B
FLIPI	ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chłoniaków grudkowych
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatinę

Skrót	Rozwinięcie
GGN	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
HGBCL	ang. <i>high-grade B cell lymphoma</i> – chłoniak z limfocytów B o wysokim stopniu złośliwości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLH	ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i> – limfohistiocytoza hemofagocytarna
HMDS	ang. <i>Haematological Malignancy Diagnostic Service</i> – diagnostyka nowotworów hematologicznych
HMRN	ang. <i>Haematological Malignancy Research Network</i> – sieć badań nad nowotworami hematologicznymi
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICANS	ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> – zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatinę i etopozyd
ICML	ang. <i>International Conference on Malignant Lymphoma</i> – Międzynarodowa Konferencja na temat Chłoniaków Złośliwych
IgG	immunoglobulina G
IL-6	interleukina 6
INHL	ang. <i>indolent non-Hodgkin lymphoma</i> – indolentny chłoniak nie-Hodgkina
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IRC	ang. <i>Independent Review Committee</i> – niezależny komitet weryfikacyjny
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITC	ang. <i>Indirect Treatment Comparison</i> – pośrednie porównanie leczenia
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWG	ang. <i>International Working Group</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza
KM	krzywa Kaplana-Meiera
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LBCL	ang. <i>large B cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Liso-cel	lizokaptagen maraleucel
LoT	ang. <i>line of therapy</i> – linia leczenia
LymS	ang. <i>lymphoma subscale</i> – podskala oceny chłoniaka w ramach kwestionariusza FACT
LYRIC	ang. <i>Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria</i> – kryteria odpowiedzi chłoniaka na terapię immunomodulującą

Skrót	Rozwinięcie
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie z dopasowaniem danych
MAS	ang. <i>macrophage activation syndrome</i> – zespół aktywacji makrofagów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MCL	ang. <i>mantle-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek płaszczka
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDR	ang. <i>minimal residual disease</i> – choroba resztkowa
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MOS	mosunetuzumab
MRD	ang. <i>measurable residual disease</i> – mierzalna choroba resztkowa
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	ang. <i>marginal zone lymphoma</i> – chłoniaki strefy brzeżnej
N	liczba chorych w grupie
N/A	ang. <i>data unavailable</i> – dane niedostępne
n/d	nie dotyczy
N/O	nie oceniono
n/o	nie osiągnięto
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Raka
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBI	obinutuzumab
OBS	okres obserwacji
O-CHOP	schemat chemioterapii obejmujący obinutuzumab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
O-CVP	schemat chemioterapii obejmujący obinutuzumab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizolon
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – ogólny wskaźnik odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy DNA
PD1	ang. <i>programmed death receptor 1</i> – receptor programowanej śmierci 1
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PET-CT	ang. <i>Positron Emission Tomography-Computed Tomography</i> – Pozytonowa Tomografia Emisyjna -Tomografia Komputerowa
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POD24	ang. <i>progression of disease within 24 months</i> – progresja choroby w okresie 24 miesięcy
Pola-BR	Schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny, bendamustynę i rytuksymab
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	ang. <i>patient reported outcomes</i> – punkty końcowe raportowane przez chorego
R	rytuksymab
R/R	ang. <i>relapsed/refractory</i> – nawrotowy/oporny
R-CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
R-CVP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-DHA	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatynę i gemcytabinę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatinę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RWE	ang. <i>Real-World Evidence</i> – dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SARS-CoV-2	ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> – drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego
SAS	ang. <i>Statistical Analysis System</i> – System Analizy Statystycznej
SCT	ang. <i>stem cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilna choroba
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – systematyczny przegląd literatury
SYK	ang. <i>spleen tyrosine kinase</i> – kinaza tyrozynowa śledzionowa
Tafa-len	tafasytamab + lenalidomid
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa

Skrót	Rozwinięcie
TLS	ang. <i>tumor lysis syndrome</i> – zespół rozpadu guza
Tmax	czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TOI	ang. <i>Trial Outcome Index</i> – wskaźnik wyników badań
ToT	ang. <i>time on therapy</i> – czas trwania terapii
TRAE	ang. <i>treatment-related adverse events</i> – zdarzenia niepożądane możliwe/prawdopodobnie związane z leczeniem
TTCR	ang. <i>time to complete response</i> – czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie
TTD	ang. <i>time to therapy discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia
TTNT	ang. <i>time to next treatment</i> – czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej
TTR	ang. <i>time to response</i> – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Tepkinly® (EPKO, epkorytamab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Populację dla epkorytamabu stosowanego w monoterapii określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tepkinly®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem grudkowym (FL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej.

Populacja docelowa obejmuje zatem chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) R/R FL.

Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została określona w ramach wnioskowanego Programu Lekowego B.12.FM. *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe – część I (ICD-10: C82, C83, C85)*.

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów. Mimo powolnego przebiegu FL ma zblizony wpływ na jakość życia do postaci agresywnych. Rokowanie jest uwarunkowane kilkoma czynnikami, w tym liczbą wcześniejszych schematów leczenia, stanem odporności i postępującym spadkiem rezerwy szpiku kostnego. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby po pierwszym nawrocie gwałtownie skraca się w kolejnych liniach leczenia. Chorzy z R/R FL po ≥2. wcześniejszych liniach terapii stanowią grupę o szczególnie złych rokowaniach.

INTERWENCJA

Epkorytamab (EPKO) jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1.

Produkt leczniczy Tepkinly® należy podawać w 28-dniowych cyklach i jest przeznaczony do podania podskórnego. We wskazaniu FL stosuje się schemat trzypoziomowego zwiększania dawki leku:

- cykl 1.:
 - 0,16 mg w 1. dniu;
 - 0,8 mg w 8. dniu;
 - 3 mg w 15. dniu;
 - 48 mg w 22. dniu (pierwsza pełna dawka).
- cykl 2.-3.: 48 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu;
- cykl 4.-9.: 48 mg w 1. i 15. dniu;
- cykl ≥10.: 48 mg w 1. dniu.

KOMPARATOR

W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto:

- mosunetuzumab w monoterapii;
- obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
- chemioimmunoterapię:
 - lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - bendamustyna;
 - rytuksymab + bendamustyna;
 - chemioterapia ratunkowa R-ICE¹ + autoSCT;
 - schematy R-CVP² / R-CHOP³ / R-ICE / BGD⁴ / R-ESHAP⁵ / R-Gemox⁶.

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu R/R FL, aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, wyników badania ankietowego oraz informacji dotyczących refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- odpowiedź na leczenie (np. ogólna, całkowita, częściowa, czas trwania odpowiedzi);
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- jakość życia związana z chorobą;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe lub materiały konferencyjne⁷.
- Publikacje w językach: polski i angielskim.

¹ schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, karboplatynę, ifosfamid w skojarzeniu z rytuksymabem

² schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem

³ schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem

⁴ schemat chemioterapii obejmujący bendamustynę, gemcytabinę i deksametazon

⁵ schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę, cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

⁶ schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, oksaliplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

⁷ materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście

W niniejszej analizie uwzględniono dane dla kohorty podstawowej oraz kohorty C1 OPT. W ramach kohorty podstawowej chorzy otrzymywali EPKO s.c. w cyklach co 4 tyg., w dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki. Natomiast w kohorcie C1 OPT oceniano wpływ trzypoziomowego schematu zwiększania dawki (dodanie pośredniej dawki EPKO 3 mg w dniu. 15) oraz profilaktyki deksametazonem w dawce 15 mg na dalszą redukcję ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin.

[illegible]



OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA – BADANIE EPCORE NHL-1

Ocena skuteczności

W analizie zaprezentowano wyniki dla kohorty podstawowej oraz kohorty C1 OPT, w której celem było zmniejszenie częstości występowania i nasilenia CRS.

W analizie zaprezentowano wyniki z publikacji *Linton 2024*.

- dla kohorty podstawowej z DCO: 21.04.2023 r.;
- dla kohorty C1 OPT z DCO: 8.01.2024 r.

W dokumencie *EMA 2024* przedstawiono dodatkowo dane z datą odcięcia 16.10.2023 r.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kluczowych wyników dotyczących oceny skuteczności w badaniu *EPCORE NHL-1* z publikacji *Linton 2024*.

Punkt końcowy	Kohorta podstawowa	Kohorta C1 OPT
ORR wg IRC (CR lub PR) [%]	82,0	86,0
CR [%]	62,5	64,0
DOR, mediana [mies.]	21,4	b/d
DOCR, mediana [mies.]	n/o	b/d
TTR, mediana [mies.]	1,4	1,5
TTCR, mediana [mies.]	1,4	1,5
PFS wg IRC, mediana [mies.]	15,4	b/d
OS, mediana [mies.]	n/o	b/d
Negatywizacja MRD, [%]	67,0	63,6

Źródło: *EPCORE NHL-1 (Linton 2024)*

Powyższe wyniki wskazują, że stosowanie EPKO wiąże się z uzyskaniem szybkiej i trwałej odpowiedzi na leczenie, w populacji poddanej intensywnemu leczeniu wstępnemu, w tym u chorych z cechami choroby wysokiego ryzyka lub u chorych na kolejnych liniach leczenia.

Ocena bezpieczeństwa

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa zaprezentowano następujące dane dla EPKO dla kohorty podstawowej (DCO: 21.04.2023 r.) z badania *EPCORE NHL-1*:

- AE związane z leczeniem: 93,0%;
- AE związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 37,5%;
- SAE związane z leczeniem: 46,9%;
- AE: 98,4%;
- AE o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 93,0%;
- AE prowadzące do zgonu: 10,2%;
- SAE: 68,8%;

- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 18,8%.

Żaden zgon odnotowany w badaniu nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

EPKO charakteryzuje się przewidywalnym i łatwym w zarządzaniu profilem bezpieczeństwa, z niską częstością występowania ciężkiego zespołu uwalniania cytokin (ok.2%) i brakiem ICANS w stopniu ≥ 3 .

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

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

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Tepkinly®* i dokumencie *FDA 2024* dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin (CRS), zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) oraz ciężkich zakażeń. Dodatkowo w *ChPL Tepkinly®* zwrócono uwagę na występowanie zespołu rozpadu guza (TLS) oraz zaostrzenie objawów nowotworu, natomiast w dokumencie *FDA 2024* – na ryzyko wystąpienia cytopenii.

[REDACTED]

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

Stosunek korzyści do ryzyka dla epkorytamabu w dokumencie EMA 2024 oceniano jako **pozytywny**.

WNIOSKI

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w co najmniej 3. linii leczenia. Rokowania chorych z nawracającym/opornym na leczenie FL są niekorzystne.

Większość dostępnych opcji terapii 3. linii wymaga infuzji dożyłnej charakteryzującej się długim czasem podawania leku, co może stanowić znaczne obciążenie dla chorych. Konieczność częstych i długich wizyt w szpitalu związanych z podaniem leku może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych i stanowi znaczące obciążenie dla wykorzystania zasobów w systemie ochrony zdrowia.

Nowe opcje terapeutyczne, mające na celu odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych, w rozpatrywanej populacji chorych obejmują m.in. terapie CAR-T oraz przeciwciała bispecyficzne. Stosowanie CAR-T jest ograniczone ze względu na:

- ściśle zdefiniowane kryteria kwalifikacji, które określają m.in. stan sprawności, funkcjonowanie narządów (w tym wątroby, nerek);
- ograniczone możliwości produkcyjne;
- progresję choroby w czasie oczekiwania na dostępność leku, która może wykluczać chorych z leczenia;
- nadal relatywnie niewielką liczbę ośrodków w Polsce, w których podawana jest terapia CAR-T.

W świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do opcji terapeutycznej, która byłaby skuteczna, wygodna i dobrze tolerowana przez chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w leczeniu ≥ 3 linii, oraz, co bardzo istotne, możliwa do zastosowania w krótkim czasie po ustaleniu planu leczenia ze względu na brak konieczności oczekiwania na przygotowanie leku, jak ma to miejsce w przypadku CAR-T.

W badaniu *EPCORE NHL-1* wykazano skuteczność monoterapii EPKO w leczeniu populacji docelowej. Stosowanie EPKO związane było z wystąpieniem szybkiej i trwałej odpowiedzi na leczenie, co jest korzystne w rozpatrywanej populacji chorych, która jest szczególnie obciążona. Terapia EPKO ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, a ewentualne działania niepożądane są łatwe do opanowania. Przedstawione wyniki wskazują, że EPKO jest ważną opcją terapeutyczną w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.

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

1. Cel analizy

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

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
-

-
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny dla epkorytamabu

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa epkorytamabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁰ (ADRRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

¹⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Badanie jednoramienne dla epkorytamabu oceniano za pomocą skali IHE [IHE 2016].

W załączniku 14.11 przedstawiono jej wzór.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. Strategia wyszukiwania dla epkorytamabu

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (epkorytamab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Nie uwzględniono również zapytań dotyczących populacji by zwiększyć czułość wyszukiwania¹¹

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

¹¹ Zgodnie z kryteriami PICOS do analizy włączane będą mogły być także badania dla szerszej populacji chorych np. dla chorych na iNHL (indolentne chłoniaki nieziarnicze) pod warunkiem, że w publikacji przedstawione będą dane wyodrębnione dla chorych z populacji docelowej.

Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.7.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia								
Podetap I – bazy główne										
Populacja	<u>Dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.</u> Zgodnie z <i>ChPL Tepkinly®</i> populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) FL. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego</i>. Komentarz: w przypadku braku opublikowanych badań dla populacji docelowej, do analizy włączane będą mogły być także badania dla szerszej populacji chorych, np. dla chorych na iNHL (indolentne chłoniaki nieziarnicze) pod warunkiem, że w publikacji przedstawione będą dane wyodrębnione dla chorych z populacji docelowej.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja azjatycka, chorzy uprzednio nieleczeni lub chorzy po mniej niż dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej, chorzy pediatryczni, badania wyłącznie dla chorych z innym podtypem chłoniaka np. DLBCL								
Interwencja	Epkorytamab stosowany <u>w monoterapii</u> zgodnie z <i>ChPL Tepkinly®</i>. Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest do stosowania we wstrzyknięciu podskórnym. Należy go podawać zgodnie z poniższym schematem zwiększania dawki w cyklach 28-dniowych: <table><tr><th>Schemat dawkowania</th><th>Cykl leczenia</th><th>Dzień</th><th>Dawka epkorytamabu¹²</th></tr><tr><td>Co tydzień</td><td>1</td><td>1</td><td>0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)</td></tr></table>	Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu ¹²	Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)	Inna niż wymieniona.
Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu ¹²							
Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)							

¹² 0,16 mg to dawka początkowa, 0,8 mg jest dawką pośrednią, 3 mg jest drugą dawką pośrednią, a 48 mg to pełna dawka

Kryterium	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia
			8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)	
			15	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)	
			22	48 mg (pierwsza pełna dawka)	
	Co tydzień	2-3	1, 8, 15, 22	48 mg	
	Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg	
	Co 4 tyg.	≥10	1	48 mg	
Komparatory	W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto: • mosunetuzumab w monoterapii; • obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; • chemioimmunoterapię: ○ lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem; ○ bendamustyna; ○ RTX + bendamustyna; ○ chemioterapia ratunkowa R-ICE + autoSCT; ○ schematy R-CVP / R-CHOP / R-ICE / BGD / R-ESHAP / R-Gemox. Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> .				Niezgodne z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy				n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • odpowiedź na leczenie (np. ogólna, całkowita, częściowa, czas trwania odpowiedzi); • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • jakość życia związana z chorobą; • profil bezpieczeństwa.				Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).				Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy typu „pooled”
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).				
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).				
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹³).				
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.				

¹³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje pełnotekstowe lub materiały konferencyjne Komentarz: Materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badań włączonych do analizy lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 254 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 19 publikacji;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 46 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono **10 publikacji**, w tym:

- 2 publikacje do badania pierwotnego *EPCORE NHL-1* dla epkorytamabu: *Linton 2024* oraz dokument *EMA 2024*;

[Redacted text block]

- 5 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: *EMA 2024*, *ChPL Tepkinly®*, *FDA 2024*, *ADRReports 2025* i *WHO UMC 2025*.

[Redacted text block]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁵ [PRISMA 2020] (Rysunek 1).

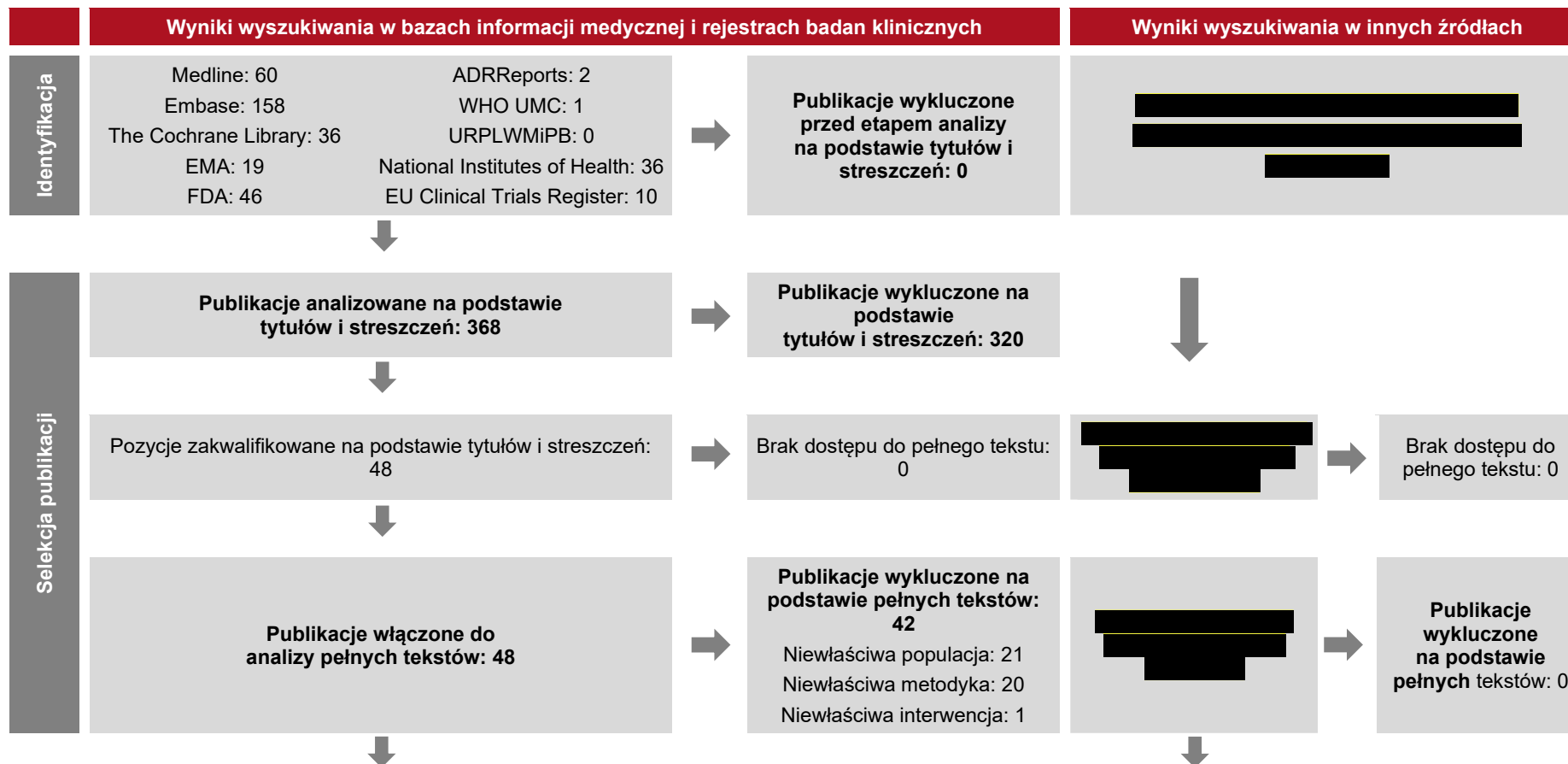
Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 17.3.1.

¹⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego dla epkorytamabu



	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej i rejestrach badań klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	Publikacje włączone do analizy: 10*¹⁶ Badania pierwotne dla epkorytamabu: <i>Linton 2024, EMA 2024</i> Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka: <i>EMA 2024, ChPL Tepkinly®, FDA 2024, ADRReports 2025, WHO UMC 2025</i> 	

*dokument *EMA 2024* uwzględniono zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, jak i ocenie stosunku korzyści do ryzyka

3.6.1. Opracowania wtórne

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

3.6.2. Badanie pierwotne dla epkorytamabu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie pierwotne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe dla populacji wnioskowanej – **EPCORE NHL-1**, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii epkorytamabem.

Badanie to obejmuje część dotyczącą zwiększania dawki, część rozszerzenia i część dotyczącą trzypoziomowej optymalizacji dawkowania. Część rozszerzenia dawki objęła kohortę z nawrotowym/opornym agresywnym chłoniakiem nie-Hodgkina (aNHL), kohortę z nawrotowym/opornym agresywnym indolentnym chłoniakiem nie-Hodgkina (iNHL) oraz kohortę z nawrotowym/opornym agresywnym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL). Kohorta iNHL obejmowała chorych z nawrotowym/opornym agresywnym chłoniakiem grudkowym.

Do analizy włączono publikację *Linton 2024*, w której przedstawiono dane dla chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego z fazy 2 badania EPCORE NHL-1. Celem tego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa epkorytamabu w monoterapii, w ≥ 3 . linii leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.

Do badania włączono chorych, u których występował nowotwór z dojrzałych komórek B CD20+ zgodnie z klasyfikacją *WHO 2016* lub klasyfikacją *WHO 2008*, udokumentowany na podstawie reprezentatywnego raportu patologicznego z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem grudkowym FL 1-3A w momencie wstępnego rozpoznania, bez klinicznych lub patologicznych dowodów transformacji. U chorych włączonych do badania wystąpił nawrót choroby lub oporność na ostatnią linię leczenia i byli oni wcześniej leczeni co najmniej 2 liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym co najmniej 1 terapią zawierającą przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid.

W ramach publikacji *Linton 2024* przedstawiono dane dla kohorty podstawowej i kohorty C1 OPT. W ramach kohorty podstawowej analizowano w badaniu dane dla 128 chorych, którzy otrzymywali epkorytamab podskórnie (s.c.) w cyklach co 4 tygodnie. Leczenie kontynuowano w badaniu do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana liczby wdrożonych cykli wynosiła 8.

W kohorcie podstawowej monoterapię epkorytamabem stosowano w dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki:

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

W kohorcie optymalizacji cyklu 1 (C1 OPT), jako środek profilaktyczny zespołu uwalniania cytokin w cyklu 1. oceniana była druga pośrednia dawka wynosząca 3 mg w dniu 15. Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa chorych z kohorty C1 OPT były zgodne z danymi dla chorych włączonych do kohorty podstawowej.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę badania *EPCORE NHL-1*. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku 14.10.1.

Tabela 2.
Charakterystyka badania włączonego do analizy dla epkorytamabu

Badanie	Typ badania	Ocena	Data odcięcia Mediana OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana
EPCORE NHL-1¹⁷	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wielokohortowe, otwarte, fazy I/II, wieloośrodkowe, międzynarodowe	Skala IHE: 17,5/19 pkt ¹⁸	DCO: 21.04.2023 Kohorta: podstawowa OBS: 17,4 miesiąca (IQR 9,1; 20,9) DCO: 8.01.2024 r. Kohorta: C1 OPT OBS: 5,7 miesiąca (IQR 2,9; 7,2) ¹⁹	Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na poprzednią linię terapii chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie poprzednie linie systemowej terapii przeciwnowotworowej (w tym co najmniej jedną terapią zawierającą przeciwciało monoklonalne anti- CD20 i środek alkilujący lub lenalidomid)	Kohorta podstawowa: N=128 Kohorta C1 OPT: N=86	EPKO podawany podskórnie w cyklach 28- dniowych: co tydzień w cyklach 1.–3., co dwa tygodnie w cyklach 4.–9. i następnie co 4 tygodnie w cyklu 10. i kolejnych, <u>do czasu</u> <u>wystąpienia progresji choroby lub</u> <u>nieakceptowalnej toksyczności</u> . Aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie zespołu uwalniania cytokin, <u>w kohorcie podstawowej</u> cykl 1. składał się ze schematu dawkowania obejmującego dawkę początkową 0,16 mg w dniu 1., dawkę pośrednią 0,80 mg w dniu 8. i kolejne pełne dawki 48 mg. W <u>kohorcie optymalizacji cyklu 1 (C1</u> <u>OPT)</u> oceniano wpływ trzypoziomowego schematu zwiększania dawki (dodanie pośredniej dawka EPKO 3 mg w dniu. 15) oraz profilaktyki deksametazonem w dawce 15 mg na dalszą redukcję ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. (pozostała część schematu dawkowania była identyczna jak w kohorcie podstawowej).

¹⁷ W niniejszym raporcie zaprezentowano wyłącznie wyniki z fazy II badania *EPCORE NHL-1* dla chorych z chłoniakiem grudkowym dla podstawowej kohorty chorych (ang. *pivotal cohort*) oraz dla kohorty C1 OPT (ang. *cycle 1 optimisation cohort*).

¹⁸ w związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, PFS, OS oraz profil bezpieczeństwa) niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przed zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstąpiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniu badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 19 punktów

¹⁹ W dokumencie *EMA 2024* przedstawiono dodatkowo dane z data odcięcia 16 października 2023 r.

Badanie	Typ badania	Ocena	Data odcięcia Mediana OBS [mies.]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana
						W <u>kohorcie podstawowej</u> profilaktyka obejmowała dożylny lub doustny prednizolon w dawce 100 mg (lub równoważny produkt leczniczy, podawany dożylnie lub doustnie) podawany na 30 minut do 2 godzin przed każdą dawką EPKO, a następnie 3 kolejne dni codziennego podawania dożylnego prednizolonu (lub leczenia równoważnego, w tym doustnego). W <u>kohorcie optymalizacji cyklu 1</u> (C1 OPT) profilaktyka zespołu uwalniania cytokin obejmowała odpowiednie nawodnienie (w tym 500 ml dożylnego roztworu izotonicznego i zwiększone spożycie płynów) oraz deksametazon w dawce 15 mg (podawany na 30 minut do 2 godzin przed każdą dawką EPKO, a następnie 3 kolejne dni codziennego leczenia).

3.6.2.1. Punkty końcowe w badaniu dla epkorytamabu

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 14.10.1. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 5.1.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były niezależnie analizowane:

- ORR, zdefiniowany jako odsetek osób, które osiągnęły najlepszą ogólną odpowiedź (BOR) w postaci częściowej odpowiedzi (PR) lub całkowitej odpowiedzi (CR) oceniany przez komitet niezależny (IRC) zgodnie z kryteriami Lugano – dla kohorty podstawowej;
- odsetek chorych z zespołem uwalniania cytokin stopnia 2. lub wyższego oraz z zespołem uwalniania cytokin o dowolnym stopniu nasilenia – dla kohorty C1 OPT.

Chorzy, którzy osiągnęli PR lub CR po ocenie progresji choroby (Lugano lub LYRIC), były uważani za osoby odpowiadające na leczenie. Kryteria Lugano ze skanami PET są uważane za obiektywną miarę obciążenia guzem i odpowiedni punkt końcowy w badaniach jednoramiennych, jeśli są wspierane przez ocenę czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), który jest uwzględniony jako drugorzędowy punkt końcowy w badaniu [EMA 2024].

W analizie zastosowano dwie definicje DOR, przy czym podstawowa definicja DOR uwzględniała późniejszą terapię przeciwcłoniakową i ocenzurowała DOR podczas ostatniej odpowiedniej oceny guza w dniu lub przed datą późniejszej terapii przeciwcłoniakowej, podczas gdy drugorzędowa definicja DOR nie uwzględniała późniejszej terapii przeciwcłoniakowej [EMA 2024].

Inne kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia obejmowały m.in. CR, DOCR, PFS, TTR, TTCR, OS, TTNT i wskaźnik negatywności MRD.

Analiza wrażliwości – COVID-19

Analizy wrażliwości przeprowadzono przy użyciu rygorystycznych kryteriów z oceną i orzecznictwem przeszkolonych lekarzy w celu oceny wpływu globalnej pandemii COVID-19 na badanie kliniczne. Cenzurowane zgony wynikały z klinicznie zgodnej choroby

w prawdopodobnym lub potwierdzonym przypadku COVID-19 i zostały zidentyfikowane przy użyciu następujących kryteriów:

1. każdy zgon w ramach standaryzowanego zapytania MedDRA dotyczącego COVID-19;
2. każdy zgon związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w obrębie klas układów narządów: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń serca, u chorych z potwierdzonym wcześniejszym leczeniem lub trwającym COVID-19;
3. każdy zgon z powodu „innego”, przy czym COVID-19 jest wymieniony w tekście swobodnym jako przyczyna zgonu [Linton 2024].

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

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badania *EPCORE NHL-1*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź na leczenie	<i>EPCORE NHL-1</i>	<u>Pierwszorzędowym punktem końcowym</u> dla podstawowej kohorty był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) określony według kryteriów <i>Lugano 2014</i> zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC). Ogólny odsetek odpowiedzi zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli jako najlepszą odpowiedź całkowitą odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR) w dowolnym momencie badania. Odpowiedź CR według kryteriów <i>Lugano 2014</i> zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> dla podstawowej kohorty. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie określony na podstawie kryteriów odpowiedzi chłoniaka na terapię immunomodulującą (LYRIC) zgodnie z oceną IRC stanowił <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole dla kohorty podstawowej [EMA 2024]. <u>Drugorzędowe punkty końcowe dla kohorty optymalizacji w cyklu 1.</u> obejmowały ogólny i całkowity odsetek odpowiedzi ocenionej przez badacza. Radiograficzną ocenę choroby przeprowadzono na podstawie badania PET z użyciem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy i tomografii komputerowej (TK) wykonanych w tygodniach 6., 12., 18., 24., 36. i 48., a następnie co 24 tygodnie.	Im wyższa wartość parametru ORR, CR, PR, tym skuteczniejsze leczenie.	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy, do którego zalet zalicza się możliwość oceny w badaniach bez grupy kontrolnej, a także brak wymagań dużej liczebności chorych biorącej udział w badaniu (w porównaniu do OS). Jest ponadto bezpośrednią miarą aktywności przeciwnowotworowej leku, którą można ocenić w badaniach jednoramiennych u chorych z opornymi na leczenie nowotworami w przypadku braku dostępnych opcji terapeutycznych. Stabilna choroba nie powinna być składową ORR [Delgado 2021, FDA 2018]. Całkowity odsetek odpowiedzi pozostaje powszechnym surogatowym klinicznym punktem końcowym dla leków przeciwnowotworowych, których dopuszczenie do obrotu jest rozważane w trybie przyspieszonym [Delgado 2021 AoMS 2017, Kilickap 2018].
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	<i>EPCORE NHL-1</i>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie według kryteriów <i>Lugano 2014</i> zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC)	Im krótszy czas do uzyskania odpowiedzi,	TTR jest powszechnym drugorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności we wczesnych fazach badań

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> dla podstawowej kohorty. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie określony na podstawie kryteriów LYRIC zgodnie z oceną IRC stanowił w badaniu <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole dla kohorty podstawowej [EMA 2024]. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie definiuje się jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do pierwszego udokumentowania ORR (PR lub CR) [EMA 2024].	tym skuteczniejsze leczenie.	klinicznych w onkologii, gdy ORR jest pierwszorzędnym punktem końcowym [Weber 2022].
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	EPCORE NHL-1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie według kryteriów <i>Lugano 2014</i> zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> dla podstawowej kohorty. Czas trwania odpowiedzi na leczenie określony na podstawie kryteriów LYRIC zgodnie z oceną IRC stanowił w badaniu <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole dla kohorty podstawowej [EMA 2024]. Czas trwania odpowiedzi oceniony przez badacza stanowił <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole w kohorcie C1 OPT. Czas trwania odpowiedzi definiuje się jako czas od pierwszego udokumentowania odpowiedzi (CR lub PR) do daty progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Datę progresji definiuje się jako najwcześniejszą datę udokumentowanej progresji, po której nie ma już oceny PR lub CR. (Podstawowa) definicja DOR, która została użyta do głównej analizy, uwzględniała późniejszą terapię przeciwcłoniakową i cenzuruje DOR przy ostatniej odpowiedniej ocenie guza w dniu lub przed datą późniejszej terapii przeciwcłoniakowej. Drugorzędna definicja DOR	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. FDA wskazuje na znaczenie tego punktu końcowego w kontekście oceny korzyści klinicznych w terapiach onkologicznych, szczególnie gdy dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne [FDA 2018]. Czas trwania odpowiedzi jest powszechnym drugorzędnym punktem końcowym skuteczności we wczesnych fazach badań klinicznych w onkologii, gdy ORR jest pierwszorzędnym punktem końcowym [Weber 2022].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DOCR)		nie uwzględniała późniejszej terapii przeciwcłoniakowej [EMA 2024]. Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie według kryteriów <i>Lugano 2014</i> zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) stanowił drugorzędowy punkt końcowy dla podstawowej kohorty. Czas trwania całkowitej odpowiedzi określony na podstawie kryteriów LYRIC zgodnie z oceną IRC stanowił w badaniu <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole dla kohorty podstawowej [EMA 2024]. Czas trwania całkowitej odpowiedzi oceniony przez badacza stanowił dodatkowy <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole w kohorcie C1 OPT. Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie definiuje się jako czas od pierwszego udokumentowania CR do daty progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	EPCORE NHL-1	Przeżycie wolne od progresji choroby według kryteriów <i>Lugano 2014</i> zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) stanowiło <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> dla podstawowej kohorty. Przeżycie wolne od progresji określone na podstawie kryteriów LYRIC zgodnie z oceną IRC stanowiło dodatkowy <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole dla kohorty podstawowej [EMA 2024] Przeżycie wolne od progresji według oceny badacza stanowiło <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole w kohorcie C1 OPT Przeżycie wolne od progresji choroby definiuje się jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	Przeżycie wolne od progresji choroby stanowi surogatowy punkt końcowy dla oceny korzyści klinicznych. Ocena PFS obejmuje wystąpienie zgonów, a zatem może być skorelowana z przeżyciem całkowitym [FDA 2018]. Przeżycie wolne od progresji choroby jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym, wymaganym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiuk 2014]. Zaletą PFS jest również obiektywna ocena, na którą nie mają wpływu kolejne lub inne terapie oraz szybki czas

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej [EMA 2024].		uzyskania danych w porównaniu z OS. W przypadku gdy OS nie pozwala na ocenę krótkoterminowych, przyrostowych zmian, dla PFS jest to możliwe [Delgado 2021].
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)	EPCORE NHL-1	Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej stanowił <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> dla podstawowej kohorty. Czas do następnej terapii przeciwichłoniakowej stanowił <u>dotychczasowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole w kohorcie C1 OPT. Jest on definiowany jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do pierwszego zarejestrowanego podania kolejnej terapii przeciwichłoniakowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	Im dłuższy czas TTNT tym wyższa skuteczność leczenia.	Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej stanowi czas od rozpoczęcia leczenia do rozpoczęcia kolejnej linii terapii. W przypadku nieuleczalnych chorób o niskim stopniu zaawansowania TTNT jest istotnym punktem końcowym szczególnie dla chorych, którzy będą wymagać wielu interwencji terapeutycznych w celu wydłużenia przeżycia [Delgado 2021].
Negatywny wynik mierzalnej choroby resztkowej (MRD)	EPCORE NHL-1	Wskaźnik negatywnego wyniku MRD w dniu odcięcia danych oceniano jako <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w przypadku podstawowej kohorty [EMA 2024]. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> dla kohorty optymalizacji w cyklu 1. również obejmowały wskaźnik negatywnego MRD w dniu odcięcia danych. Analizę przełomową (ang. <i>landmark</i>) przeprowadzono w cyklu 3., w 1. dniu dla wszystkich chorych z mierzalną wartością MRD jako analizę <i>post hoc</i> związaną z negatywnym wynikiem MRD. Wskaźnik negatywnego wyniku MRD oceniano na podstawie próbek komórek jednojądrzastych krwi obwodowej w określonych punktach czasowych przy użyciu testu sekwencjonowania nowej generacji clonoSEQ. Przesiewowe biopsje guza wykorzystano do identyfikacji możliwych do śledzenia klonów guza; próbki określono ilościowo	Im wyższa częstość negatywizacji MRD tym wyższa skuteczność leczenia.	Częstą przyczyną niepowodzenia leczenia jest choroba resztkowa. Świadczy ona o małej liczbie przetrwałych komórek nowotworowych, na które nie zadziałały leki w trakcie leczenia bądź remisji. Jednocześnie ilość komórek nowotworowych zwykle nie jest wystarczająca do wywołania objawów klinicznych choroby w danym momencie, lecz jest przyczyną jej nawrotu w przyszłości [Dejewska 2023]. Wykrywalna MRD jest silnie związana z krótkim PFS, niezależnie od schematu chemioterapii, zmiennych klinicznych, takich jak wskaźnik FLIPI i ECOG, oraz jakości odpowiedzi klinicznej [Pott 2023]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		jako wykryte klony guza na milion komórek jądrzastych (10^{-6}). Próbkę MRD pobierano podczas badań przesiewowych, w 1. dniu cykli 3., 5., 7., 10. i 13., a następnie co 6 miesięcy; próbki pobierano również w momencie potwierdzenia całkowitej odpowiedzi. Wskaźnik negatywności MRD (MRD-) jest definiowany jako odsetek chorych z co najmniej jedną próbką MRD-. Czas trwania MRD- jest definiowany jako liczba dni od pierwszej dokumentacji MRD- do daty zmiany statusu MRD (nie MRD-) [EMA 2024].		
Przeżycie całkowite (OS)	EPCORE NHL-1	Przeżycie całkowite stanowiło <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> w ramach oceny podstawowej kohorty. Przeżycie całkowite stanowiło <u>dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy</u> określony w protokole dla kohorty C1 OPT. Przeżycie całkowite definiowane jest jako czas od pierwszego dnia cyklu 1. do zgonu [EMA 2024].	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Przeżycie całkowite jest często określany jako złoty standard wśród punktów końcowych w badaniach klinicznych, dotyczących onkologii. OS jest punktem końcowym skoncentrowanym na chorym i cechuje go łatwość pomiaru, skończoność (ostatecznym punktem czasowym jest zgon), obiektywność oraz małe prawdopodobieństwo stronniczości badacza. Do wad OS należy zaliczyć potrzebę długotrwałej obserwacji, ograniczone zastosowanie w przypadku chorób o powolnym przebiegu i oczekiwanym długim czasie przeżycia. W takich przypadkach na OS może wpływać leczenie w kolejnych etapach, sekwencyjne stosowanie innych leków oraz leczenie krzyżowe, co utrudnia przypisanie punktu końcowego do określonej interwencji medycznej. Dodatkowo na OS mogą również wpływać zgony z przyczyn nienowotworowych (punkt końcowy jest definiowany często jako czas od randomizacji do zgonu

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				z jakiejkolwiek przyczyny) Mimo tego, OS pozostaje preferowanym punktem końcowym w onkologicznych badaniach klinicznych [Delgado 2021, AoMS 2018, Kilickap 2018].
Punkty końcowe zgłaszane przez chorych oceniane na podstawie kwestionariuszy (PRO)	EPCORE NHL-1	W badaniu jako eksploracyjne punkty końcowe oceniano zmiany w samopoczuciu i ogólnym stanie zdrowia oceniane odpowiednio za pomocą kwestionariuszy FACT-Lym i EQ-5D-3L oraz za pomocą wywiadu jakościowego [EMA 2024]. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą instrumentów FACT-Lym i EQ-5D-3L PRO w 1. dniu C1., C3., C5., C7. i C9. oraz na koniec badania. Ponadto 6 pytań z kwestionariusza FACT-Lym (P2 [ból ciała], BRM3 [gorączka], ES3 [nocne poty], GP1 [brak energii], BMT6 [łatwe męczenie się] i C2 [utrata masy ciała]) związanych było z kluczowymi objawami chłoniaka i oceniano je w 1. dniu C2., C4., C6., C8. i C10. oraz w każdym kolejnym cyklu aż do zakończenia leczenia [EMA 2024]. Jakość życia według kwestionariusza EQ-5D-5L została oceniona na 3 stopniowej skali (brak problemów, umiarkowane problemy, poważne problemy), obejmującej 5 zagadnień: mobilność, zwykłe czynności, samoopieka, ból/dyskomfort, lęk/depresja. Opisowy system EQ-5D-3L tworzy 5-cyfrowy profil stanu zdrowia, który reprezentuje poziom zgłaszanych problemów w każdym z pięciu wymiarów zdrowia, m.in. 11223. Stany zdrowia EQ-5D można następnie konwertować w jedną sumaryczną liczbę (wartość wskaźnika), która odzwierciedla, jak dobry lub zły jest stan zdrowia	EQ-5D-3L $\Delta >0$ oznacza poprawę EQ-VAS $\Delta >0$ oznacza poprawę	EQ-5D-3L MCID=0,08 EQ-VAS MCID=7 [Thieblemont 2022]
			FACT-Lym (LymS, TOI, FACT-G, FACT-Lym) $\Delta >0$ oznacza poprawę Poszczególne objawy wg LymS $\Delta <0$ oznacza poprawę	Za MCID uznano zmianę w stosunku do wartości wyjściowej zawierającą się w zakresie: • 2,9-5,4 dla wyniku wg FACT-LymS; • 5,5-11,0 dla wyniku wg wskaźnika TOI; • 3,0-7,0 dla całkowitego wyniku wg FACT-G; • 6,5-11,2 dla całkowitego wyniku wg FACT-Lym [Thieblemont 2022].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		chorego, w odniesieniu do ogólnej populacji kraju/regionu [Thieblemont 2022]. Narzędzie EQ-5D-3L zawiera również wizualną skalę analogową (EQ-VAS), w której oceniany jest ogólny stan zdrowia na pionowej skali w zakresie od 0 (najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) do 100 (najlepszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia) [Thieblemont 2022]. Zmiany objawów chłoniaka mierzone za pomocą kwestionariusza (FACT-Lym) oceniano jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy określony w protokole dla kohorty podstawowej. W ramach badania <i>EPCORE NHL-1</i> przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia chorych oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-Lym, który składał się z dwóch części: FACT-G oraz LymS. Formularz FACT-G obejmował 5 domen dotyczących jakości życia: stanu fizycznego, funkcjonowania socjalnego/rodzinnego, stanu emocjonalnego, stanu funkcjonalnego i chłoniaka. Formularz LymS zawierał pytania dotyczące objawów klinicznych związanych z chorobą (ból ciała, gorączka, nocne poty, brak energii, łatwe męczenie się, utraty masy ciała). Chorzy dokonywali oceny na podstawie 5-punktowej skali gdzie 0 oznaczało „wcale” a 4 oznaczało „bardzo”. Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym dotyczyły: • całkowitego wyniku będącego sumą punktów uzyskanych za część FACT-G oraz LymS; • wyników uzyskanych w podskalach FACT-G i LymS; • Trial Outcome Index (TOI) stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących objawów, stanu fizycznego oraz funkcjonowania [Thieblemont 2022]		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	EPCORE NHL-1	Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>): • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> w wersji 5.0. Zdarzenia niepożądane i wartości laboratoryjne oceniano jako <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> dla podstawowej kohorty oraz dla kohorty optymalizacji w cyklu 1. Wszystkie zdarzenia niepożądane zgłaszano i oceniano podczas każdej wizyty lub częściej, jeśli było to konieczne. Wszystkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane od pierwszej dawki EPKO do 60 dni po ostatniej dawce EPKO. Jeśli ciężkie zdarzenie niepożądane zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem, zgłoszenia mogły być dokonywane po upływie 60 dni od ostatniej dawki EPKO.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	EPCORE NHL-1	<u>W kohorcie optymalizacyjnej w cyklu 1.</u> pierwszorzędownymi punktami końcowymi były wskaźnik zespołu uwalniania cytokin stopnia 2. lub wyższego oraz wskaźnik zespołu uwalniania cytokin dowolnego stopnia od podania pierwszej dawki EPKO do 7 dni po podaniu drugiej dawki 48 mg EPKO. Zespół uwalniania cytokin i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego oceniano zgodnie z kryteriami amerykańskiego towarzystwa transplantacji i terapii komórkowej. Przeprowadzono w badaniu również analizy eksploracyjne w celu oceny poziomów krążącej interleukiny 6 (IL-6) po podaniu EPKO, gdyż mogą one być podwyższone w kontekście zespołu uwalniania cytokin. Inne oceniane cytokiny obejmowały interleukinę 10, interferon γ i czynnik martwicy nowotworu.		

Źródło: opracowanie własne

3.6.2.2. Analiza statystyczna i interpretacja wyników – badanie EPCORE NHL-1

Dla podstawowej kohorty zaplanowano docelową wielkość próby wynoszącą 128 chorych, aby zapewnić około 90% mocy do wykrycia ogólnego wskaźnika odpowiedzi większego niż 50% przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,05. W kohorcie C1 OPT, wielkość próby została zaplanowana na 80 chorych, aby zapewnić większą niż 80% moc do wykrycia rzeczywistego wskaźnika częstości zdarzeń zespołu uwalniania cytokin stopnia ≥ 2 ., wynoszącego co najmniej co najmniej 2%.

W każdej kohorcie analizy skuteczności opierały się na pełnym zestawie danych (FAS), a analizy bezpieczeństwa oparto na danych dla wszystkich włączonych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę EPKO.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. ogólnego wskaźnika odpowiedzi została oceniona przez niezależny komitet oceniający zgodnie z kryteriami z Lugano. Przedstawiono ogólny odsetek odpowiedzi i odpowiednie 95% CI. W kohorcie C1 OPT analizy skuteczności opierały się na ocenie badacza według kryteriów z Lugano. Analizy MRD opierały się na zestawie danych FAS dla chorych z co najmniej jednym wynikiem MRD w chwili rozpoczęcia badania lub wynikiem w czasie leczenia, o ile początkowy wynik MRD nie był ujemny.

Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” (np. czas trwania odpowiedzi, czas trwania całkowitej odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie) analizowano w zestawie danych FAS przy użyciu szacunków Kaplana-Meiera (mediana czasu i 95% CI). Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa podsumowano przy użyciu częstości i wartości procentowych.

Analizy wrażliwości dotyczące przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego przeprowadzono w oparciu o skorygowaną populację chorych z wyłączeniem chorych, u których podczas badania wystąpił zgon związany z COVID-19. Przyjęto konserwatywne podejście do identyfikacji takich chorych. Zgony wynikające z klinicznie zgodnej choroby u osoby z prawdopodobnym lub potwierdzonym COVID-19 były cenzurowane, chyba że

istniała wyraźna alternatywna przyczyna zgonu, której nie można było powiązać z COVID-19²⁰.

Wstępnie określone analizy podgrup dla odpowiedzi na leczenie zaplanowano dla podstawowej kohorty, w tym podgrup wyodrębnionych względem wieku, płci, liczby wcześniejszych linii leczenia, oporności na ostatnią poprzednią terapię, podwójnej oporności, progresji w ciągu 2 lat od pierwszej terapii i międzynarodowego wskaźnika prognostycznego chłoniaka grudkowego.

Analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4 lub nowszej.

²⁰ Analizy wrażliwości przeprowadzono przy użyciu rygorystycznych kryteriów z oceną przez przeszkolonych lekarzy w celu zbadania wpływu globalnej pandemii COVID-19 na badanie kliniczne. Ocenzone zgony związane z COVID-19 zidentyfikowane przy użyciu następujących kryteriów: 1. Każdy zgon w ramach standardowego zapytania MedDRA dotyczącego COVID-19; 2. Każdy zgon związany z TEAE w ramach klas narządów układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń serca u chorych z potwierdzonym wcześniejszym leczeniem lub trwającym zakażeniem COVID-19; 3. Każdy zgon z powodem opisanym jako „inny”, z zakażeniem COVID-19 określonym jako przyczyna zgonu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

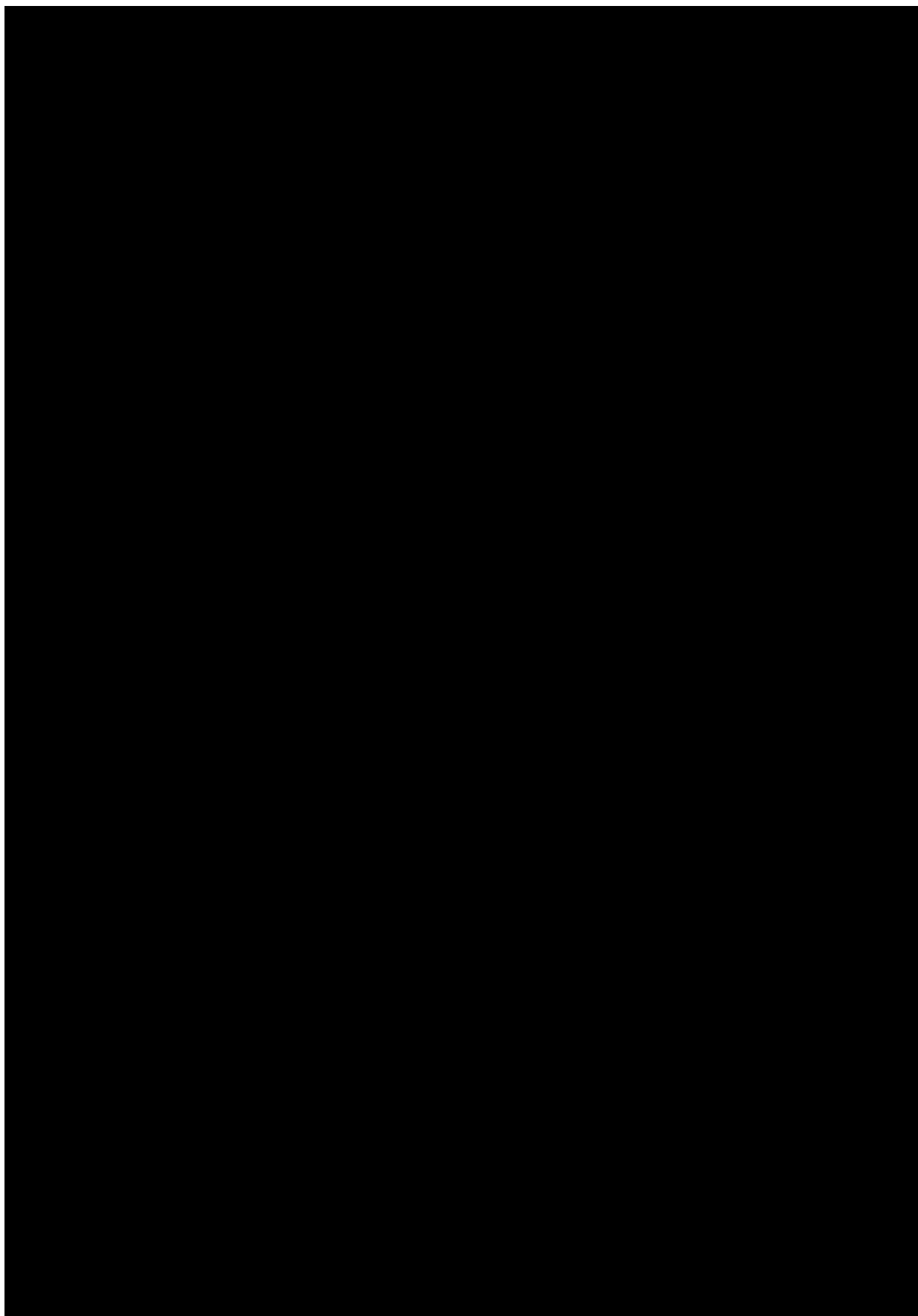
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

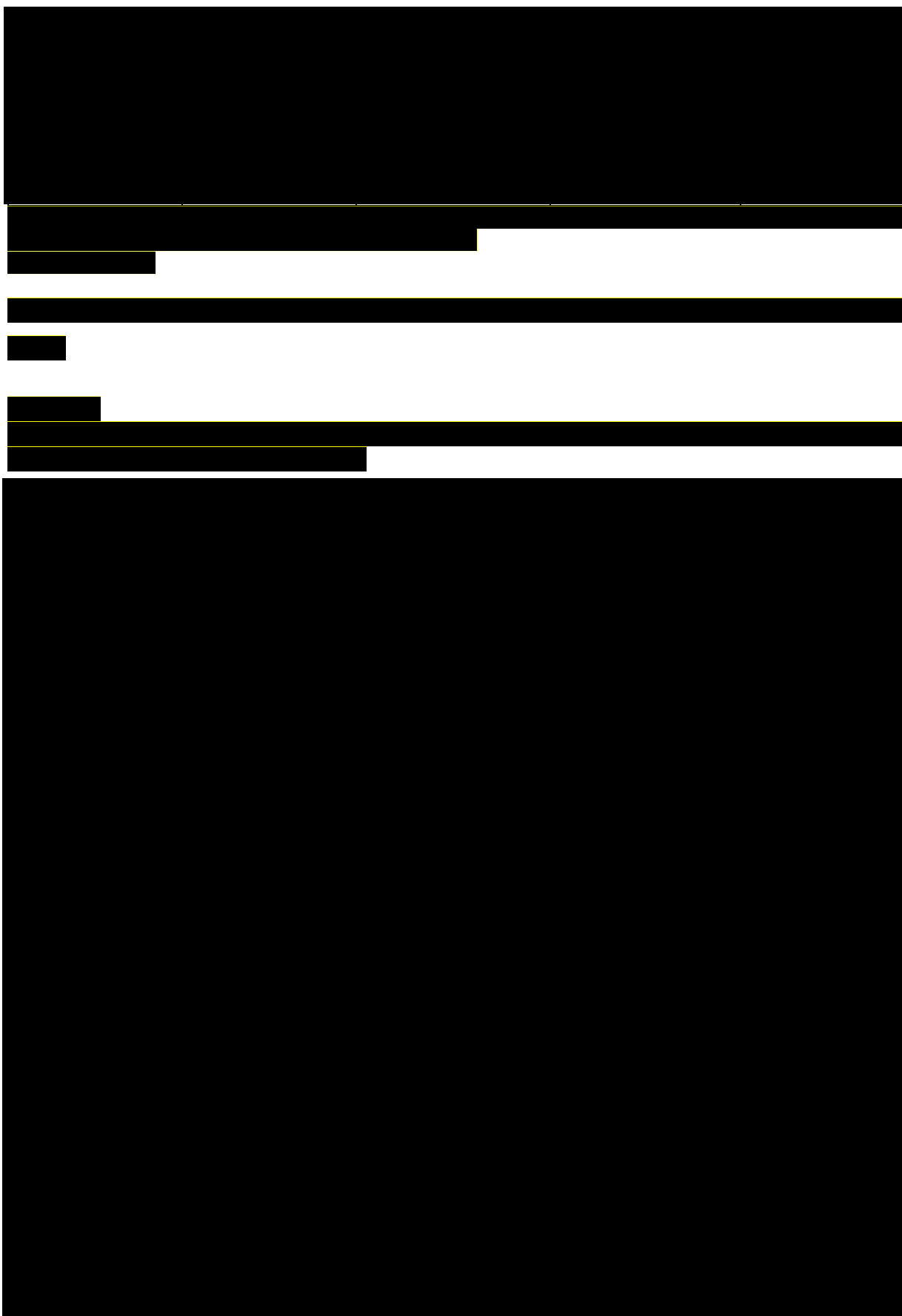
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[illegible]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

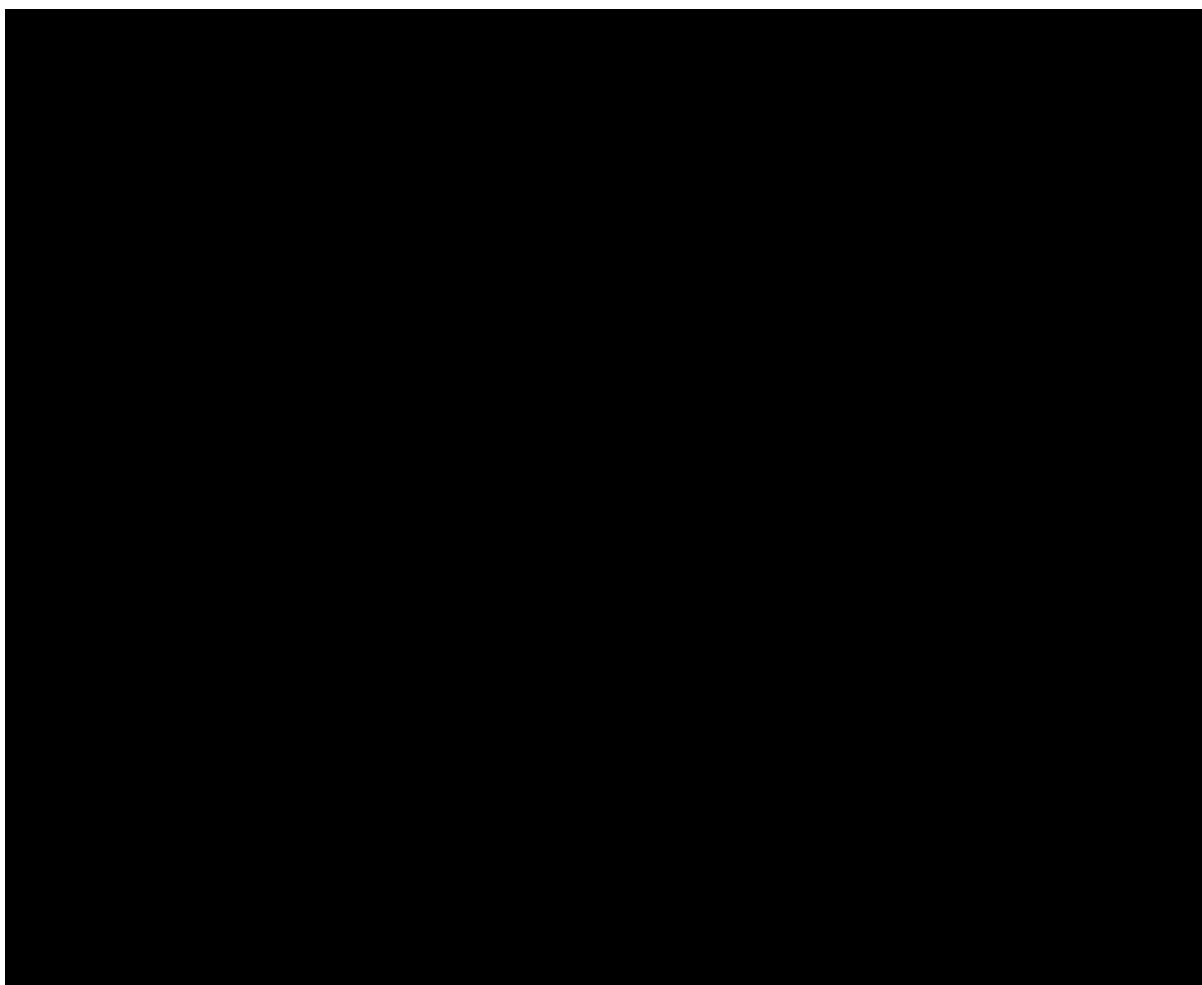
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

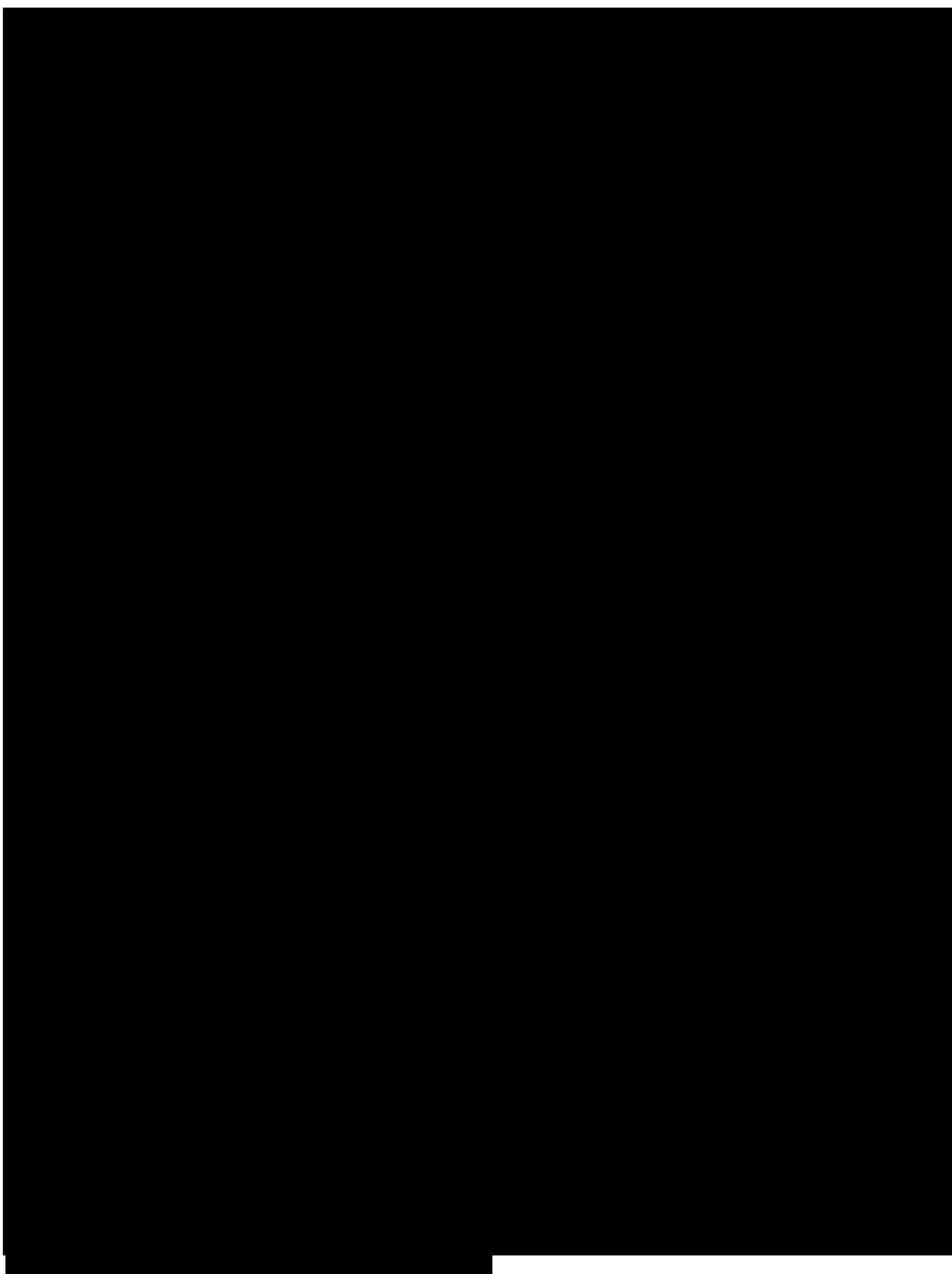
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

5. Ekstrakcja danych

5.1. EPCORE NHL-1

Ekstrakcja danych z badania *EPCORE NHL-1* została przeprowadzona przez 2 analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5. W analizie uwzględniono m.in. następujące **kluczowe punkty końcowe**:
 - odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie);
 - przeżycie wolne od progresji choroby (m.in. czas przeżycia wolnego od progresji choroby);
 - przeżycie całkowite (m.in. czas przeżycia całkowitego);
 - jakość życia;
 - profil bezpieczeństwa.
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.12);
- część wyników (np. analizy w podgrupach) zaprezentowano w Załączniku 14.1;
- w raporcie uwzględniono wyniki dla dwóch kohort – kohorty podstawowej i kohorty C1 OPT;

- w ramach oceny profilu bezpieczeństwa nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych występujących z zerową częstością oraz zdarzeń dla których wyniki nie były dostępne (N/A);
- w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie nie przedstawiono w analizie 95% CI dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie – przedstawiono jedynie częstość występowania odpowiedzi na leczenie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

Skuteczność epkorytamabu (EPKO) została oceniona na podstawie wyników z fazy 2, jednoramiennego badania *EPCORE NHL-1* (publikacja *Linton 2024*).

Uwzględniono także dodatkowe wyniki z tego badania przedstawione w dokumencie *EMA 2024*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (m.in. czas przeżycia wolnego od progresji choroby);
- przeżycie całkowite (m.in. czas przeżycia całkowitego);
- zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- negatywizacja MRD;
- jakość życia.

W ramach publikacji *Linton 2024* przedstawiono dane dla kohorty podstawowej i kohorty C1 OPT. Celem optymalizacji cyklu 1 było zmniejszenie częstości występowania i nasilenia zespołu uwalniania cytokin.

Na podstawie publikacji *Linton 2024* przedstawiono dane z datą odcięcia 21 kwietnia 2023 r. dla kohorty podstawowej i 8 stycznia 2024 r. dla kohorty C1 OPT. Mediana czasu obserwacji w okresie od 19 czerwca 2020 r. do 21 kwietnia 2023 r. wyniosła w kohorcie podstawowej 17,4 miesiąca (IQR 9,1; 20,9). Dla kohorty C1 OPT od 25 października 2022 r. do momentu odcięcia danych 8 stycznia 2024 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 5,7 miesiąca (IQR 2,9; 7,2).

Z dokumentu *EMA 2024* uwzględniono dodatkowe wyniki skuteczności przedstawione z datą odcięcia 21 kwietnia 2023 r.³⁰ dla kohorty podstawowej oraz wyniki skuteczności dla zaktualizowanej daty odcięcia danych (DCO: 16 października 2023 r.).

Dodatkowe wyniki dotyczące m.in. analizy w podgrupach przedstawiono w Załączniku 14.1.



6.1. Odpowiedź na leczenie

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

- ORR – wskaźnik ogólnej odpowiedzi;
- CR – odpowiedź całkowita;
- PR – odpowiedź częściowa;
- SDi – choroba stabilna;
- PD – progresja choroby.

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią (CR) lub częściową odpowiedzią (PR).

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi według kryteriów Lugano dla kohorty podstawowej stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź została oceniona przez niezależny komitet oceniający (IRC).

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

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

³⁰ mediana czasu trwania obserwacji chorych z DOR w kohorcie ekspansywnej wynosiła 14,8 miesiąca, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8,3 miesiąca, a mediana liczby cykli leczenia rozpoczętych przez jednego chorego wynosiła 8,0 cykli

6.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Dla kohorty podstawowej (DCO: 21.04.2023 r.) odsetek ORR wg IRC (CR lub PR) wyniósł 82,0%, przy czym 62,5% chorych osiągnęło jako najlepszą odpowiedź CR. W przypadku kohorty C1 OPT (DCO: 8.01.2024 r.) odsetek ORR wg IRC (CR lub PR) wyniósł 86,0%, w tym 64% chorych osiągnęło CR.

Na podstawie zaktualizowanego klinicznego DCO z dnia 16 października 2023 r. wskaźnik ORR oparty na ocenie IRC określonej według kryteriów Lugano wyniósł dla kohorty podstawowej 82,8%, przy czym 81 (63,3%) i 25 (19,5%) chorych osiągnęło odpowiednio jako najlepszą odpowiedź CR i PR. Wyniki ORR były ogólnie spójne między wstępnie zdefiniowanymi podgrupami. Jednakże liczbowo niższe wskaźniki ORR odnotowano u chorych, którzy otrzymali 4 lub więcej wcześniejszych linii terapii, chorych z relatywnie krótkim czasem od ostatniej terapii do pierwszej dawki EPKO, chorych opornych na ostatnią wcześniejszą terapię i chorych, którzy otrzymali wcześniej rytuksymab + lenalidomid. Szacowane wskaźniki ORR dla większości podgrup wynosiły co najmniej 63%, co jest klinicznie istotne dla chorych poddanych intensywnemu leczeniu wstępnemu³¹.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki. Z kolei wyniki analizy w podgrupach przedstawiono w Załączniku 14.2.2.

Tabela 15.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg IRC

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg IRC wg kryteriów Lugano					
<i>EPCORE NHL-1</i> (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	ORR (CR lub PR) [#]	Kohorta podstawowa	105 (82,0) ^{***}	128
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2024)	b/d DCO: 16 października 2023 r.			106 (82,8) [*]	

³¹ Jednakże zauważono, że również gorsze wskaźniki odpowiedzi zaobserwowano u chorych z krótszym czasem od ostatniej terapii anty-CD20 do pierwszej dawki EPKO oraz u chorych opornych na ostatnią wcześniejszą terapię zawierającą anty-CD20 (która mogła być we wcześniejszej linii niż ostatnia wcześniejsza terapia). Ponadto dane pokazujące poziomy ekspresji CD20 według kategorii najlepszej ogólnej odpowiedzi wskazują na potencjalnie gorsze wyniki u chorych z niską ekspresją CD20. Dodano ostrzeżenie w ChPL dotyczące braku informacji na temat skuteczności u chorych z niską ekspresją CD20, podobne do tego, które uwzględniono w przypadku wskazania DLBCL [EMA 2024]

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy		Populacja	EPKO		
					n (%)	N	
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	CR			80 (62,5)^	128	
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	b/d DCO: 16 października 2023 r.				81 (63,3)*		
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	PR			25 (19,5)*	128	
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	b/d DCO: 16 października 2023 r.						
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Najlepsza ogólna odpowiedź	CR				80 (62,5)
			PR				25 (19,5)
			SDi				5 (3,9)
			PD		13 (10,2)		
			N/O		5 (3,9)		
	b/d DCO: 16 października 2023 r.		CR		81 (63,3)		128
			PR	25 (19,5)			
			SDi	5 (3,9)			
			PD	13 (10,2)			
			N/O	4 (3,1)			
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	ORR (CR lub PR)		Kohorta C1 OPT	74 (86,0)^	86	
		CR			55 (64,0)^	86	
Inne rodzaje odpowiedzi na leczenie wg IRC							
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	IR -LYRIC***		Kohorta podstawowa	6 (4,7)	128	
		Całkowita odpowiedź metaboliczna			2 (1,6)^^		
		ORR		mFAS^^^	83 (83,0)	100	
Odpowiedź na leczenie wg IRC wg kryteriów LYRIC							
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	ORR		Kohorta podstawowa	105 (82,0)	128	
		CR (najlepsza odpowiedź)			80 (62,5)		
		PR			25 (19,5)*		

[^]wg kryteriów Lugano

^{*}obejmuje chorych z początkową progresją choroby według kryteriów z Lugano lub niejednoznaczną odpowiedzią według kryteriów LYRIC, u których później wystąpiła PR/CR

[#]spośród 49 chorych reagujących na leczenie w cyklu 10. i późniejszym, 45 (92%) chorych utrzymało odpowiedź przy podawaniu EPKO co 4 tygodnie w momencie odcięcia danych

^{**}spośród 6 chorych, u których wcześniej stosowano leczenie komórkami CAR T, u 4 wystąpiła odpowiedź, w tym u 3 całkowita odpowiedź

*** u 6 chorych wystąpiła jedna nieokreślona odpowiedź (IR -LYRIC) według IRC, a następnie PR lub CR (według kryteriów Lugano) w kolejnych punktach czasowych, zgodnie z oceną IRC. Osoby te zostały uwzględnione w analizie pierwotnej, jak również w analizie drugorzędnych punktów końcowych opartych na IRC, takich jak wskaźnik CR, DOR, DOCR, TTR, TTCR i PFS. Wszystkich 6 chorych wykazało trwałe odpowiedzi po IR, a 4 osoby z ocenianym/dostępnym MRD miały MRD- w osoczu przed odpowiedzią według kryteriów Lugano

^^u 2 chorych z FL uzyskano trwałą całkowitą odpowiedź metaboliczną (CMR) według IRC, z PR jako najlepszą odpowiedzią. U obu chorych stwierdzono zajęcie szpiku kostnego za pomocą miejscowego aspiratu szpiku kostnego i/lub biopsji podczas badania przesiewowego; jednak w momencie CMR nie wykonano potwierdzającego aspiratu szpiku kostnego ani biopsji

^^^mFAS definiowano jako pierwsze 100 kolejno leczonych osób z FL; najlepsze odpowiedzi jako CR i PR osiągnęło odpowiednio 62 (62,0%) i 21 (21,0%) chorych

Występowanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Lugano w ocenie badacza analizowano jako drugorzędowy punkt końcowy.

W kohorcie podstawowej wskaźnik ORR wyniósł 82,8%, przy czym najlepszą odpowiedź CR i PR osiągnęło 84 (65,6%) i 22 (17,2%) chorych. Wyniki te były spójne z odpowiedzią ocenianą według IRC.

Wskaźnik ORR oparty na ocenie badacza według kryteriów Lugano u chorych z kohorty optymalizacji (N=86) dla DCO: 8 stycznia 2024 r. wyniósł 86,0%, a wskaźnik CR wyniósł 64,0%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg oceny badacza

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				n (%)	N
Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza wg kryteriów Lugano					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	ORR (CR lub PR)	Kohorta podstawowa	106 (82,8)	128
		CR		84 (65,6)	
		PR		22 (17,2)	
		ORR (CR lub PR)	mFAS	83 (83,0)	100
		CR		66 (66,0)	
		PR		17 (17,0)	
	b/d DCO: 16 października 2023 r.	ORR (CR lub PR)	Kohorta podstawowa	106 (82,8)	128
		CR		84 (65,6)	
		PR		22 (17,2)	
	b/d DCO: 8 stycznia 2024 r.	ORR	Kohorta C1 OPT	74 (86,0)	86
		CR		55 (64,0)	

6.1.2. Czas trwania odpowiedzi

Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla osób z FL oceniano w badaniu na podstawie definicji pierwotnej (uwzględniającej późniejszą terapię przeciwcłoniakową i cenzurującą DOR przy ostatniej odpowiedniej ocenie guza w dniu lub przed datą późniejszej terapii przeciwcłoniakowej) i definicji wtórnej (nieuwzględniającej późniejszej terapii przeciwcłoniakowej) [EMA 2024].

Wśród chorych z FL, którzy osiągnęli PR lub CR (N=105), mediana czasu obserwacji dla analizy DOR wynosiła 14,8 miesiąca. Jak wskazano w dokumencie *EMA 2024*, w momencie odcięcia danych zgodnie z definicją pierwotną mediana DOR nie została osiągnięta (95% CI: 13,7; n/o).

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2024*, DOR w określonych wcześniej podgrupach osób z FL był zgodny z wynikami DOR dla ogólnej populacji chorych z FL. Wśród chorych na FL wskaźnik DOOR dla większości podgrup, w tym osób z cechami choroby wysokiego ryzyka, był podobny do obserwowanego dla całej populacji.

Dla definicji wtórnej, tj. bez cenzurowania dla nowej terapii przeciwnowotworowej, w kohorcie podstawowej mediana czasu trwania odpowiedzi ogólnej (DOR) wyniosła 21,4 miesiąca. U chorych z FL, u których wystąpiła CR po leczeniu EPKO, mediana DOOR nie została osiągnięta po medianie obserwacji DOOR wynoszącej 14,8 miesiąca.

Zaktualizowany DOR, dla DCO z 16 października 2023 r. dla chorych z FL w oparciu o definicję pierwotną (uwzględniającą późniejszą terapię przeciwcłoniakową i cenzurującą DOR przy ostatniej odpowiedniej ocenie guza w dniu lub przed datą późniejszej terapii przeciwcłoniakowej) i definicję wtórną (nieuwzględniającą późniejszej terapii przeciwcłoniakowej) wyniósł odpowiednio: 23,6 miesiąca (95% CI: 13,8; n/o) i 21,4 miesiąca (95% CI: 13,7; n/o). Mediana DOOR oparta na ocenie IRC nie została osiągnięta dla DCO: 16 października 2023 r.

Wśród chorych w kohorcie optymalizacji dawki, którzy osiągnęli PR lub CR (N = 74), mediana obserwacji DOR wynosiła 2,8 miesiąca. Mediana DOR oparta na ocenie badacza według pierwotnej definicji nie została osiągnięta (95% CI: n/o; n/o;). Wyniki DOR według definicji wtórnej były zgodne z wynikami definicji pierwotnej.

U chorych z populacji FAS ze zgłoszoną CR mediana DOCR nie została osiągnięta (95% CI: 21,4; n/o) po medianie obserwacji DOCR wynoszącej 14,8 miesiący (zakres: 9,9; 15,1).

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki można stwierdzić, że leczenie epkorytamabem wiąże się z uzyskaniem trwałej odpowiedzi na leczenie, a uzyskane wyniki DOR są uważane za klinicznie istotne.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO		
				Mediana (95% CI)	N	
Czas trwania odpowiedzi wg IRC zgodnie z kryteriami Lugano [mies.]						
EPCORE NHL- 1 (EMA 2024)	14,8 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	DOR (pierwotna definicja)	Kohorta podstawowa	Ogółem	n/o (13,7; n/o)	105*
				<65 r.ż.	n/o (n/o; n/o)	51
				≥65 r.ż.	21,4 (12,2; n/o)	54
				65 do <75 r.ż.	21,4 (13,7; n/o)	39
				2. wcześniejsze linie leczenia	n/o (14,0; n/o)	42
				3. poprzednie linie leczenia	21,4 (12,0; n/o)	36
				≥4. poprzednie linie leczenia	13,7 (6,9; n/o)	27
				Podwójna oporność na anty-CD20 i środek alkilujący	n/o (12,4; n/o)	68
				Brak podwójnej oporności	21,4 (12,0; n/o)	37
				Początkowy wskaźnik FLIPI 2	n/o (12,0; n/o)	27
				Początkowy wskaźnik FLIPI 3 – 5	21,4 (9,5; n/o)	60

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja		EPKO	
					Mediana (95% CI)	N
				Masa węzłowa lub dodatkowa >6 cm	n/o (5,3; n/o)	28
				Masa węzłowa lub dodatkowa ≤6 cm	n/o (13,7; n/o)	77
				POD24	n/o (13,3; n/o)	53
				Brak POD24	21,4 (9,5; n/o)	52
		DOR (definicja wtórna)^ DOCR##		Ogółem	21,4 (13,3; n/o)^^	128
					n/o (21,4; n/o)	80#
					23,6 (13,8; n/o)	106*
					21,4 (13,7; n/o)	128
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,0 mies. DCO: 16 października 2023 r.	DOR** (pierwotna definicja)		n/o (21,4; n/o)	128	
		DOCR****				
Czas trwania odpowiedzi wg IRC zgodnie z kryteriami LYRIC [mies.]						
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	14,8 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	DOR	Kohorta podstawowa	n/o (14,0; n/o)	105*	
		DOCR		n/o (n/o; n/o)	80#	
Czas trwania odpowiedzi wg oceny badacza [mies.]						
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	14,6 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	DOCR	Kohorta podstawowa	n/o (n/o; n/o)	84	
	2,8 mies.	DOR (definicja pierwotna)	C1 OPT	n/o (n/o; n/o)	74*	

* liczba chorych u których wystąpiła PR lub CR

**obejmuje chorych z początkową progresją choroby według kryteriów z Lugano lub niejednoznaczną odpowiedzią według kryteriów LYRIC, u których później wystąpiła PR/CR

#CR wystąpiła u N=80 chorych

##w dokumencie EMA 2024 wskazano, że mediana okresu obserwacji dla DOCR wynosiła 13,4 mies. (zakres: 0,0+; 26,3+)

^definicja wtórna, tj. brak cenzury dla nowej terapii przeciwnowotworowej

^^ prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12-mies. wynosiło 66,5% (55,9; 75,2)

^^^prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12-mies. - 78,6% (95% CI: 67,3; 86,4)

Według danych przedstawionych przez autorów badania szacunkowo 58,4% chorych z odpowiedzią ogólną utrzymało odpowiedź na leczenie przez 18 miesięcy po pierwszej odpowiedzi.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				Odsetek (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Lugano (CR+PR)					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	14,8 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Po 6 mies.	Kohorta podstawowa	74,2 (64,3; 81,8)	128
		Po 9 mies.		71,7 (61,4; 79,7)	
		Po 12 mies.		68,7 (58,0; 77,3)	
		Po 15 mies.		58,4 (46,4; 68,7)	
		Po 18 mies.		58,4 (46,4; 68,7)	
	16,0 mies. DCO: 16 października 2023 r.	Po 3 mies.		85,2 (76,6; 90,8)	
		Po 6 mies.		73,8 (64,0; 81,4)	
		Po 9 mies.		70,6 (60,6; 78,6)	
		Po 12 mies.		68,2 (57,9; 76,5)	
		Po 15 mies.		58,8 (47,8; 68,3)	
		Po 18 mies.		58,8 (47,8; 68,3)	
		Po 21 mies.		53,9 (41,8; 64,6)	
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi całkowitej na leczenie wg kryteriów Lugano					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	14,8 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Po 6 mies.	Kohorta podstawowa	88,4 (78,9; 93,8)	128
		Po 9 mies.		86,8 (76,7; 92,7)	
		Po 12 mies.*		84,6 (73,6; 91,3)	
		Po 15 mies.		73,6 (59,7; 83,3)	
		Po 18 mies.*		73,6 (59,7; 83,3)	
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi całkowitej na leczenie wg oceny badacza					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	14,6 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Po 12 mies.	Kohorta podstawowa	77,5 (b/d)	128
		Po 18 mies.		67,4 (b/d)	
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów LYRIC					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	14,8 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Po 12 mies.	Kohorta podstawowa	73,6 (b/d)	128
		Po 18 mies.		62,5 (b/d)	
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi całkowitej na leczenie wg kryteriów LYRIC					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	14,8 mies. DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Po 12 mies.	Kohorta podstawowa	81,9 (b/d)	128
		Po 18 mies.		71,9 (b/d)	

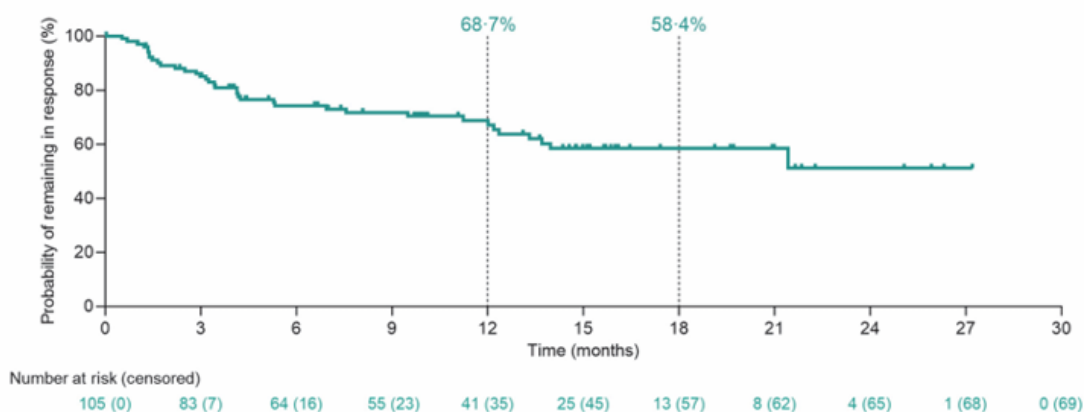
*w dokumencie EMA 2024 wskazano że szacunkowy odsetek chorych z FL, u których nadal utrzymywała się odpowiedź na leczenie po 12 i 18 miesiącach, wyniósł odpowiednio 82,2% i 72,2%

Na poniższych rysunkach zaprezentowano analizy przedstawiające prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w badaniu EPCORE NHL-1.

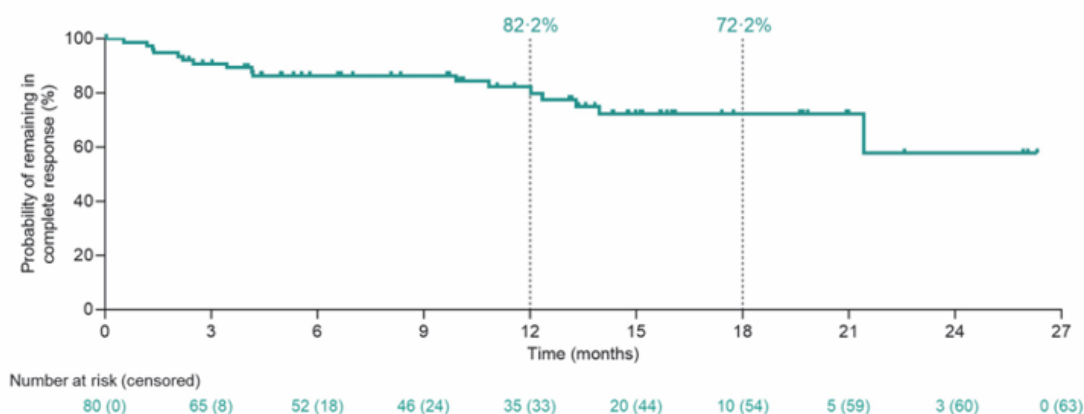
Rysunek 2.

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ogółem i odpowiedzi całkowitej na podstawie badania EPCORE NHL-1 – dane dla kohorty podstawowej*

A.



B.



*przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi (panel A) i całkowitej odpowiedzi (panel B)

Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (Linton 2024)

6.1.3. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Zarówno dla kohorty podstawowej, jak i kohorty C1 OPT mediana czasu do wystąpienia ORR (TTR) i mediana czasu do wystąpienia CR (TTCR) wyniosła kolejno 1,4 i 1,5 mies. Spójne wyniki uzyskano dla DCO: 16 października 2023 r.

Wyniki dla tego punktu końcowego wskazują na stosunkowo szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas terapii epkorytamabem, co jest uważane za korzystne w rozpatrywanej populacji chorych, która jest szczególnie obciążona.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				Mediana (IQR)	N
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg IRC [mies.]					
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	TTR	Kohorta podstawowa	1,4 (1,3; 1,5)	128
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)		TTCR		1,4 (1,0; 3,0)*	
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)				1,5 (1,4; 2,8)	
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)				1,5 (1,2; 11,1)*	
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	b/d DCO: 16 października 2023 r.	TTR		1,4 (1,0; 3,0)*	
		TTCR		1,5 (1,2; 11,1)*	
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	TTR	Kohorta C1 OPT	1,4 (1,4; 1,5)	86
		TTCR		1,5 (1,4; 2,8)	

*zakres

6.2. Przeżycie wolne od progresji

Wyniki dla PFS oceniano zgodnie z definicją podstawową w oparciu o ocenę IRC zgodnie z kryteriami Lugano.

6.2.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W kohorcie podstawowej mediana PFS zgodnie z definicją pierwotną wg IRC po medianie obserwacji wynoszącej 16,1 miesiący wyniosła 15,4 mies. Podobne wyniki zaobserwowano dla PFS zgodnie z definicją wtórną.

W przypadku zaktualizowanych danych z DCO: 16 października 2023 r. mediana PFS wynosiła 15,1 miesiący (95% CI: 9,5; n/o).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Populacja	EPKO	
			Mediana (95% CI)	N
PFS wg IRC zgodnie z kryteriami Lugano [mies.]				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,1 (11,3; 16,8) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	15,4 (10,9; n/o)*	128
	17,5 (16,6; 21,9) DCO: 16 października 2023 r.		15,4 (10,9; n/o)^	
			15,1 (8,3; 24,9)^^	
	16,6 (0,0+; 28,8+) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	mFAS	22,8 (12,6; n/o)	100
PFS wg oceny badacza zgodnie z kryteriami Lugano [mies.]				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,2 (0,0+; 28,8+) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	13,7 (8,8; n/o)	128
PFS wg IRC zgodnie z kryteriami LYRIC [mies.]				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	n/o (13,7; n/o)^	128
			n/o (13,6; n/o)^^	

*mediana PFS na podstawie IRC wynosiła n/o (95% CI: 22,8, n/o) dla chorych z CR. Dłuższą medianę PFS obserwowano u chorych z PR (4,7 miesiąca [95% CI: 2,8, 6,6]) w porównaniu z osobami nieodpowiadającymi na leczenie (1,5 miesiąca [95% CI: 1,2, 2,0])

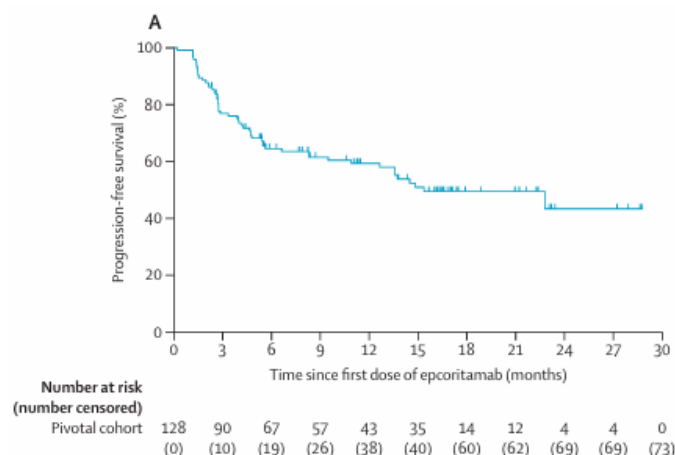
^pierwotna definicja

^^wtórna definicja

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą K-M dla PFS w kohorcie podstawowej.

Rysunek 3.

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS dla kohorty podstawowej



DCO: 21 kwietnia 2023 r.

Źródło: badanie *EPCORE NHL-1* (Linton 2024)

6.2.1. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Wśród chorych z FL stosujących EPKO w kohorcie podstawowej, 55 (43,0%) chorych doświadczyło progresji choroby lub zgonu wg oceny IRC.

W ocenie badacza zdarzenie to wystąpiło u 46% chorych.

Szczegółowe dane podano poniżej.

Tabela 21.

Częstość występowania progresji choroby lub zgonu

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	EPKO	
			n (%)	N
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu wg IRC				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	55 (43,0)	128
		mFAS	44 (44,0)	100
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu wg oceny badacza				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	59 (46,1)	128

6.2.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

W kohorcie podstawowej prawdopodobieństwo 21-mies. PFS wynosiło 49,4%. Dla DCO z 16 października 2023 r. prawdopodobieństwo to wynosiło 49,8%.

W ocenie badacza prawdopodobieństwo 18-mies. PFS dotyczyło około 46% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 22.
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				Odsetek (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby wg IRC zgodnie z kryteriami Lugano					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,1 (0,0+; 28,8+) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 6-mies. PFS	Kohorta podstawowa	64,5 (55,2; 72,4)	128
		Prawdopodobieństwo 9-mies. PFS		61,5 (52,0; 69,7)	
		Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS		59,3 (49,7; 67,8)	
		Prawdopodobieństwo 15-mies. PFS		50,9 (40,5; 60,4)	
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9)* DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 18-mies. PFS		49,4 (39,0; 59,1)	
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,1 (0,0+; 28,8+) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 21-mies. PFS		49,4 (39,0; 59,1)	
		Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS		57,5 (b/d)	
	b/d DCO: 16 października 2023 r.	Prawdopodobieństwo 15-mies. PFS		52,1 (42,3; 60,9)	
		Prawdopodobieństwo 18-mies. PFS		47,9 (b/d)	
		Prawdopodobieństwo 21-mies. PFS		49,8 (40,0; 58,8)	
		16,6 (0,0+; 28,8+) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS	mFAS	61,3 (b/d)
	Prawdopodobieństwo 18-mies. PFS		51,1 (b/d)		
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby wg oceny badacza zgodnie z kryteriami Lugano					

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				Odsetek (95% CI)	N
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,2 (0,0+; 28,8+) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS	Kohorta podstawowa	56,4 (b/d)	128
		Prawdopodobieństwo 18-mies. PFS		45,7 (b/d)	
Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby wg IRC zgodnie z kryteriami LYRIC					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS^	Kohorta podstawowa	65,9 (b/d)	128
		Prawdopodobieństwo 18-mies. PFS^		54,9 (b/d)	
		Prawdopodobieństwo 12-mies. PFS^^		63,3 (b/d)	
		Prawdopodobieństwo 18-mies. PFS^^		52,7 (b/d)	

*IQR

[^]definicja pierwotna

^{^^}definicja wtórna

6.3. Przeżycie całkowite

6.3.1. Czas przeżycia całkowitego

W czasie badania *EPCORE NHL-1*, w kohorcie podstawowej mediana OS nie została osiągnięta.

W przypadku zaktualizowanych danych dla DCO z 16 października 2023 r., w tym czasie przy medianie obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca, mediana OS również nie została osiągnięta.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Populacja	EPKO	
			Mediana (95% CI)	N
OS wg IRC [mies.]				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (15,8; 19,8) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	n/o (n/o; n/o)	128
	17,3 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa (chorzy z CR)	n/o (n/o; n/o)	80
	20,2 (0,2; 30,1+)* DCO: 21 kwietnia 2023 r.	mFAS (chorzy z CR)	n/o (n/o; n/o)	100

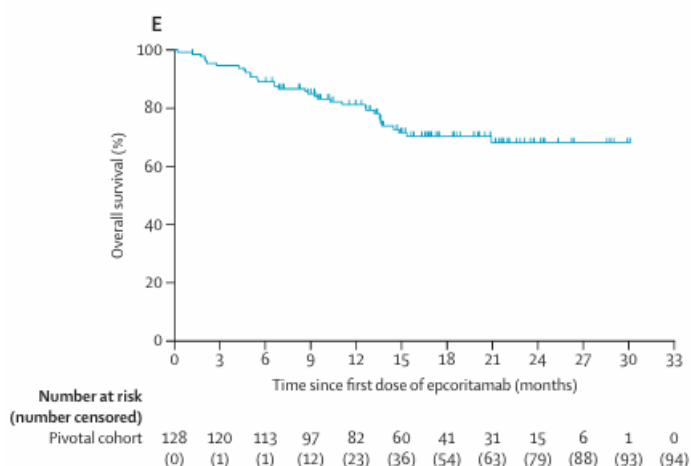
Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Populacja	EPKO	
			Mediana (95% CI)	N
	20,5 (1,8; 30,0+)* DCO: 21 kwietnia 2023 r.		n/o (n/o; n/o)	62
	22,9 (20,6; 24,2) DCO: 16 października 2023 r.	Kohorta podstawowa	n/o (n/o; n/o)	128

*zakres

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą K-M dla OS w kohorcie podstawowej.

Rysunek 4.

Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla kohorty podstawowej



Źródło: EPCORE NHL-1 (Linton 2024)

6.3.2. Częstość występowania zgonów

W kohorcie podstawowej częstość występowania zgonów u chorych stosujących EPKO wynosiła około 27% dla DCO: 21 kwietnia 2023 r.

W przypadku dłuższego DCO częstość ta wynosiła około 31%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 24.

Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	EPKO	
			n (%)	N
Częstość występowania zgonów wg IRC				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	34 (26,6)	128
		mFAS	31 (31,0)	100

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	EPKO	
			n (%)	N
	22,9 DCO: 16 października 2023 r.	Kohorta podstawowa	39 (30,5)	128

6.3.3. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

W kohorcie podstawowej prawdopodobieństwo 21-mies. OS wyniosło 68% dla DCO: 21 kwietnia 2023 r. i 69,9% dla DCO: 16 października 2023 r. Wyniki były więc zbliżone dla obu dat odcięcia danych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Prawdopodobieństwo przeżycia

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				Odsetek (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo przeżycia					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. OS	Kohorta podstawowa	81,1 (b/d)	128
	17,4 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 15-mies. OS		71,4 (61,8; 79,0)	
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 18-mies. OS		70,2 (60,4; 78,0)	
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 21-mies. OS		68,0 (57,5; 76,4)	
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,3 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. OS	Kohorta podstawowa (chorzy z CR)	93,4 (b/d)	80
		Prawdopodobieństwo 18-mies. OS		82,9 (b/d)	
	20,2 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. OS	mFAS	79,8 (b/d)	100
		Prawdopodobieństwo 18-mies. OS		69,0 (b/d)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				Odsetek (95% CI)	N
	20,5 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. OS	mFAS (chorzy z CR)	91,9 (b/d)	62
		Prawdopodobieństwo 18-mies. OS		81,6 (b/d)	
	22,9 DCO: 16 października 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies. OS	Kohorta podstawowa	81,9 (b/d)	128
		Prawdopodobieństwo 15-mies. OS		74,2 (65,5; 81,0)	
		Prawdopodobieństwo 18-mies. OS		71,2 (b/d)	
		Prawdopodobieństwo 21-mies. OS		69,9 (60,6; 77,4)	

6.4. Zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej

6.4.1. Częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

U chorych z FL stosujących EPKO częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosiła około 34%-37%, w zależności od daty odcięcia danych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

Tabela 26.

Częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	EPKO	
			n (%)	N
Częstość zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	44 (34,4)	128
	b/d DCO: 16 października 2023 r.		47 (36,7)	

6.4.2. Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Dla DCO: 21 kwietnia 2023 r. mediana TTNT nie została osiągnięta.

Wg zaktualizowanych danych dla DCO z dnia 16 października 2023 r. również nie osiągnięto mediany TTNT.

Tabela 27.
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Populacja	EPKO	
			Mediana (95% CI)	N
Czas do zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej				
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,4 (14,5; 17,5) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	n/o (n/o; n/o)	128
	21,0 (19,1; 23,0) DCO: 16 października 2023 r.		n/o (26,5; n/o)	

6.4.3. Prawdopodobieństwo niezastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Według wskazań autorów badania po 21 miesiącach prawdopodobieństwo niezastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosiło 61%.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 28.
Prawdopodobieństwo niezastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				n (%)	N
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	16,4 (14,5; 17,5) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 12-mies.	Kohorta podstawowa	66,4 (b/d)	128
	21,0 (19,1; 23,0) DCO: 16 października 2023 r.			66,3 (b/d)	
	16,4 (14,5; 17,5) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 15-mies.		63,3 (53,7; 71,4)	
	21,0 (19,1; 23,0) DCO: 16 października 2023 r.			63,6 (54,3; 71,5)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (95% CI) [mies.]	Punkt końcowy	Populacja	EPKO	
				n (%)	N
<i>EPCORE NHL-1</i> (Linton 2024, EMA 2024)	16,4 (14,5; 17,5) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 18-mies.		63,3 (b/d)	
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2024)	21,0 (19,1; 23,0) DCO: 16 października 2023 r.			62,4 (b/d)	
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2024)	16,4 (14,5; 17,5) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Prawdopodobieństwo 21-mies.		61,1 (50,9; 69,8)	
	21,0 (19,1; 23,0) DCO: 16 października 2023 r.			61,1 (51,6; 69,4)	

6.5. Negatywizacja MRD

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

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

Wśród ocenianych pod kątem MRD osób z FL (N=91), PFS i OS uległy poprawie u osób z FL, które osiągnęły negatywizację MRD w porównaniu z osobami z FL, które miały pozytywny status MRD. Podobne wyniki zaobserwowano w przypadku danych z datą odcięcia 16 października 2023 r. Szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 14.1.

W kohorcie podstawowej częstość negatywizacji MRD u osób z FL podlegających ocenie MRD (N=91) wyniosła 67,0%. W kohorcie C1 OPT odsetek ten wynosił ok. 64%.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Częstość występowania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	EPKO	
			n (%)	N
Negatywizacja MRD				
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	61 (67,0)	91*
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	28 (63,6)	44**
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	b/d DCO: 16 października 2023 r.	Kohorta podstawowa	61 (65,6)	93***

*u 91 chorych można było ocenić MRD

**u 44 chorych można było ocenić MRD

***u 93 chorych można było ocenić MRD

Przy medianie obserwacji wynoszącej 8,1 miesiąca, mediana czasu trwania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej wynosiła 16,5 miesiąca (95% CI: 10,8; n/o).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Czas negatywizacji minimalnej choroby resztkowej

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	EPKO	
			Mediana (95% CI)	N
Czas negatywizacji minimalnej choroby resztkowej				
<i>EPCORE NHL-1</i> (EMA 2024)	8,1 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	16,5 (10,8; n/o)	128

6.6. Jakość życia

W dokumencie *EMA 2024* wskazano, że na podstawie wskaźników ocenionych za pomocą kwestionariuszy FACT-Lym i EQ-5D, u chorych z FL leczonych EPKO odnotowano poprawę jakości życia w trakcie leczenia [EMA 2024].

Ocena kwestionariusza FACT-Lym obejmowała sześć pytań (P2 [ból ciała], BRM3 [gorączka], ES3 [nocne poty], GP1 [brak energii], BMT6 [łatwe męczenie się] i C2 [utrata masy ciała]), które uznano za powiązane z kluczowymi objawami chłoniaka i były one drugorzędowymi punktami końcowymi dla części rozszerzonej badania. Każdy objaw oceniany przy użyciu pięciopunktowej skali odpowiedzi nasilenia w zakresie od „wcale” do „bardzo”) bez

pogorszenia pozostałych pięciu objawów, od wartości wyjściowych do dnia 1. cyklu 9 [EMA 2024].

6.6.1. FACT-Lym

W wynikach kwestionariusza FACT-Lym znaczna część chorych zgłosiła podczas leczenia poprawę co najmniej o jedną kategorię dowolnego z sześciu kluczowych objawów chłoniaka (ból ciała, gorączka, nocne poty, brak energii, łatwe męczenie się i utrata masy ciała). W miarę postępu choroby u chorych obserwowano niewielkie spadki wyników kwestionariusza FACT-Lym w wynikach po zakończeniu leczenia.

Szczegółowe dane podano poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania poprawy w zakresie 6 głównych objawów chłoniaka

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	EPKO	
				n (%)	N*
FACT-Lym					
EPCORE NHL-1 (EMA 2024)	C9D1 DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ból ciała [P2]	20 (52,6)	38
			Gorączka [BRM3]	2 (100,0)	2
			Poty nocne [ES3]	21 (87,5)	24
			Brak energii [GP1]	18 (46,2)	39
			Łatwa męczliwość [BMT6]	24 (55,8)	43
			Utrata masy ciała [C2]	12 (75,0)	16

*liczba chorych dla których dostępne były dane

6.6.2. EQ-5D-3L

W przypadku wyników użyteczności zdrowotnej EQ-5D-3L, podczas leczenia, średnie (SD) wyniki użyteczności EQ-5D poprawiły się z 0,776 pkt na początku badania (C1D1, N=122) do 0,827 pkt w C9D1 (N=58). Wśród chorych, u których później nastąpiła progresja i/lub przerwano leczenie, średnie wyniki EQ-5D-3L pozostały porównywalne z wynikami odnotowanymi na początku badania, tj. na poziomie 0,773 pkt. (N=48).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

*liczba chorych dla których dostępne były dane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *EPCORE NHL-1*

Bezpieczeństwo epkorytamabu (EPKO) zostało ocenione na podstawie wyników z fazy 2, jednoramiennego badania *EPCORE NHL-1*.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- profil bezpieczeństwa ogółem (w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu);
- zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (TEAE).

W ramach publikacji *Linton 2024* przedstawiono dane dla kohorty podstawowej i kohorty C1 OPT. Celem optymalizacji cyklu 1 było zmniejszenie częstości występowania i nasilenia zespołu uwalniania cytokin.

Na podstawie publikacji *Linton 2024* przedstawiono dane z datą odcięcia 21 kwietnia 2023 r. dla kohorty podstawowej i 8 stycznia 2024 r. dla kohorty C1 OPT. Mediana czasu obserwacji w okresie od 19 czerwca 2020 r. do 21 kwietnia 2023 r. wyniosła w kohorcie podstawowej 17,4 miesiąca [IQR 9,1; 20,9]. Dla kohorty C1 OPT od 25 października 2022 r. do momentu odcięcia danych 8 stycznia 2024 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 5,7 miesiąca (IQR 2,9; 7,2).

Analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę EPKO.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

8.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W ramach ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa (DCO: 21.04.2023 r.) zaprezentowano m.in. poniższe grupy zdarzeń, dla których częstość występowania w kohorcie podstawowej wyniosła odpowiednio:

- **AE** związane z leczeniem: 93,0%;
- **AE** związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 37,5%;
- **SAE** związane z leczeniem: 46,9%;
- **AE**: 98,4%;
- **AE** o ≥ 3 . stopniu nasilenia: 68,8%;
- **AE** prowadzące do zgonu: 10,2%;
- **SAE**: 68,8%;
- **TEAE** prowadzące do przerwania leczenia: 18,8%.

Żaden zgon odnotowany w badaniu nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia CRS, który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu³⁴. U chorych otrzymujących epkorytamab wystąpiły również przypadki ICANS (zespół



neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS po podaniu epkorytamabu [ChPL Tepkinly®].

W związku z powyższym w tabeli poniżej przeanalizowano częstość występowania w badaniu *EPCORE NHL-1* CRS i ICANS po podaniu epkorytamabu, jako zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu.

Ogółem w kohorcie podstawowej CRS u chorych z FL odnotowano odpowiednio u 66,4% (przy czym o ≥ 3 . stopniu nasilenia jedynie u 2 (1,6% chorych)), a ICANS u 6,3% chorych. W kohorcie C1 OPT odnotowano zmniejszenie częstości występowania CRS – ogółem zdarzenie wystąpiło u ok. 49% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowe dane przedstawiono w Załączniku 14.2.6.



Tabela 40.
Profil bezpieczeństwa EPKO ogółem

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ogółem	Ogółem	119 (93,0)	128
				≥3. stopień	48 (37,5)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		Ogółem	78 (90,7)	86
				≥3. stopień	29 (33,7)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ciężkie	Ogółem	60 (46,9)	128
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT				31 (36,0)
17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	5 (3,9)	128	
5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT				3 (3,5)	86
Zdarzenia niepożądane						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ogółem	Ogółem	126 (98,4)	128
				≥3. stopień	88 (68,8)	
				5.	13 (10,2)#	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		Ogółem	85 (98,8)	86
				≥3. stopień	46 (53,5)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ciężkie	Ogółem	88 (68,8)	128
5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT				38 (44,2)	86
17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	24 (18,8)^	128	
5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT				3 (3,5)	86
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	CRS	Ogółem	85 (66,4)	128
				≥3. stopień	2 (1,6)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		Ogółem	42 (48,8)**	86
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zespół neuro- toksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościo- wego^^	Ogółem	8 (6,3)*	128

*w tym u 5 (3,9%) chorych o 1. stopniu nasilenia a u 3 (2,3%) o 2. stopniu nasilenia

**u 8 (9,3%) chorych o 2. stopniu nasilenia i u żadnego chorego nie odnotowano zdarzenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia

^zakażenia doprowadziły do przerwania leczenia u 17 (13,3%) z 128 chorych: COVID-19 (w tym zapalenie płuc wywołane COVID-19) u 12 (9,4%) chorych; zapalenie wątroby typu E u 2 (1,6%) chorych; oraz zapalenie płuc, posocznica wywołana przez *Pseudomonas aeruginosa* i zapalenie zatok u jednego (0,8%) chorego. Inne powody przerwania leczenia to angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy, niewydolność sercowo-płucna (z COVID-19), biegunka, zapalenie jelit, zmęczenie i złe samopoczucie, ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (z zapaleniem zatok), śródmiąższowa choroba płuc, złośliwy nowotwór otrzewnej i zapalenie płuc – u 1 (0,8%) chorego

^^mediana czasu do wystąpienia objawów od ostatniej dawki wyniosła 3,5 dnia (2,0; 7,5); wszystkie zdarzenia związane z zespołem neurotoksyczności komórek efektorowych układu odpornościowego ustąpiły w czasie 2 dni (1,0; 4,5) i żadne z nich nie doprowadziło do przerwania stosowania EPKO

#obejmuje zakażenie COVID-19 u 6 (4,7%) z 128 chorych oraz zapalenie płuc, posocznice wywołaną przez *Pseudomonas aeruginosa*, transformację chłoniaka, zespół mielodysplastyczny (stan wcześniej istniejący), śródmiąższową chorobę płuc, organizujące się zapalenie płuc i niewydolność sercowo-płucną u jednego (0,8%) chorego. Żaden zgon nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem. Czas wystąpienia zakażeń COVID-19 zakończonych zgonem wynosił od 43 dni do 403 dni od pierwszej dawki EPKO

8.2. Zdarzenia niepożądane TEAE

U zdecydowanej większości chorych TEAE występowały jedynie u pojedynczych osób. Neutropenię odnotowano ogółem u 28% chorych a CRS u 66% chorych z kohorty podstawowej. W przypadku kohorty C1 OPT CRS, zgodnie z oczekiwaniami wystąpił rzadziej – u 49% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania TEAE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	COVID-19*	Ogółem	51 (39,8)	128
				1.-2.	27 (21,1)	
				3.	18 (14,1)	
				5.	6 (4,7)	
			Zapalenie zatok	1.-2.	5 (3,9)	
				3.	2 (1,6)	
			Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	1.-2.	2 (1,6)	
				3.	1 (0,8)	
			Zapalenie tkanki łącznej	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Zakażenie wirusowe przewodu pokarmowego	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Zapalenie wątroby typu E	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Zakażenie gronkowcowe	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Cytomegalowirusowe zapalenie jelit	3.	1 (0,8)	
			Zakażenie cytomegalowirusem	3.	1 (0,8)	
			Zapalenie jelit	3.	1 (0,8)	
			Enterokokowe zakażenie układu moczowego	3.	1 (0,8)	
			Grzybicze zapalenie gardła	3.	1 (0,8)	
			Zapalenie oskrzeli wywołane przez <i>Haemophilus</i>	3.	1 (0,8)	
			Zapalenie płuc wywołane przez <i>Haemophilus</i>	3.	1 (0,8)	
			Zapalenie opon mózgowych	3.	1 (0,8)	
			Zespół zapalenia wieloukładowego u dorosłych	3.	1 (0,8)	
			Układowe zapalenie płuc	5.	1 (0,8)	
			Sepsa wywołana przez <i>Pseudomonas</i>	5.	1 (0,8)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO				
					n (%)	N			
			Gruźlica płuc	3.	1 (0,8)				
			Bakteriemia gronkowcowa	3.	1 (0,8)				
			Zapalenie tkanki łącznej w miejscu stomii	3.	1 (0,8)				
			Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3.	1 (0,8)				
			Zakażenie układu moczowego	1.- 2.	8 (6,3)				
				3.	5 (3,9)				
			Zakażenie górnych dróg oddechowych	3.	17 (13,3)				
			Półpasiec	1.- 2.	5 (3,9)				
				3.	1 (0,8)				
			5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	COVID-19*		1.-2.	13 (15,1)	86
							3.	5 (5,8)	
					Zakażenie rinowirusem		1.-2.	4 (4,7)	
	3.	1 (1,2)							
	Zakażenie układu moczowego	1.-2.			3 (3,5)				
		3.			1 (1,2)				
	Zakażenie bakteryjne skóry	3.			1 (1,2)				
	Zakażenie <i>Escherichia</i>	3.			1 (1,2)				
	Zakażenie	3.			1 (1,2)				
	Bakteriemia <i>Pseudomonas</i>	3.	1 (1,2)						
	Zakażenie urządzenia naczyniowego	3.	1 (1,2)						
	Półpasiec	3.	1 (1,2)	86					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
<i>EPCORE NHL-1 (Linton 2024)</i>	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Rak płaskonabłonkowy skóry	1.-2.	1 (0,8)	128			
				3.	1 (0,8)				
			Chłoniak T-komórkowy angio-immunoblastyczny	3.	1 (0,8)				
			Transformacja chłoniaka	5.	1 (0,8)				
			Nowotwór złośliwy otrzewnej	3.	1 (0,8)				
			Zespół mielodysplastyczny	5.	1 (0,8)				
			Pęcherzyca paraneoplastyczna	3.	1 (0,8)				
			Gruczolakorak odbytnicy	3.	1 (0,8)				
			Rak płaskonabłonkowy płuc	3.	1 (0,8)				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO		
					n (%)	N	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Neutropenia	Ogółem	36 (28,1 ^{##})	128	
				1.-2.	4 (3,1)		
				3.	16 (12,5)		
				4.	16 (12,5)		
		Kohorta podstawowa	Leukopenia*	1.-2.	1 (0,8)		128
				3.	2 (1,6)		
				4.	2 (1,6)		
			Gorączka neutropeniczna ^{###}	3.	4 (3,1)		
			Ból węzłów chłonnych	1.-2.	2 (1,6)		
				3.	1 (0,8)		
			Niedokrwistość z niedoboru żelaza	1.-2.	1 (0,8)		
				3.	1 (0,8)		
		Kohorta podstawowa	Limfopenia*	1.-2.	2 (1,6)	128	
				3.	5 (3,9)		
				4.	9 (7,0)		
			Niedokrwistość*	1.-2.	11 (8,6)		
	3.			8 (6,3)			
	Małopłytkowość*		1.-2.	9 (7,0)			
			3.	2 (1,6)			
			4.	5 (3,9)			
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Małopłytkowość	1.-2.	6 (7,0)	86	
				3.	1 (1,2)		
				4.	1 (1,2)		
			Neutropenia*	1.-2.	1 (1,2)		
				3.	9 (10,5)		
				4.	8 (9,3)		
			Gorączka neutropeniczna	3.	1 (1,2)		
			Limfopenia*	1.-2.	1 (1,2)		
				3.	7 (8,1)		
				4.	3 (3,5)		
			Niedokrwistość*	1.-2.	9 (10,5)		
				3.	2 (2,3)		

Zaburzenia układu immunologicznego						
				Ogółem	85 (66,4)	128

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
EPCORE NHL-1 (Linton 202)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zespół uwalniania cytokin (CRS)	1.-2.	83 (64,8) [#]	128
				3.	2 (1,6)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	42 (48,8) ^{&}	86
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Zaburzenia układu odpornościowego	3.	1 (1,2)	86
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
EPCORE NHL-1(Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Obniżony apetyt	1.-2.	11 (8,6)	128
				3.	1 (0,8)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Hiperglikemia	1.-2.	3 (2,3)	128
				3.	3 (2,3)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	3 (3,5)	86
				3.	2 (2,3)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Hipomagnezemia	1.-2.	5 (3,9)	128
				4.	1 (0,8)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Hipokaliemia	1.-2.	4 (3,1)	128
				3.	1 (0,8)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	5 (5,8)	86
				3.	2 (2,3)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Cukrzyca typu 2	3.	4 (3,1)	128
			Cukrzyca	3.	1 (1,2)	
			Odwodnienie	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Zwiększona aktywność aminotransferaz	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Niedożywienie	1.-2.	1 (0,8)	128
				3.	1 (0,8)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Hipofosfatemia	1.-2.	5 (5,8)	86
				3.	1 (1,2)	
			Hipokalcemia	1.-2.	3 (3,5)	
				4.	1 (1,2)	
Zaburzenia układu nerwowego						
		Kohorta podstawowa	Ból głowy	1.-2.	25 (19,5)	128
			Bezsenność		16 (12,5)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.		Zawroty głowy	1.-2.	11 (10,9)	
			Neuropatia czuciowa obwodowa	1.-2.	2 (1,6)	
				3.	1 (0,8)	
			Porażenie Bella	3.	1 (0,8)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Omdlenie	3.	1 (0,8)	86
			Ból głowy	1.-2.	11 (12,8)	
				3.	1 (1,2)	
		Bezsensność	1.-2.	9 (10,5)		
Zaburzenia oka						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Odwartwienie siatkówki	3.	1 (1,2)	86
Zaburzenia serca						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Migotanie przedsionków	1.-2.	3 (2,3)	128
				3.	1 (0,8)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	1 (1,2)	86
				3.	1 (1,2)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Niewydolność serca	1.-2.	2 (1,6)	128
				3.	1 (0,8)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia	Kohorta podstawowa	Ostry zawał mięśnia sercowego	3.	1 (0,8)	128
				4.	1 (0,8)	
			Niewydolność krążeniowo- płucna	5.	1 (0,8)	
			Zastoinowa niewydolność serca	4.	1 (0,8)	
			Choroba wieńcowa	3.	1 (0,8)	
			Wydłużony QT w elektrokardiogramie	3.	1 (0,8)	
Zaburzenia naczyniowe						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Nadciśnienie	1.-2.	3 (2,3)	128
				3.	2 (1,6)	
			Zatorowość płucna	3.	5 (3,9)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Kaszel	1.-2.	22 (17,2)	128
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT			14 (16,3)	86
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zapalenie płuc	1.-2.	3 (2,3)	128
				3.	6 (4,7)	
				5.	1 (0,8)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	3 (3,5)	86
				3.	1 (1,2)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa		Duszności^	1.-2.	17 (13,3)
			Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	2 (1,6)	
			Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Niedotlenienie	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Choroba śródmiąższowa płuc	1.-2.	1 (0,8)	
				5.	1 (0,8)	
			Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pseudomonas</i>	3.	2 (1,6)	
			Aspiracyjne zapalenie płuc	3.	1 (0,8)	
			Wysięk opłucnowy zakaźny	3.	1 (0,8)	
			Zaostrzenie infekcyjne rozstrzenia oskrzeli	3.	1 (0,8)	
	Zapalenie płuc popromienne	3.	1 (0,8)			
	Zapalenie płuc wywołane wirusem syncytialnym układu oddechowego	3.	1 (0,8)			
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Ból opłucnowy	3.	1 (1,2)	86
			Wirusowe zapalenie płuc	3.	1 (1,2)	
	Zaburzenia żołądka i jelit					
			Biegunka	1.-2.	32 (25,0)	128

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa		3.	2 (1,6)	
			Nudności	1.-2.	22 (17,2)	
			Zaparcia	1.-2.	20 (15,6)	
			Ból brzucha	1.-2.	11 (8,6)	
				3.	1 (0,8)	
			Ropień odbytu	3.	1 (0,8)	
	Krwotok odbytniczy	3.	1 (0,8)			
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Biegunka	1.-2.	10 (11,6)	86
			Nudności	1.-2.	10 (11,6)	
				3.	1 (1,2)	
			Zaparcia	1.-2.	18 (20,9)	
			Ból brzucha	1.-2.	9 (10,5)	
			Wymioty	1.-2.	4 (4,7)	
				3.	1 (1,2)	
			Wzdęcie brzucha	1.-2.	2 (2,3)	
	3.	1 (1,2)				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Cholestaza	1.-2.	1 (0,8)	128
				3.	1 (0,8)	
			Nieprawidłowa funkcja wątroby	3.	1 (0,8)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Parałuszczyca	3.	1 (0,8)	128
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Owrzodzenie aftowe	3.	1 (1,2)	86
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ból stawów	1.-2.	17 (13,3)	128
				3.	1 (0,8)	
			Ból pleców	1.-2.	14 (10,9)	
				3.	1 (0,8)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Ból w boku	1.-2.	1 (1,2)	86
				3.	1 (1,2)	
			Ból stawów	3.	11 (12,8)	
			Uszkodzenie Bankarta	3.	1 (1,2)	
Ucisk rdzenia kręgowego	4.	1 (1,2)				

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ostre uszkodzenie nerek	1.- 2.	4 (3,1)	128
				3.	2 (1,6)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Ropień prostaty	3.	1 (0,8)	128
			Odmiedniczkowe zapalenie nerek	3.	1 (0,8)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia*	1.-2.	73 (57,0)	128
			Zmęczenie	Ogółem	39 (30,5)	
				1.-2.	36 (28,1)	
				3.	3 (2,3)	
			Gorączka	1.-2.	29 (22,7)	
				3.	3 (2,3)	
			Astenia	1.-2.	9 (7,0)	
				3.	3 (2,3)	
			Reakcja związana z infuzją	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Ból twarzy	3.	1 (0,8)	
			Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	3.	1 (0,8)	
	Wstrząs septyczny	3.	1 (0,8)			
	Obrzęk obwodowy	1.-2.	18 (14,1)			
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia*	1.-2.	28 (32,5)	86
			Zmęczenie*	1.-2.	17 (19,8)	
			Obrzęk obwodowy	1.-2.	12 (14,0)	
			Gorączka	1.-2.	12 (14,0)	
Nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	1.-2.	3 (2,3)	128
				3.	3 (2,3)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	6 (7,0)	86
				3.	2 (2,3)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej	1.-2.	3 (2,3)	128
				3.	1 (0,8)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	6 (7,0)	86
				3.	1 (1,2)	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana (IQR) [mies.]	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	EPKO	
					n (%)	N
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zwiększone stężenie gamma- glutamylotransferazy	1.-2.	1 (0,8)	128
				3.	2 (1,6)	
	5,7 (2,9; 7,2) DCO: 8 stycznia 2024 r.	Kohorta C1 OPT		1.-2.	3 (3,5)	86
				3.	1 (1,2)	
	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	1.-2.	4 (3,1)	128
				3.	1 (0,8)	
			Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Obniżone stężenie potasu we krwi	4.	1 (0,8)	
			Zmniejszona liczba limfocytów CD4	4.	1 (0,8)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	17,4 (9,1; 20,9) DCO: 21 kwietnia 2023 r.	Kohorta podstawowa	Upadek	1.-2.	3 (2,3)	128
				3.	1 (0,8)	
			Złamanie urazowe	3.	1 (0,8)	
			Ból proceduralny	1.-2.	1 (0,8)	
				3.	1 (0,8)	
			Zakażenie po zabiegu	3.	1 (0,8)	

*na podstawie połączonych terminów: reakcja w miejscu wstrzyknięcia obejmuje reakcję w miejscu wstrzyknięcia, rumień, wysypkę, świąd, stan zapalny, ból, obrzęk, guzek i siniaki; COVID-19 obejmuje COVID-19, zapalenie płuc COVID-19, zespół po ostrym COVID-19 i pozytywny wynik testu na SARS-CoV-2; neutropenia obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofili; niedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy; limfopenia obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów; trombocytopenia obejmuje trombocytopenię i zmniejszoną liczbę płytek krwi

#u większości chorych, u których zgłoszono zespół uwalniania cytokin, wystąpiły zdarzenia 1. stopnia (51 [39,8%] spośród 128 chorych) lub stopnia 2. (32 [25,0%]); u 2 (1,6%) chorych wystąpił zespół uwalniania cytokin stopnia 3., ale nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 4. lub 5. U 76 (60,3%) z 126 chorych wystąpił zespół uwalniania cytokin po pierwszej pełnej dawce (mediana czasu do wystąpienia 15,3 h [IQR 9,5; 22,1]). Spośród wszystkich 128 chorych, 31 (24,2%) było leczonych tocilizumabem, a 17 (13,3%) kortykosteroidem (poza wymaganą w protokole profilaktyką). Wszystkie zdarzenia ustąpiły (mediana czasu do ustąpienia 2 dni [1; 5]) i żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia

##wykluczając gorączkę neutropeniczną; 23 (18,0%) chorych wymagało leczenia neutropenii czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów (G-CSF); mediana czasu od pierwszej dawki do wystąpienia objawów wynosiła 63,5 dnia (IQR 32,5; 106,5), a mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 27,5 dnia (8,5; 54,5). Żaden chory nie przerwał leczenia z powodu neutropenii wywołanej leczeniem

###wszyscy chory wymagali leczenia z zastosowaniem G-CSF

&zaobserwowano klinicznie istotne zmniejszenie częstości i nasilenia zespołu uwalniania cytokin w porównaniu z kohortą podstawową, przy czym zespół uwalniania cytokin zgłoszono u 42 (49%) z 86 chorych; wszystkie zdarzenia były stopnia 1. lub 2. (odpowiednio 34 [39,5%] i 8 [9%] chorych), nie odnotowano zdarzeń stopnia ≥3. Zdarzenia zespołu uwalniania cytokin występowały najczęściej po pierwszej pełnej dawce, przy czym 30 (36,6%) z 82 chorych doświadczyło zespołu uwalniania cytokin w tym przedziale czasowym (mediana czasu do wystąpienia, 60,7 godziny [IQR 36,6; 84,3]). Spośród wszystkich 86 chorych leczenie tocilizumabem i kortykosteroidami (poza wymaganą protokołem

profilaktyką) podano odpowiednio 10 (11,6%) i 11 (12,8%) chorym. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 2 dni (IQR 1; 3); żaden chory nie przerwał stosowania EPKO z powodu zespołu uwalniania cytokin, a wszystkie zdarzenia ustąpiły. Ponad połowa chorych (44 [53,7%] z 82) nie była proaktywnie hospitalizowana w celu monitorowania po pierwszej pełnej dawce. Zgodnie z wynikami badań klinicznych stężenia IL-6 24 godziny po pierwszej dawce 48 mg były niższe w przypadku optymalizacji cyklu 1 w porównaniu z kohortą podstawową

^u jednego dodatkowego chorego wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci duszności o nieznanym stopniu nasilenia

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

- ChPL Tepkinly®;
- FDA 2024;
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2025] ;
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2025].

9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zespół uwalniania cytokin

U chorych otrzymujących epkorytamab wystąpił CRS, który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Do najczęstszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS należą gorączka, niedociśnienie i niedotlenienie. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch chorych, obejmują dreszcze, tachykardię, ból głowy i duszność.

Większość zdarzeń CRS wystąpiła w trakcie cyklu 1. i była związana z podaniem pierwszej pełnej dawki epkorytamabu. Należy podawać profilaktycznie kortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS. Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS po podaniu epkorytamabu.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy rozpocząć leczenie wspomagające tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od sytuacji (stopnia nasilenia zdarzenia). Należy poinformować chorych o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z CRS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Postępowanie w przypadku wystąpienia CRS zależy od stopnia jego nasilenia i może wymagać tymczasowego opóźnienia podania epkorytamabu lub zakończenia leczenia.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

U chorych otrzymujących epkorytamab wystąpiły przypadki ICANS, w tym zdarzenie zakończone zgonem. Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego może objawiać się afazją, zmienionym poziomem świadomości, upośledzeniem zdolności poznawczych, osłabieniem motorycznym, napadami drgawkowymi i obrzękiem mózgu. Większość przypadków ICANS miała miejsce w trakcie 1. cyklu leczenia epkorytamabem, przy czym niektóre wystąpiły z opóźnieniem. Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS po podaniu epkorytamabu.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy rozpocząć leczenie odpowiednio kortykosteroidami i lekami przeciwdrgawkowymi, które nie mają działania uspokajającego. Należy poinformować chorych o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z ICANS oraz o możliwości wystąpienia tych zdarzeń z opóźnieniem. Należy poinformować chorych o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Należy opóźnić lub zakończyć leczenie epkorytamabem zgodnie z zaleceniami.

Ciężkie zakażenia

Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie lub śmiertelne zakażenia u chorych leczonych epkorytamabem. Należy unikać podawania epkorytamabu chorym, u których występują klinicznie istotne aktywne zakażenia ogólnoustrojowe. W razie potrzeby należy podać profilaktycznie leki przeciwdrobnoustrojowe przed leczeniem i podczas leczenia epkorytamabem. Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed podaniem i po podaniu epkorytamabu, a także odpowiednio leczyć. W przypadku gorączki neutropenicznej chorych należy ocenić pod kątem zakażenia i leczyć antybiotykami, płynami i z wykorzystaniem innego leczenia wspomagającego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Zespół rozpadu guza

U chorych otrzymujących epkorytamab zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza (TLS). Chorym ze zwiększonym ryzykiem TLS zaleca się nawodnienie i profilaktyczne leczenie

produktem leczniczym obniżającym stężenie kwasu moczowego. Chorych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS, zwłaszcza chorych z dużą masą guza lub szybko proliferującymi guzami oraz chorych z zaburzeniami czynności nerek. Chorych należy monitorować pod kątem wyników badań biochemicznych krwi, a nieprawidłowości należy szybko leczyć.

Zaostrzenie objawów nowotworu

U chorych leczonych epkorytamabem zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów nowotworu (ang. *tumour flare*). Objawy mogą obejmować miejscowy ból i obrzęk. Zgodnie z mechanizmem działania epkorytamabu, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc w obrębie guza po podaniu epkorytamabu.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u chorych z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. Chorzy leczeni epkorytamabem powinni być monitorowani i oceniani pod kątem zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.

Choroba z utratą ekspresji CD20

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

Karta pacjenta

Lekarz musi poinformować chorego o ryzyku wystąpienia CRS i ICANS oraz wszelkich objawach przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS. Chorych należy poinstruować, aby natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS i (lub) ICANS. Chorzy powinni otrzymać kartę pacjenta i zostać poinstruowani, aby nosić kartę przez cały czas. Ta karta opisuje objawy CRS i ICANS, które jeśli wystąpią, powinny skłonić chorego do natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Immunizacja

Podczas terapii epkorytamabem nie należy podawać szczepionek żywych i (lub) żywych atenuowanych. Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych, którzy otrzymali szczepionki żywe.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Ten produkt leczniczy zawiera 21,9 mg sorbitolu w każdej fiolce, co odpowiada 27,33 mg/ml. Ten produkt leczniczy zawiera 0,42 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbat 80 może powodować reakcje alergiczne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia epkorytamabem należy sprawdzić czy chore w wieku rozrodczym nie są w ciąży.

Ciąża

Ze względu na mechanizm działania, epkorytamab podawany kobietom w okresie ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię limfocytów B i zmiany w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania epkorytamabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu epkorytamabu na reprodukcję. Przeciwciała IgG1, takie jak epkorytamab, mogą przedostawać się do łożyska, powodując narażenie płodu. Należy poinformować kobiety

w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Epkorytamab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Epkorytamab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS należy poinformować chorych o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych, jazdy na rowerze lub używania ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie tych czynności w przypadku wystąpienia objawów).

9.1.1.1. Częstość występowania działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu oceniano w nierandomizowanym jednoramiennym badaniu GCT3013-01 z udziałem 382 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (N = 167), FL (N = 129) i FL (z zastosowaniem trzypoziomowego schematu dawkowania ze stopniowym zwiększaniem dawki, N = 86) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej i obejmowało wszystkich chorych, którzy zostali zakwalifikowani do przyjmowania dawki 48 mg i otrzymali co najmniej jedną dawkę epkorytamabu. Mediana czasu trwania ekspozycji na epkorytamab wynosiła 4,9 mies.(< 1-30 mies.).

Dane przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych, bez wyodrębnienia chorych na FL.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były CRS, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, zakażenie wirusowe, neutropenia, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka i biegunka.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 50% chorych. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym ($\geq 10\%$) był CRS (34%). U czternastu chorych (3,7%) wystąpiło śmiertelne działanie niepożądane (zapalenie płuc u 9 (2,4%) chorych, zakażenie wirusowe u 4 (1,0%) chorych i ICANS u 1 (0,3%) chorego).

Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia, wystąpiły u 6,8% chorych. Zakończenie leczenia epkorytamabem z powodu zapalenia płuc wystąpiło u 14 (3,7%) chorych, z powodu zakażenia wirusowego u 8 (2,1%) chorych, z powodu zmęczenia u 2 (0,5%) chorych i po 1 chorego (0,3%) z powodu CRS, ICANS lub biegunki.

Opóźnienia przyjęcia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 42% chorych. Działania niepożądane prowadzące do opóźnienia podania dawki ($\geq 3\%$) obejmowały zakażenia wirusowe (17%), CRS (11%), neutropenię (5,2%), zapalenie płuc (4,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (4,2%) i gorączkę (3,7%).

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

Tabela 42.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B lub chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem w badaniu GCT3013-01

	Produkt leczniczy Tepkinly®		
	Działania niepożądane	Częstość występowania – wszystkie stopnie*	Częstość występowania – stopień 3. i 4.*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie wirusowe ^a	Bardzo często	Często
	Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	Często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^c	Bardzo często	Często
	Zakażenie grzybicze ^d	Często	n/d
	Posocznica ^e	Często	Często
	Zapalenie tkanki łącznej	Często	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i>)	Często	n/d
	Neutropenia ^f	Bardzo często	Bardzo często

	Produkt leczniczy Tepkinly®		
	Działania niepożądane	Częstość występowania – wszystkie stopnie*	Częstość występowania – stopień 3. i 4.*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość ^g	Bardzo często	Często
	Małopłytkowość ^h	Bardzo często	Często
	Limfopenia ⁱ	Bardzo często	Często
	Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin ^j	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Niezbyt często
	Hipokaliemia	Często	Często
	Hipofosfatemia	Często	Często
	Hipomagnezemia	Często	Niezbyt często
	Zespół rozpadu guza ^k	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ^l	Często	n/d
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca ^l	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wysięk opłucnowy	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból brzucha ^m	Bardzo często	Często
	Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
	Wymioty	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ⁿ	Bardzo często	n/d
	Świąd	Często	n/d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^o	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^p	Bardzo często	n/d
	Zmęczenie ^q	Bardzo często	Często
	Gorączka ^r	Bardzo często	Często
	Obrzęk ^s	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często

Produkt leczniczy Tepkinly®			
	Działania niepożądane	Częstość występowania – wszystkie stopnie*	Częstość występowania – stopień 3. i 4.*
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	n/d
	Zmniejszone stężenie sodu we krwi [†]	Często	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	Często	n/d

*Stopień działania niepożądanego określono według kryteriów stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych narodowego instytutu raka (NCI CTCAE), wersja 5.0

^aZakażenie wirusowe, w tym COVID-19, zapalenie błony naczyniowej oka i siatkówki wywołane przez wirusa cytomegalii, zapalenie jelita grubego wywołane przez wirusa cytomegalii, zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, wirus opryszczki zwykłej, reaktywacja wirusa opryszczki zwykłej, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, opryszczka jamy ustnej, zespół chorobowy po ostrym przebiegu COVID-19 oraz zakażenie wirusem wywołującym ospę wietrzną i półpasiec

^bZapalenie płuc, w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 oraz zapalenie płuc

^cZakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie krtani, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych

^dZakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza przełyku, kandydoza jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej i gardła

^ePosocznica, w tym bakteremia, posocznica oraz wstrząs septyczny

^fNeutropenia, w tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofili

^gNiedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy

^hMałopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość

ⁱLimfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia

^jZdarzenia oceniano przy użyciu kryteriów konsensusu przyjętego przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*)

^kKliniczny zespół rozpadu guza oceniono w oparciu o kryteria Cairo-Bishop

^lZaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa, częstoskurcz nadkomorowy oraz tachykardia

^mBól brzucha, w tym dyskomfort w brzuchu, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu oraz tkliwość brzuszna

ⁿWysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa oraz wysypka pęcherzykowa

^oBól mięśniowo-szkieletowy, w tym ból pleców, ból kości, ból w boku, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni (ang. *myalgia*), ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból, ból w kończynie oraz ból kręgosłupa

^pReakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zasiniaczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia

^qZmęczenie, w tym osłabienie, zmęczenie oraz senność

^rGorączka, w tym podwyższona temperatura ciała i gorączka

^sObrzęk w tym obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa, opuchlizna oraz opuchlizna twarzy

^tZmniejszone stężenie sodu we krwi, w tym zmniejszone stężenie sodu we krwi i hiponatremia

9.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

Dwupoziomowy schemat zwiększania dawki (chłoniak z dużych komórek B i chłoniak grudkowy)

W badaniu GCT3013-01 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 58% chorych z chłoniakiem z dużych komórek B i chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem z zastosowaniem dwupoziomowego schematu zwiększania dawki. Zespół uwalniania cytokin stopnia 1. wystąpił u 35% chorych, stopnia 2. u 21% chorych, a stopnia 3. u 2,4% chorych. CRS wystąpił ponownie u 21% chorych. CRS dowolnego stopnia wystąpił u 9,8% chorych po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 13% po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 51% po podaniu pierwszej pełnej dawki (15. dzień cyklu 1.), u 6,5% po podaniu drugiej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.) oraz u 3,7% po podaniu trzeciej pełnej dawki (1. dzień cyklu 2.) lub później. Mediana czasu do wystąpienia CRS od ostatniej podanej dawki epkorytamabu wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 12 dni). Mediana czasu do wystąpienia od podania pierwszej pełnej dawki wyniosła 19,3 godziny (zakres: <0,1 do 7 dni). Zespół uwalniania cytokin ustąpił u 99% chorych, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 54 dni). Spośród 171 chorych, u których wystąpił CRS, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały gorączkę 99%, niedociśnienie 32% i niedotlenienie 16%. Pozostałe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u $\geq 3\%$ chorych, obejmowały dreszcze (11%), tachykardię (w tym tachykardię zatokową (11%)), ból głowy (8,2%), nudności (4,7%) i wymioty (4,1%). Przemijająca zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AIAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN) występowała jednocześnie z CRS u 4,1% chorych z CRS.

Trzypoziomowy schemat zwiększania dawki (chłoniak grudkowy)

W badaniu GCT3013-01 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 49% (42/86) chorych leczonych epkorytamabem w zalecanym dla chłoniaka grudkowego trzypoziomowym schemacie zwiększania dawki. Częstość występowania stopnia 1. wynosiła 40%, a stopnia 2. – 9%. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń CRS stopnia ≥ 3 . Zespół uwalniania cytokin wystąpił ponownie u 23% chorych. Większość zdarzeń CRS wystąpiła w cyklu 1., podczas którego takie zdarzenie wystąpiło u 48% chorych. W cyklu 1. CRS wystąpił u 12% chorych po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 5,9% chorych po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 15% chorych po podaniu drugiej dawki pośredniej (15. dzień cyklu 1.) i 37% chorych po

podaniu pierwszej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.). Mediana czasu do wystąpienia CRS od ostatniej podanej dawki epkorytamabu wynosiła 59 godzin (zakres: 1 do 8 dni). Mediana czasu do wystąpienia objawów od podania pierwszej pełnej dawki wynosiła 61 godzin (zakres: 1 do 8 dni). Zespół uwalniania cytokin ustąpił u 100% chorych, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wynosiła 2 dni (zakres 1 do 14 dni).

Ciężkie działania niepożądane związane z CRS wystąpiły u 28% chorych otrzymujących epkorytamab. Opóźnienia w przyjęciu dawki z powodu CRS wystąpiły u 19% chorych otrzymujących epkorytamab. Spośród 42 chorych, u których wystąpił CRS po zastosowaniu zalecanej dawki, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS ($\geq 10\%$) obejmowały gorączkę (100%) i niedociśnienie (14%). Oprócz stosowania kortykosteroidów, u 12% chorych w leczeniu zdarzenia CRS stosowano tocilizumab.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

W badaniu GCT3013-01 ICANS wystąpił u 4,7% (18/382) chorych leczonych epkorytamabem, w tym u 3,1% - stopnia 1., a u 1,3% - stopnia 2. U jednego chorego (0,3%) wystąpiło zdarzenie ICANS stopnia 5. (śmiertelne). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia ICANS od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wynosiła 18 dni (zakres: 8 do 141 dni). Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ustąpił u 94% (17/18) chorych po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Mediana czasu do ustąpienia ICANS wynosiła 2 dni (zakres: 1 do 9 dni). Spośród 18 chorych z ICANS, początek ICANS miał miejsce przed CRS u 11% chorych, jednocześnie z CRS u 44%, po wystąpieniu CRS u 17% i bez CRS u 28%.

Ciężkie zakażenia

W badaniu GCT3013-01 ciężkie zakażenia dowolnego stopnia wystąpiły u 32% (68/215) chorych z chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem. Najczęstsze ciężkie zakażenia obejmowały COVID-19 (8,8%), zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (5,6%), zapalenie płuc (3,7%), zakażenie dróg moczowych (1,9%) oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wynosiła 81 dni (zakres: 1 do 636 dni), a mediana czasu trwania zakażenia wynosiła 18 dni (zakres: 4 do 249 dni). Zdarzenia

stopnia 5. wystąpiły u 8 (3,7%) chorych, z czego u 6 (2,8%) chorych zdarzenie opisano jako COVID-19 lub zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.

Neutropenia

W badaniu GCT3013-01 neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 28% (105/382) chorych, z czego 23% zdarzeń było stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii wyniosła 65 dni (zakres: 2 do 750 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 2 do 415 dni). Spośród 105 chorych, u których wystąpiły przypadki neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii, 61% otrzymało czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) w celu leczenia zdarzeń.

Zespół rozpadu guza

W badaniu GCT3013-01 TLS wystąpił u 1,0% (4/382) chorych. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 18 dni (zakres: 8 do 33 dni), a mediana czasu trwania 3 dni (zakres: 2 do 4 dni).

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu *tumour flare*)

W badaniu GCT3013-01 zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 1,6% (6/382) chorych. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia choroby wynosiła 19,5 dnia (zakres od 9 do 34 dni), a mediana czasu trwania wynosiła 9 dni (zakres od 1 do 50 dni).

9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w FDA 2024

W dokumencie FDA wydanym w 2024 roku wskazano na następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem EPKO:

- ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin;
- ryzyko wystąpienia zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego;
- ryzyko wystąpienia zakażeń;
- ryzyko wystąpienia ryzyko wystąpienia cytopenii;
- ryzyko toksyczności dla zarodka i płodu.

Najczęstsze ($\geq 20\%$) działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zespół uwalniania cytokin, COVID-19, zmęczenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból mięśniowo-szkieletowy, wysypka, biegunka, gorączka, kaszel i ból głowy. Najczęstsze nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stopnia 3. do 4. ($\geq 10\%$) to zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszona liczba białych krwinek i zmniejszone stężenie hemoglobiny.

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

Na stronie internetowej ADRReports oraz na stronie internetowej WHO odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania epkorytamabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem a obserwowanym zdarzeniem w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem** nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazach ADRReports oraz WHO UMC najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia układu immunologicznego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Dodatkowo w bazie ADRReports często raportowano nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, natomiast w bazie WHO UMC – zaburzenia krwi i układu chłonnego, a także zaburzenia układu nerwowego.

Szczegółowe dane dotyczące najczęściej występujących kategorii zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych epkorytamabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
ADRReports (data zbierania danych: 19.01.2025 r.)	
Zaburzenia układu immunologicznego	604
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	420
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	365
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	346
Badania diagnostyczne	203
WHO UMC (data zbierania danych: 19.01.2025 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	339

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	301
Zaburzenia układu immunologicznego	253
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	133
Zaburzenia układu nerwowego	123

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych ze strony internetowej *ADRReports* i *WHO UMC* [ADRReports 2025, WHO UMC 2025]

10. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie EMA 2024

Poniżej przedstawiono ocenę stosunku korzyści do ryzyka w oparciu o dokument EMA z 2024 roku, w którym zaprezentowano wyniki dla chorych z R/R FL z badania *EPCORE NHL-1*, będącego podstawą rejestracji leku Tepkinly® w tym wskazaniu [EMA 2024].

W dokumencie *EMA 2024* jako ważne zidentyfikowane zagrożenia dla leku Tepkinly® wskazano CRS, ICANS i ciężkie zakażenia, natomiast jako ważne potencjalne zagrożenia wymieniono ryzyko przedawkowania z powodu błędów w stosowaniu leków. Brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa terapii [EMA 2024].

Obecnie nie istnieje powszechnie akceptowany standard opieki w leczeniu R/R FL ze względu na bardzo zróżnicowany przebieg kliniczny choroby. Leczenie R/R FL zależy od poprzednich stosowanych schematów leczenia, czasu trwania remisji, stanu sprawności i innych czynników. Żadna z dostępnych opcji leczenia nie jest uważana za terapię wpływającą na wyleczenie choroby. W tej populacji nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna [EMA 2024].

Obserwowane wskaźniki odpowiedzi na leczenie przekładają się na klinicznie istotną korzyść, co potwierdza także czas trwania odpowiedzi na terapię EPKO. Uważa się, że zaktualizowane wyniki DOR są klinicznie istotne i wystarczające, aby poprzeć pozytywne wyniki ORR dla EPKO w rozpatrywanej populacji docelowej. Nowy schemat dawkowania jest poparty danymi dotyczącymi bezpieczeństwa oraz wspierającymi je danymi farmakokinetycznymi i dotyczącymi skuteczności [EMA 2024].

Profil bezpieczeństwa EPKO wydaje się, że jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa EPKO w DLBCL i zgodny z tym, czego można oczekiwać od bispecyficznego leku angażującego limfocyty T skierowanego przeciwko CD3/CD20 [EMA 2024].

Całkowity stosunek korzyści do ryzyka dla leku Tepkinly w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej uznano za pozytywny [EMA 2024].

11. Ograniczenia

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

- brak badań klinicznych dla epkorytamabu z grupą kontrolną – w analizie wykorzystano dowody dla chorych z R/R FL z jednoramiennego badania eksperymentalnego *EPCORE NHL-1*;
- nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia dla interwencji i populacji w niniejszej analizie;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla epkorytamabu stosowanego w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż epkorytamab jest terapią zarejestrowaną w leczeniu FL stosunkowo niedawno, tj. w czerwcu 2024 roku w Stanach Zjednoczonych i w sierpniu 2024 - roku w krajach UE. Produkt leczniczy Tepkinly® jest już refundowany w Polsce w 3. lub kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [Obwieszczenie MZ], w związku z tym znane są dane z rzeczywistej praktyki klinicznej z zastosowaniem EPKO w zbliżonym wskazaniu hematoonkologicznym;

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie EPCORE NHL-1

- otwarty, jednoramienny projekt badania, bez grupy porównawczej lub kontrolnej. W związku z tym na obserwowane wyniki mogły mieć wpływ inne czynniki, takie jak naturalny przebieg choroby lub jednocześnie przyjmowane leki. Należy jednak zauważyć, że w badaniu żadne jednocześnie przyjmowane leki przeciw chłoniakowi nie były dozwolone. Ze względu na jednoramienny charakter badania, istnieją jednak ograniczenia w ocenie powiązania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- mniejsza liczebność próby, a tym samym zmniejszona moc statystyczną w niektórych podgrupach;
- w przypadku populacji chorych poddanych intensywnemu leczeniu wstępnemu, istnieje możliwość zakłóceń związanych z wcześniejszymi terapiami;
- pochodzenie etniczne nie zostało zgłoszone w badaniu w przypadku chorych zarejestrowanych poza Stanami Zjednoczonymi;
- według autorów badania nie przewiduje się, aby optymalizacja cyklu 1 miała wpływ m.in. na skuteczność, ale biorąc pod uwagę krótszy czas trwania obserwacji w porównaniu z kohortą podstawową, nie należy obecnie dokonywać bezpośrednich porównań wyników;
- mediana okresów obserwacji w badaniu jest stosunkowo krótka, biorąc pod uwagę przewlekły charakter chłoniaka grudkowego, ale należy podkreślić, iż planowana jest dodatkowa obserwacja chorych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

12.1. EPCORE NHL-1

Monoterapia EPKO w badaniu *EPCORE NHL-1* **wykazała znaczną, klinicznie istotną skuteczność u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, w tym głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie.**

Dla kohorty podstawowej odsetek ORR wg IRC wyniósł 82,0%, natomiast 62,5% chorych osiągnęło CR (DCO: 21.04.2023 r.). Zbieżne wyniki raportowano również dla kohorty C1 OPT. Warto również podkreślić, że mediana DOR wynosiła 21,4 mies., a mediana DOCR nie została osiągnięta, co wskazuje na uzyskanie przez chorych trwałej odpowiedzi na leczenie.

Dla DCO: 21.04.2023 r., mediana PFS w kohorcie podstawowej wynosiła 15,4 miesiąca, natomiast mediana OS nie została osiągnięta. Również wyniki dla mediany TTR i TTCR wynoszące odpowiednio 1,4 i 1,5 mies. w obu kohortach, wskazują na stosunkowo szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas terapii EPKO, co jest uważane za korzystne w rozpatrywanej populacji chorych, która jest szczególnie obciążona.

W badaniu mierzono również częstość występowania negatywnego wyniku MRD, tj. negatywnego wyniku dla występowania choroby resztkowej. Choroba resztkowa jest częstą przyczyną niepowodzenia leczenia. Świadczy ona o małej liczbie przetrwałych komórek nowotworowych, na które nie zadziały leki w trakcie leczenia bądź remisji. W obu analizowanych kohortach częstość negatywizacji MRD wyniosła ponad 63%.

Terapia EPKO ma akceptowany profil bezpieczeństwa, a ewentualne działania niepożądane są łatwe do opanowania. W kohorcie podstawowej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u 93% chorych, AE związane z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia – u 37,5% chorych, natomiast **SAE** związane z leczeniem raportowano – u 46,9% chorych. Żaden zgon odnotowany w badaniu nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem. U zdecydowanej większości chorych TEAE występowały jedynie u pojedynczych osób.

Celem optymalizacji cyklu 1 było zmniejszenie częstości występowania i nasilenia zespołu uwalniania cytokin, co zostało osiągnięte w badaniu. W kohorcie podstawowej CRS i ICANS u chorych z FL odnotowano odpowiednio u 66,4% (przy czym o ≥ 3 . stopniu nasilenia

u 2 (1,6% chorych) i u 6,3% chorych (przy czym brak zdarzeń ≥ 3 . stopnia). W kohorcie C1 OPT odnotowano zmniejszenie częstości występowania CRS – ogółem zdarzenie wystąpiło u ok. 49% chorych.

Wyniki te wskazują, że EPKO może być ważną opcją terapeutyczną w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Tepkinly®* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem CRS, ICANS oraz ciężkich zakażeń. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. Należy zauważyć, że powyższe zdarzenia były również oceniane w ramach monitorowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w badaniu klinicznym *EPCORE NHL-1*.

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

12.4. Wnioski

Wyniki badania fazy 2 *EPCORE NHL-1* dostarczają dowodów na bezpieczeństwo i skuteczność EPKO w nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaku grudkowym. **Monoterapia EPKO doprowadziła do głębokich, trwałych odpowiedzi na leczenie w populacji poddanej intensywnemu leczeniu, w tym u chorych z cechami choroby wysokiego ryzyka lub u chorych w późniejszych liniach leczenia.**

Analiza mierzalnej choroby resztkowej (MRD) wykazała wysoki wskaźnik negatywizacji MRD, co wiązało się z poprawą przeżycia wolnego od progresji.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi doniesieniami na temat EPKO. W kohorcie C1 OPT, zoptymalizowany, trzystopniowy schemat dawkowania oraz proste środki profilaktyczne w postaci deksametazonu i nawodnienia przyniosły niższe wskaźniki zespołu uwalniania cytokin, bez zgłaszanego zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego oraz wstępne wskaźniki odpowiedzi sugerujące brak utraty skuteczności.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania epkorytamabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedną z najskuteczniejszych metod

**dostępnych obecnie w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego w ≥ 3 .
linii leczenia.**

13. Dyskusja

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tepkinly® (epkorytamab) w ramach istniejącego Programu lekowego B.12.FM *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)*. Zgodnie z proponowanym programem lekowym do leczenia epkorytamabem kwalifikowani będą dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL), u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia ogólnoustrojowego. W związku z tym populację docelową stanowią chorzy leczeni w ramach 3. lub kolejnych linii terapii.

Chłoniak grudkowy jest najczęściej występującym indolentnym chłoniakiem nieziarniczym. Część chorych z FL doświadcza szybkiej progresji choroby oraz coraz bardziej opornych na leczenie nawrotów choroby, a w konsekwencji sukcesywnie co raz niższych wskaźników odpowiedzi na leczenie i krótszego czasu do zastosowania kolejnej terapii [Linton 2024].

Szczególnie złe rokowania występują u chorych z progresją w czasie 24 miesięcy od leczenia pierwszego rzutu (POD24), chorych w zaawansowanym wieku (≥ 65 r.ż.), z chorobami współistniejącymi, wyższym wskaźnikiem FLIPI lub większą liczbą wcześniejszych terapii [Linton 2024].

Obecnie nie istnieje powszechnie akceptowany standard opieki w leczeniu R/R FL ze względu na bardzo zróżnicowany przebieg kliniczny choroby. Leczenie R/R FL zależy m.in. od poprzednich schematów leczenia, czasu trwania remisji czy stanu sprawności [EMA 2024]. W rozpatrywanej populacji docelowej występuje niezaspokojona potrzeba bezpiecznego, skutecznego leczenia z wygodną drogą podania, które można podawać w warunkach ambulatoryjnych.

Nowe opcje terapeutyczne, mające na celu zaspokojenie niezaspokojonych potrzeb chorych, w rozpatrywanej populacji chorych obejmują m.in. terapie CAR-T (tisa-cel, axi-cel i liso-cel), oraz bispecyficzne przeciwciała CD3 $\times$ CD20 (np. epkorytamab, mosunetuzumab) [Linton 2024]. Warto jednak podkreślić, że w porównaniu z terapiami CAR-T, bispecyficzne przeciwciała są znacznie łatwiej dostępne (tzw. „z półki”) [Linton 2024].

Terapie CAR-T wymagają kondycjonowania terapiami limfodeplecyjnymi, a dostęp do nich jest ograniczony do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia. W przeciwieństwie do terapii CAR-T, epkorytamab może być stosowany we wszystkich ośrodkach specjalizujących się w leczeniu chorych onkologicznych bez opóźnień i bez ograniczeń związanych z indywidualną produkcją

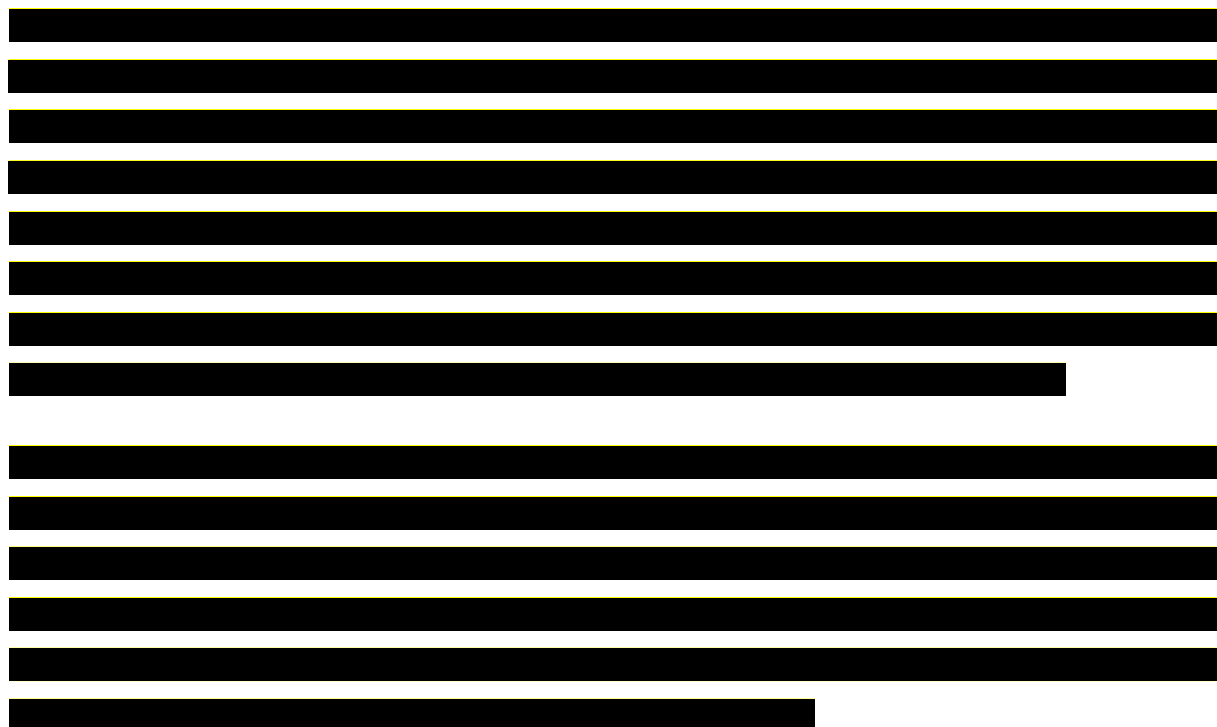
terapii komórkowych CAR-T, które mogą uniemożliwić dostęp do leczenia chorym z szybko postępującą chorobą i pilnie potrzebującym leczenia [EMA 2024a].

Epkorytamab, bispecyficzne przeciwciało CD3 × CD20, wykazał specyficzną, wysoce silną aktywność przeciwnowotworową w badaniach przedklinicznych, indukując cytotoksyczność przeciwko złośliwym komórkom B CD20⁺ za pośrednictwem limfocytów T [Linton 2024].

Podskórne podanie EPKO skraca całkowity czas podawania leczenia. Zapewnia również wygodę pracownikom służby zdrowia i chorym – w dokumencie EMA wskazano, iż większość ankietowanych chorych opisała podanie podskórne jako pozytywne lub neutralne doświadczenie. Chorym podobało się, że zastrzyk trwał krótko, podanie było bezbolesne i minimalnie inwazyjne. Ponadto podskórna droga podania zapewnia korzystny profil farmakokinetyczny [EMA 2024a].

Ocenę wiarygodności wewnętrznej analizy przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jednoramienne badanie *EPCORE NHL-1* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EPKO w analizowanej populacji chorych. W związku z tym przeprowadzenie porównania dla epkorytamabu z komparatorami poprzez wspólną referencję okazało się niemożliwe.

[REDACTED]



Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniono jako **średnią**. W niniejszym raporcie dla analizowanej interwencji uwzględniono wyniki pochodzące wyłącznie z eksperymentalnego badania jednoramiennego *EPCORE NHL-1*. Obecnie nie jest możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ponieważ nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Jednocześnie warto zaznaczyć, że epkorytamab jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno, a populacja z badania *EPCORE NHL-1* była reprezentatywna dla populacji docelowej, co tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Natomiast w wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych, nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego dla epkorytamabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane, a tym samym wpłynąć na zmianę wnioskowania. W związku z tym ryzyko *publication bias* określono na poziomie bardzo niskim.

W podstawowej kohorcie terapia EPKO spowodowała głębokie i trwałe odpowiedzi, z ogólnym i całkowitym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym odpowiednio 82,0% i 62,5%. **Wskaźniki odpowiedzi były konsekwentnie wysokie w większości podgrup, w tym w przypadku chorych szczególnie obciążonych**. Całkowite odpowiedzi na leczenie odnotowano m.in. u

chorych opornych na ostatnią linię leczenia, co wskazuje, że EPKO może zapewniać silną aktywność przeciwnowotworową u chorych intensywnie przeleczonych i wysoce opornych na leczenie.

Warto również podkreślić, że mediana DOR wynosiła ponad 21 mies., a mediana DOCR nie została osiągnięta, co wskazuje na uzyskanie przez chorych trwałej odpowiedzi na leczenie. Również wyniki dla mediany TTR i TTCR wskazują na stosunkowo szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas terapii EPKO, co jest uważane za korzystne w rozpatrywanej populacji chorych która jest szczególnie obciążona.

Analiza profilu bezpieczeństwa epkorytamabu wykazała, że jest on akceptowalny. Działania niepożądane EPKO w podstawowej kohorcie były możliwe do kontrolowania i zbliżone do zdarzeń odnotowanych w populacji z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Ze względu na mechanizm działania aktywujących komórek T należy spodziewać się zdarzeń takich jak CRS, ICANS i CTLS, podobnie jak neutropenii i zakażeń. Odnotowane w badaniu przypadki neutropenii były możliwe do opanowania i żaden chory nie przerwał leczenia EPKO z tego powodu.

Zespół uwalniania cytokin i zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego były możliwe do opanowania w podstawowej kohorcie chorych z FL i przeważnie o niskim stopniu nasilenia. Bezpieczeństwo terapii zostało dodatkowo zoptymalizowane w kohorcie optymalizacji cyklu 1. Włączenie drugiej dawki pośredniej (3 mg) do schematu stopniowego dawkowania w cyklu 1., profilaktyczny deksametazon jako preferowany kortykosteroid (ze względu na wydłużony czas działania i lepszą penetrację do OUN niż prednizolon) oraz odpowiednie nawodnienie podczas cyklu 1 doprowadziły do poprawy bezpieczeństwa poprzez złagodzenie zespołu uwalniania cytokin i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. Częstość występowania i nasilenie zespołu uwalniania cytokin zostały znacznie zmniejszone w porównaniu z kohortą podstawową, z klinicznie znaczącym zmniejszeniem liczby zdarzeń stopnia 2. i brakiem zdarzeń stopnia 3. lub wyższego [EMA 2024].

Usunięcie obowiązkowej hospitalizacji nie miało wpływu na diagnozę zespołu uwalniania cytokin. Zespół uwalniania cytokin można zidentyfikować w odpowiednim czasie i skutecznie

leczyć u chorych leczonych ambulatoryjnie, z hospitalizacją stosowaną w razie potrzeby klinicznej³⁷ [EMA 2024].

Optimalny czas trwania leczenia przeciwciałami bispecyficznymi CD3 × CD20 w chłoniakach nie został jeszcze określony. W przeciwieństwie do strategii o ustalonym czasie trwania, schemat dawkowania EPKO wykorzystuje strategię leczenia do progresji, która może pozwolić na kontynuację terapii u chorych, którzy odnoszą korzyści w celu utrzymania u nich odpowiedzi. Leczenie do progresji może pomóc w sprostaniu obecnym wyzwaniom związanym z potencjalnym nawrotem po terapii przeciwciałami o ustalonym czasie trwania, zapewniając ciągle zaangażowanie komórek T [Linton 2024].

Badanie *EPCORE NHL-1* zostało przeprowadzone w szczytowym okresie pandemii COVID-19, kiedy pojawiły się wysoce zakaźne warianty i kiedy odnotowano globalny wzrost zakażeń u chorych z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, w tym chłoniakiem grudkowym. Hematologiczne nowotwory złośliwe i związane z nimi terapie, w tym terapie zubożające komórki B, takie jak przeciwciała monoklonalne, przeciwciała bispecyficzne i terapie komórkami CAR-T, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z powodu infekcji, w tym COVID-19. W badanej populacji zidentyfikowano wiele ustalonych czynników ryzyka poważnych skutków COVID-19 tzn. chorzy mieli hematologiczne nowotwory złośliwe i byli aktywnie leczeni przeciwnowotworowo, a część chorych miało dodatkowe czynniki ryzyka związane z zaawansowanym wiekiem i chorobami współistniejącymi, takimi jak przewlekła choroba płuc [Linton 2024].

Chociaż nie przeprowadzono testów wariantowych, w badaniu *EPCORE NHL-1* zaobserwowano nieproporcjonalnie wyższe wskaźniki śmiertelnych zakażeń w porównaniu z innymi badaniami EPKO ze względu na rekrutację w szczytowym okresie występowania wariantu Omicron. Analizy wrażliwości dla zgonów związanych z COVID-19 wskazują, że pandemia mogła wpłynąć na wyniki analiz „czasu do zdarzenia”, w tym na przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite [Linton 2024].



[REDACTED]

Podsumowując, dane przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż epkorytamab może przynieść znaczące korzyści chorym z R/R FL. Odnotowano występowanie częściowej całkowitej odpowiedzi na leczenie epkorytamabem u wysokiego odsetka intensywnie przeleczonych chorych z R/R FL, u których nie powiodło się kilka linii leczenia. W badaniu *EPCORE NHL-1* wykazano, że podawanie podskórne EPKO okazało się skuteczne przy jednoczesnym obniżeniu stężenia cytokin w osoczu w porównaniu z podawaniem dożylnym [Linton 2024]. **EPKO odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych z R/R FL, a zaletą terapii EPKO w porównaniu z terapiami CAR-T jest to, że lek jest natychmiast dostępny i nie wymaga podania w wyspecjalizowanych ośrodkach.**

Należy podkreślić, iż komitet EMA uznał, że wyniki otrzymane dla EPKO stanowią klinicznie istotną korzyść [Linton 2024, EMA 2024a]. Zgłoszony ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) po leczeniu EPKO jest uważany za klinicznie istotny. Biorąc pod uwagę, że aspekty bezpieczeństwa wydają się być zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa EPKO i nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń, ogólnie rzecz biorąc korzyści dla chorych

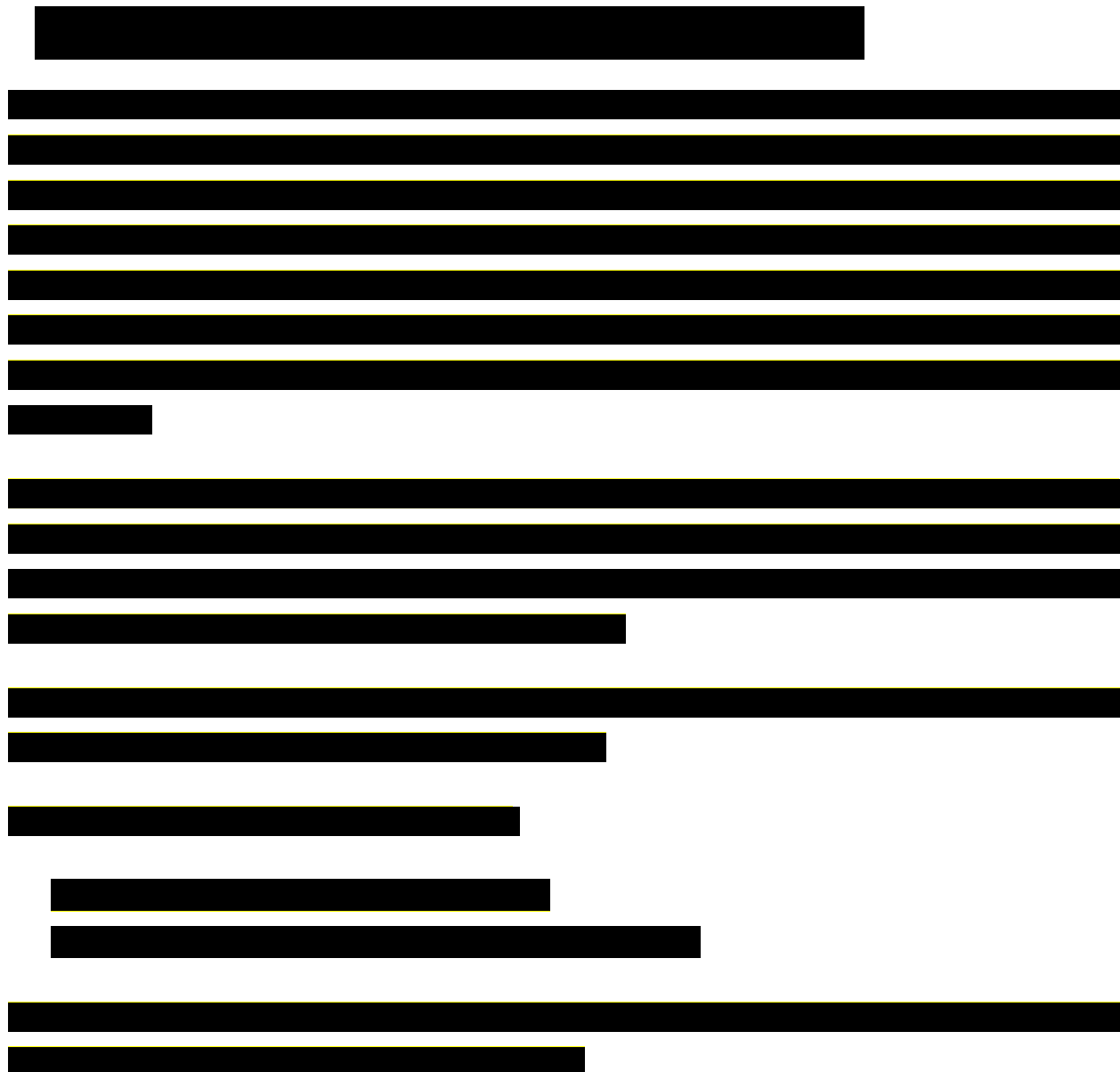
wynikające z natychmiastowej dostępności EPKO we wskazaniu FL przewyższają ryzyko związane z faktem, że oczekuje się na kolejne dane z badania głównego [EMA 2024].

[REDACTED]

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych, a jej profil bezpieczeństwa jest korzystny.

W związku z tym zasadnym jest objęcie produktu leczniczego Tepkinly® finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2. linie leczenia ogólnoustrojowego.

14. Załączniki



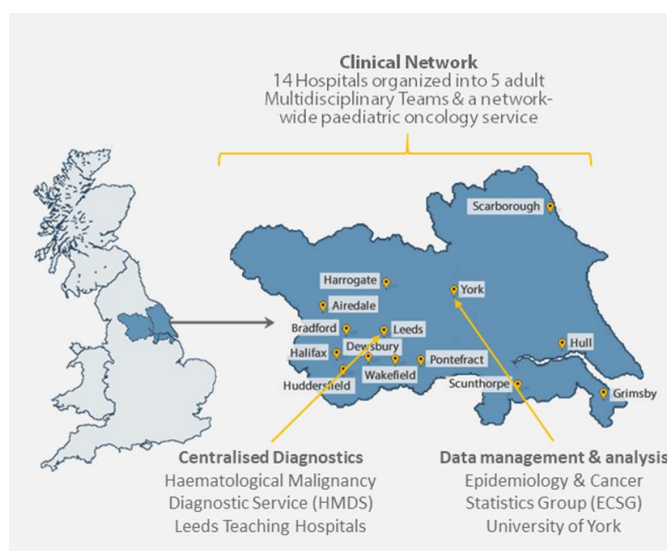
14.1.1. HMRN

HMRN (Sieć Badań nad Nowotworami Hematologicznymi) to wspólne przedsięwzięcie, które zostało zainicjowane w 2004 roku przez naukowców z Uniwersytatu York i klinicystów NHS pracujących w 14 szpitalach. Projekt HMRN stanowi rzeczywisty zbiór danych z Wielkiej Brytanii. Jest to niezależny rejestr. Praktyka kliniczna w ramach HMRN jest zgodna

z krajowymi wytycznymi w Wielkiej Brytanii, a wszystkie nowotwory hematologiczne i ich prekursory są diagnozowane i kodowane przy użyciu najnowszej klasyfikacji ICD-O-3 Światowej Organizacji Zdrowia w jednym zintegrowanym laboratorium hematopatologicznym, uznanym na całym świecie *Haematological Malignancy Diagnostic Service (HMDS)* [HMRN].

HMRN obejmuje byłe dwie sąsiednie brytyjskie sieci onkologiczne (*Yorkshire and the Humber & Yorkshire Coast Cancer Networks*). Populacja chorych w ramach HMRN, licząca około 4 milionów osób, ma podobny profil wieku i płci jak w Wielkiej Brytanii oraz porównywalny rozkład społeczno-ekonomiczny i miejsko-wiejski jak w Anglii. Te podobieństwa z brytyjskim systemem powszechnej opieki zdrowotnej, oznaczają, że wyniki można uogólnić na cały kraj [HMRN].

Rysunek 13. Sieć HMRN



Źródło: HMRN

Populacyjna kohorta chorych, która jest głównym źródłem danych HMRN, obejmuje wszystkich chorych, u których zdiagnozowano hematologiczny nowotwór złośliwy lub powiązany stan prekursorowy w badanym regionie. Chorzy są włączeni do kohorty w dniu postawienia rozpoznania (~2500 rocznie) i są regularnie monitorowani. Oprócz danych laboratoryjnych generowanych przez HMDS i danych klinicznych zebranych z dokumentacji medycznej chorych, HMRN jest powiązany danymi dotyczącymi ogólnokrajowych informacji o zgonach, rejestracjach nowotworów i statystykach epizodów szpitalnych. Dane i charakterystyki populacji oparte na

obszarze, w tym miary deprywacji społeczno-ekonomicznej i statusu miejskiego / wiejskiego, są rutynowo uzyskiwane z brytyjskiego spisu ludności i Urzędu Statystyk Krajowych [HMRN].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

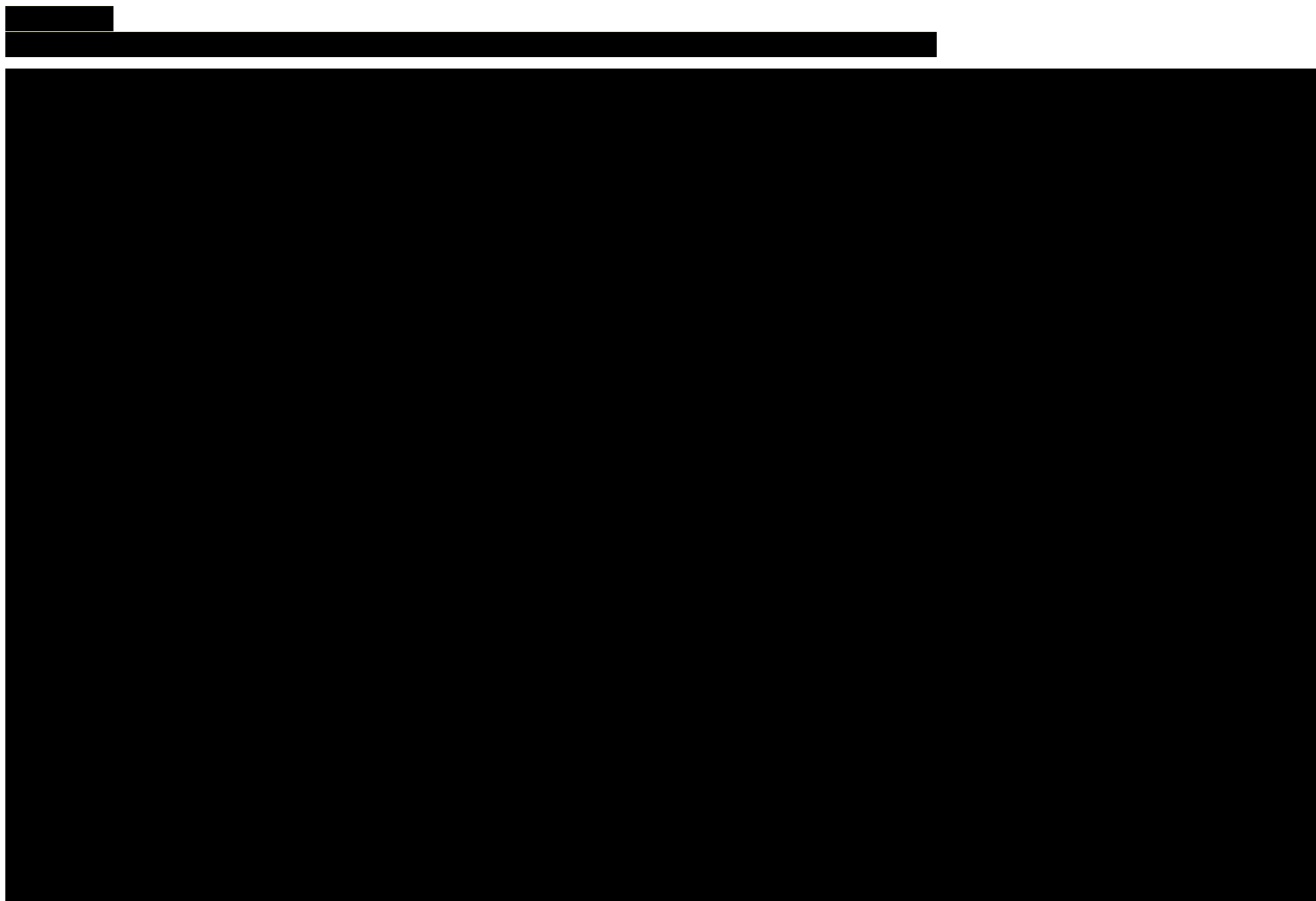
[REDACTED]

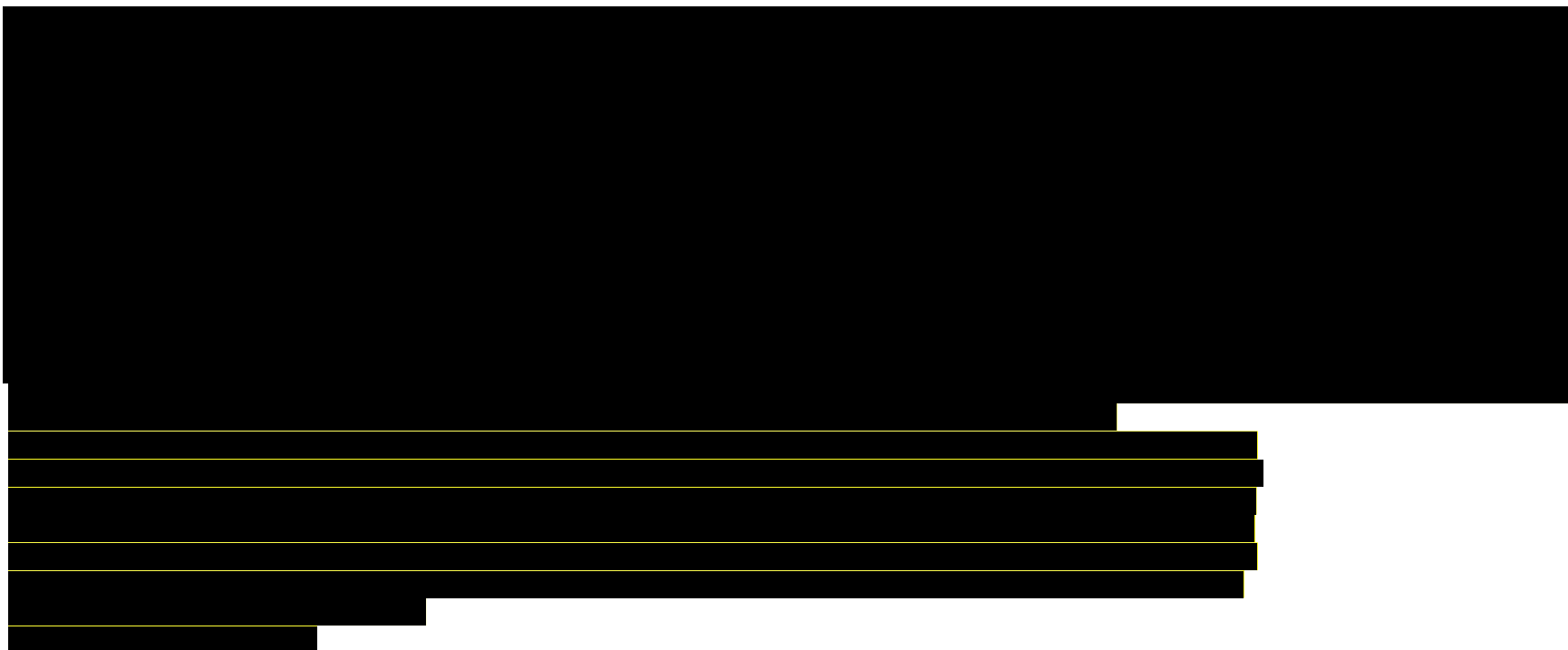
[REDACTED]

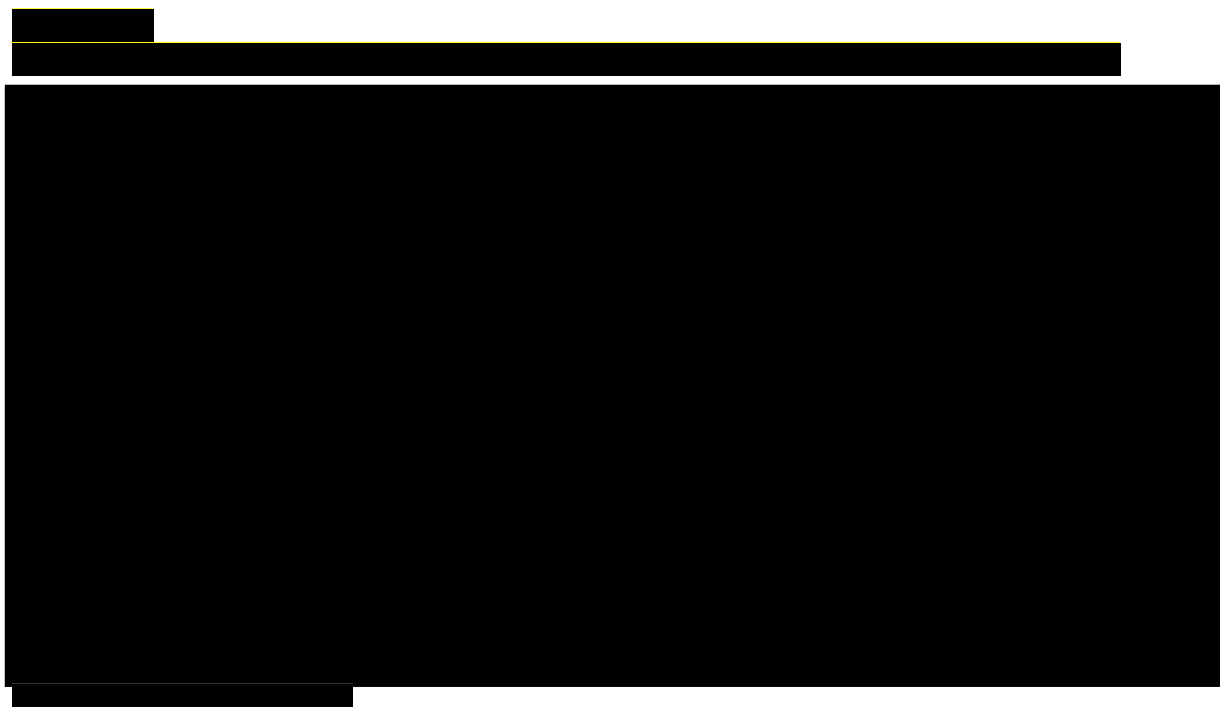
[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]







14.2. EPCORE NHL-1 – dodatkowe wyniki

14.2.1. COVID-19

Część badania dotycząca fazy ekspansji dla chorych z FL została przeprowadzona w całości podczas pandemii koronawirusa 2019 (COVID-19) i w czasie, gdy wysoce zakaźne warianty Omicron były powszechne na całym świecie. Pierwszy uczestnik badania podpisał świadomą zgodę na udział w badaniu 19 czerwca 2020 r., a kliniczny DCO miał miejsce 21 kwietnia 2023 r. [EMA 2024].

W badaniu *EPCORE NHL-1* przeprowadzono analizy wrażliwości dla przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego dla skorygowanej populacji z wyłączeniem chorych, u których zgony odnotowane w badaniu były związane z COVID-19. Analizy wrażliwości miały na celu ocenę czy zgony związane z COVID-19 mogły mieć wpływ (tj. skrócić) obserwowane w badaniu DOR, PFS lub OS u chorych z FL [EMA 2024].

Zastosowano konserwatywne podejście w celu zidentyfikowania chorych, którzy zmarli z powodu przyczyny związanej z COVID-19 – zgony wynikające z klinicznie zgodnej choroby u osoby z prawdopodobnym lub potwierdzonym COVID-19 zostały ocenzone, chyba że istniała wyraźna alternatywna przyczyna zgonu, która nie mogła być związana z COVID-19 [Linton 2024].

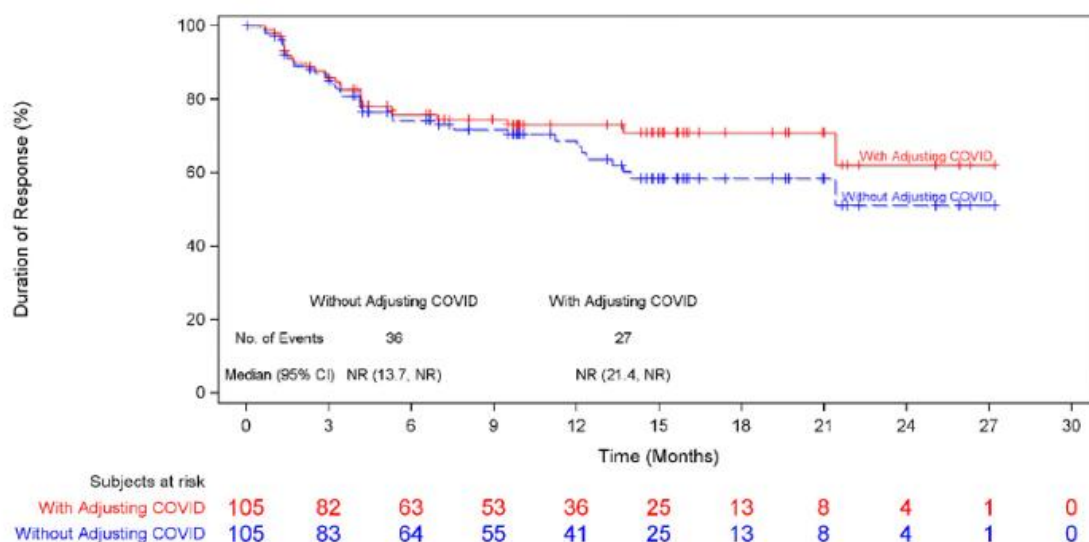
Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 14,8 miesiąca mediana DOR wśród chorych z FL nie została osiągnięta (95% CI: 21,4 miesiąca; n/o) po uwzględnieniu zgonów z powodu COVID-19. Szacunkowy odsetek chorych pozostających w odpowiedzi po 12 i 18 miesiącach wyniósł odpowiednio 73,1% i 71% po uwzględnieniu zgonów z powodu COVID-19, w porównaniu z odpowiednio 68,7% i 58,4% bez uwzględnienia korekty (Rysunek poniżej).

Przeżycie bez progresji choroby i ogólne przeżycie uległy poprawie po przeprowadzeniu analizy wrażliwości *post hoc* uwzględniającej zgony spowodowane COVID-19. Obserwowano podobny wpływ zgonów z powodu COVID-19 na PFS i OS u chorych odpowiadających na leczenie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 22.

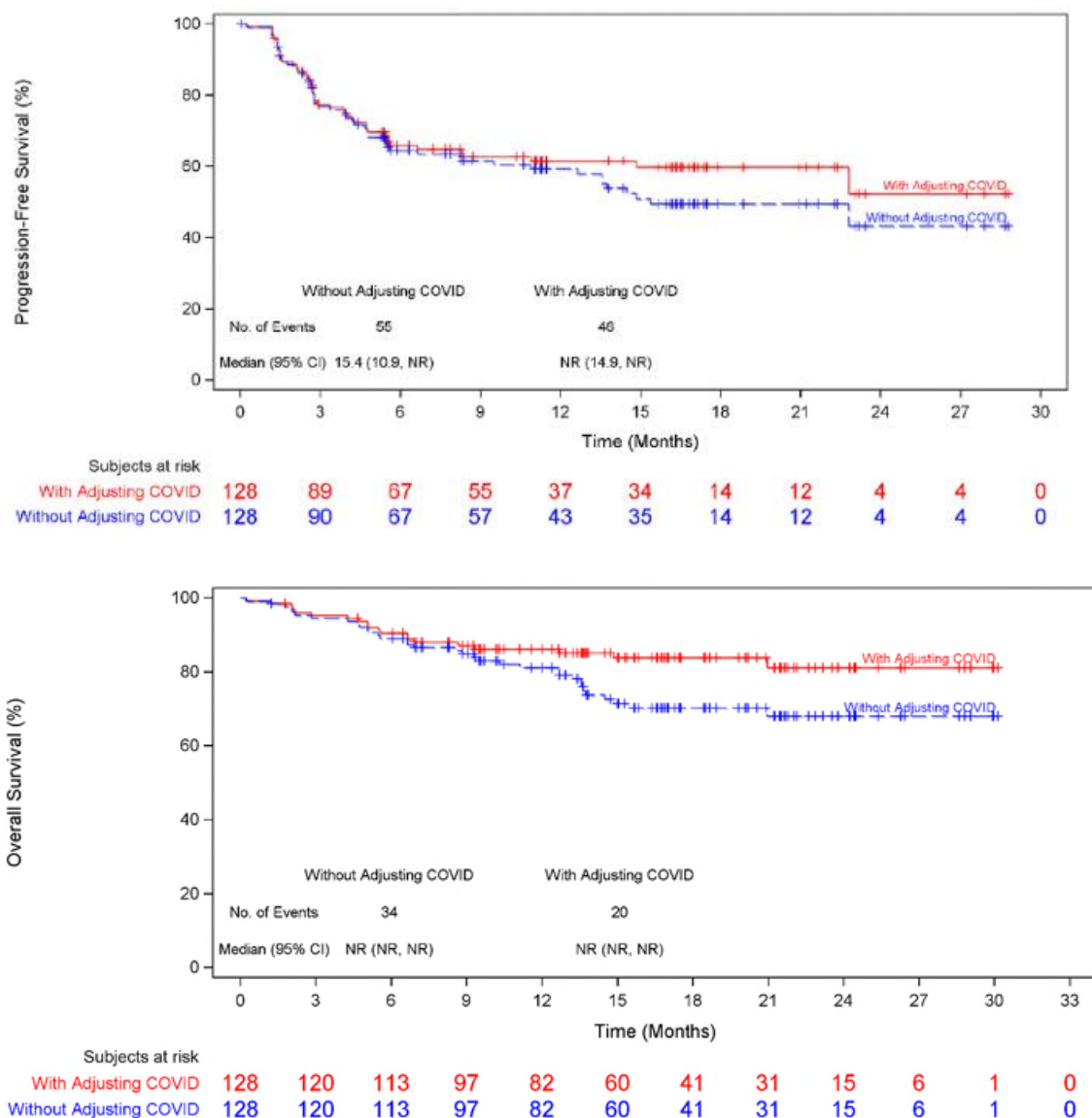
Wykres Kaplana-Meiera dotyczący wpływu zgonów związanych z COVID-19 na DOR, na podstawie oceny IRC zgodnie z kryteriami Lugano



Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (EMA 2024)

Rysunek 23.

Wykres Kaplana-Meiera dotyczący wpływu zgonów związanych z COVID-19 na PFS i OS zgodnie z kryteriami Lugano



Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (EMA 2024)

14.2.2. ORR i CR – dane w podgrupach

Na poniższych rysunkach przedstawiono dane dotyczące analizy we wstępnie określonych podgrupach dla wskaźnika ORR i CR według oceny IRC zgodnie z kryteriami *Lugano 2014* w badaniu *EPCORE NHL-1*.

Odpowiedzi na leczenie obserwowano w badaniu we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym u osób z cechami choroby wysokiego ryzyka. W przypadku większości podgrup wskaźnik ORR był ogólnie spójny z wynikami dla ogólnej populacji chorych z FL.

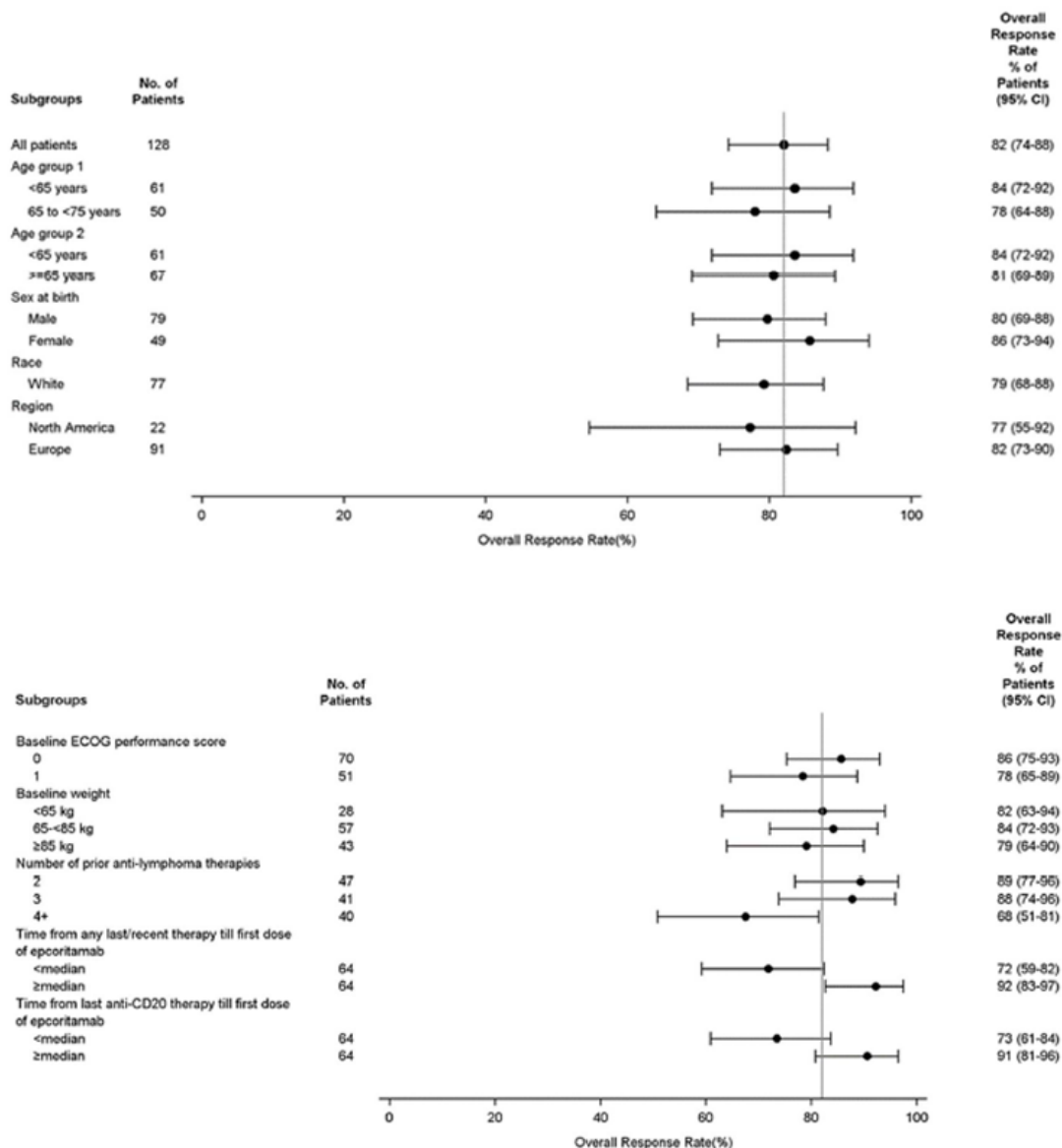
Zgodnie z oczekiwaniami niższe wskaźniki odpowiedzi obserwowano u chorych z czterema lub więcej wcześniejszymi liniami leczenia lub u chorych opornych na ostatnią terapię systemową.

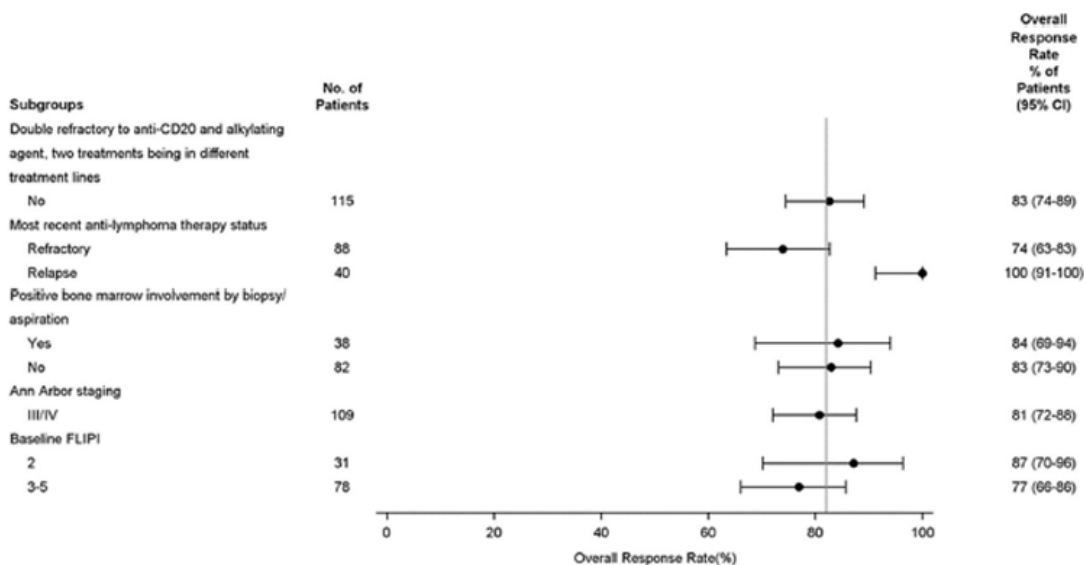
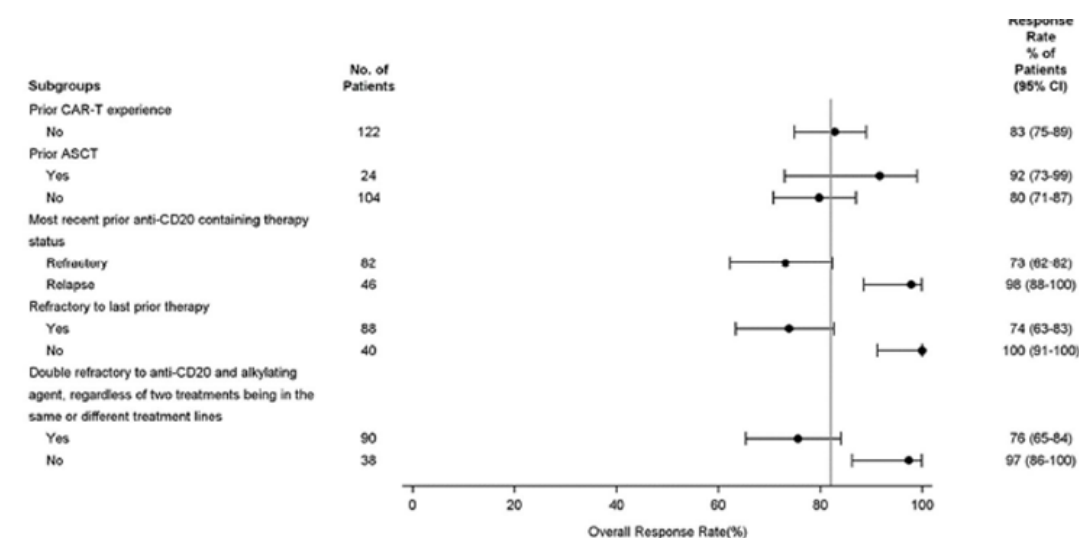
Wyniki w podgrupach dla DCO: 16 października 2023 r. były zbieżne z wynikami dla wcześniejszego DCO [EMA 2024].

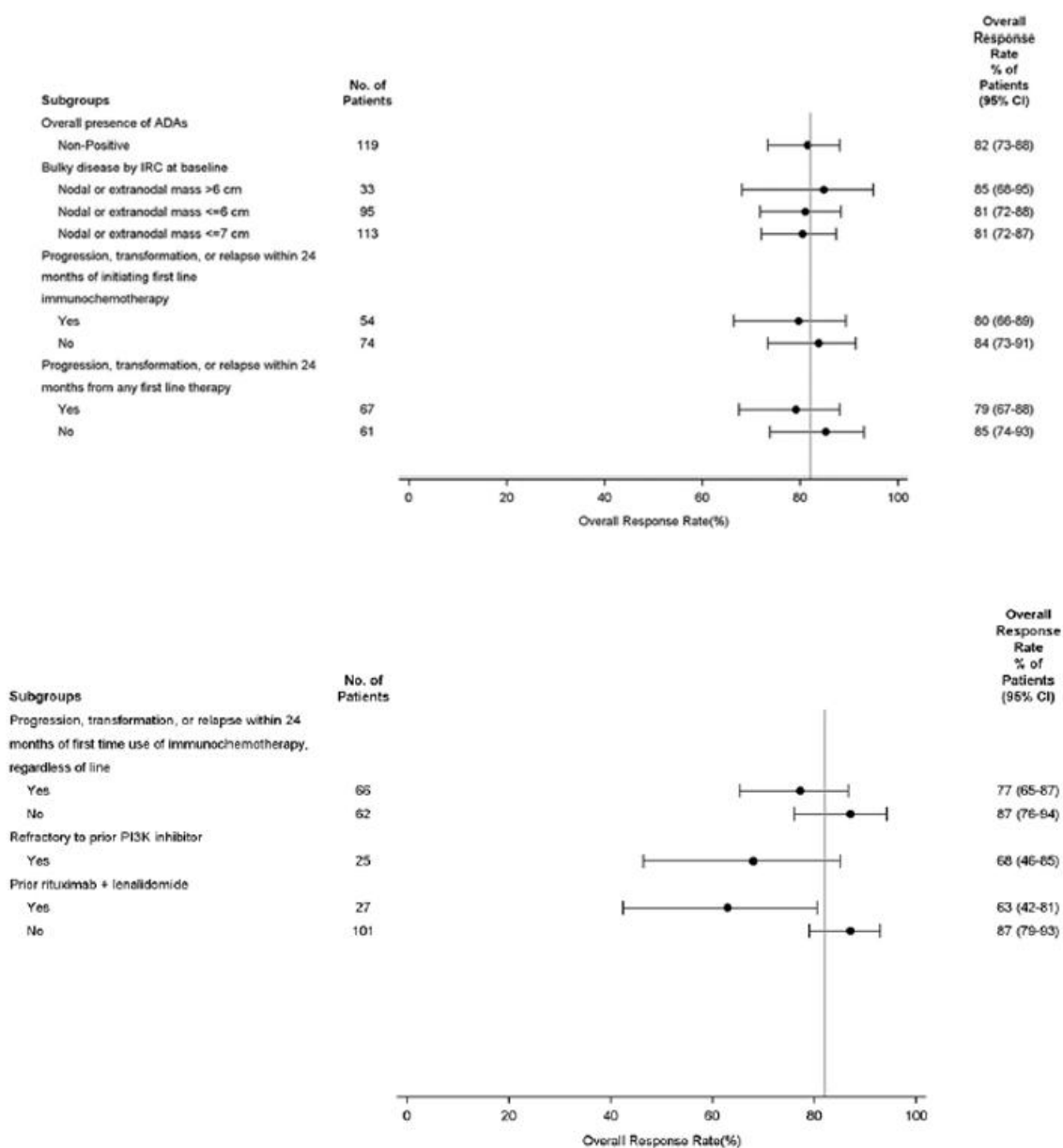
Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 24.

Analiza ORR w podgrupach chorych na podstawie badania *EPCORE NHL-1* – dane dla kohorty podstawowej



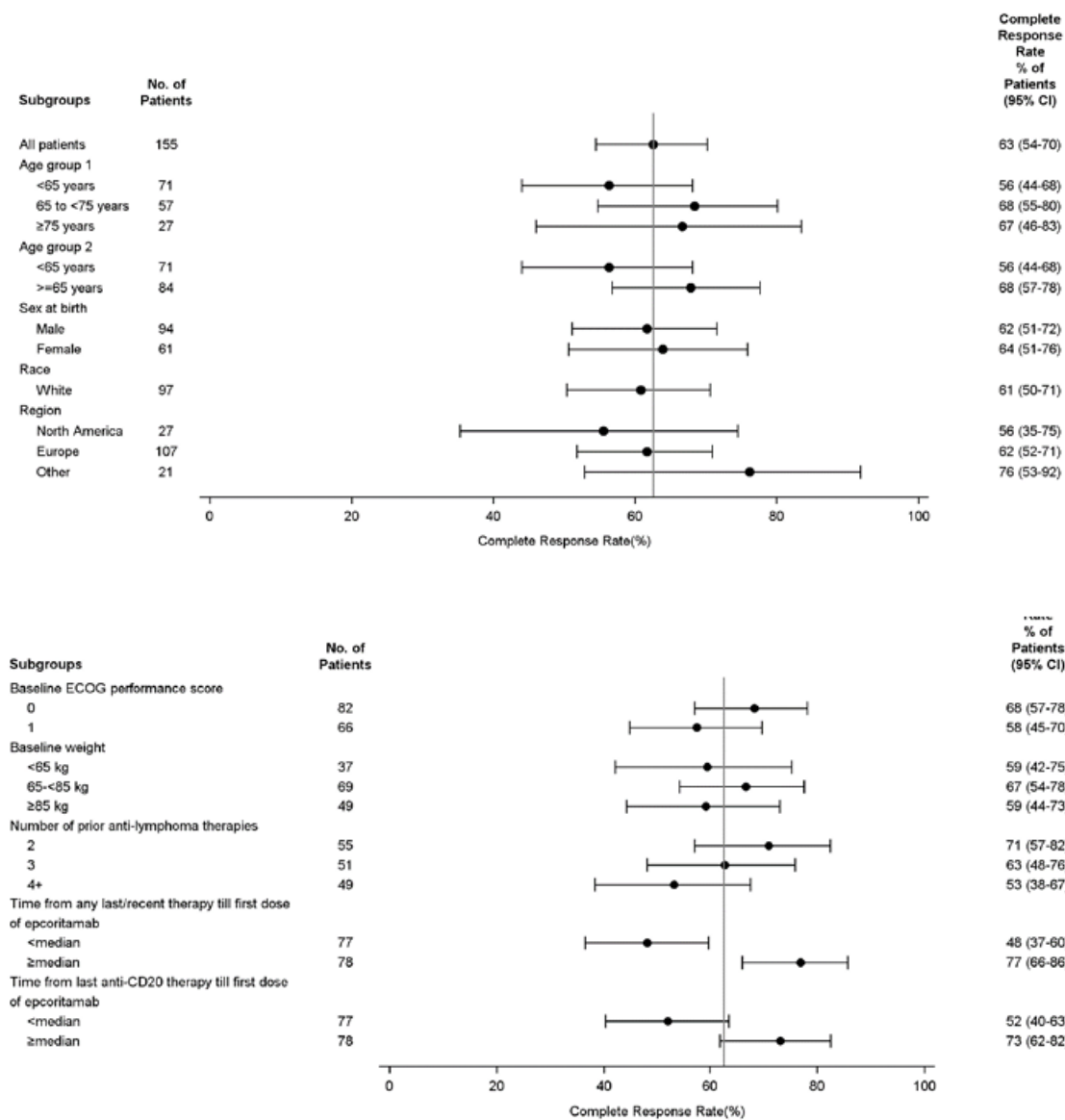


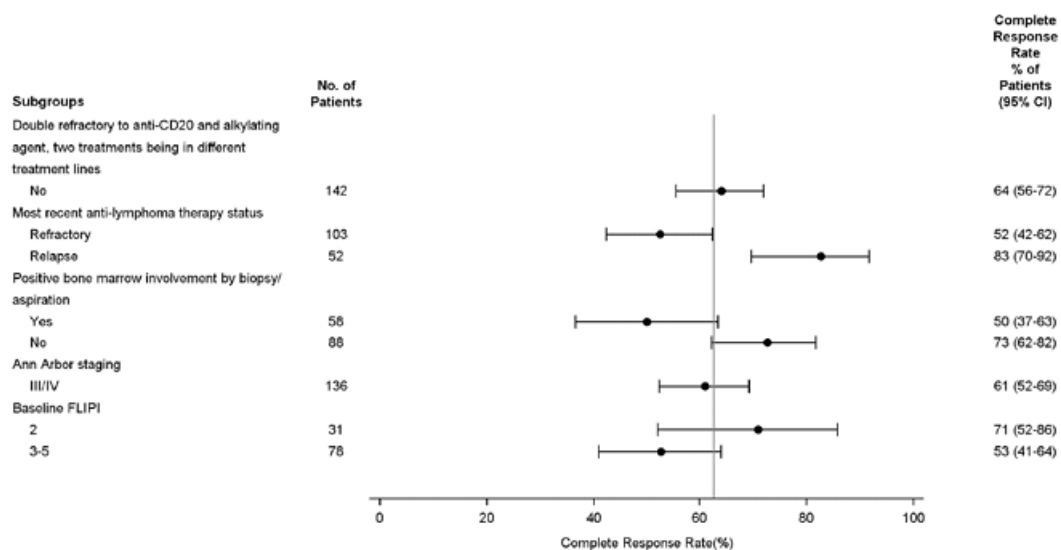
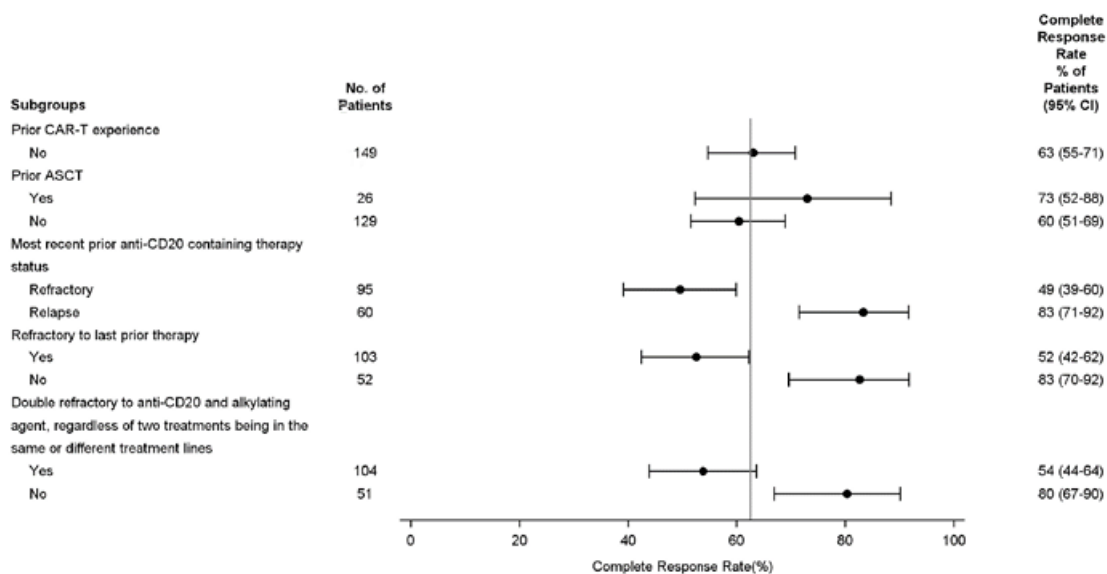


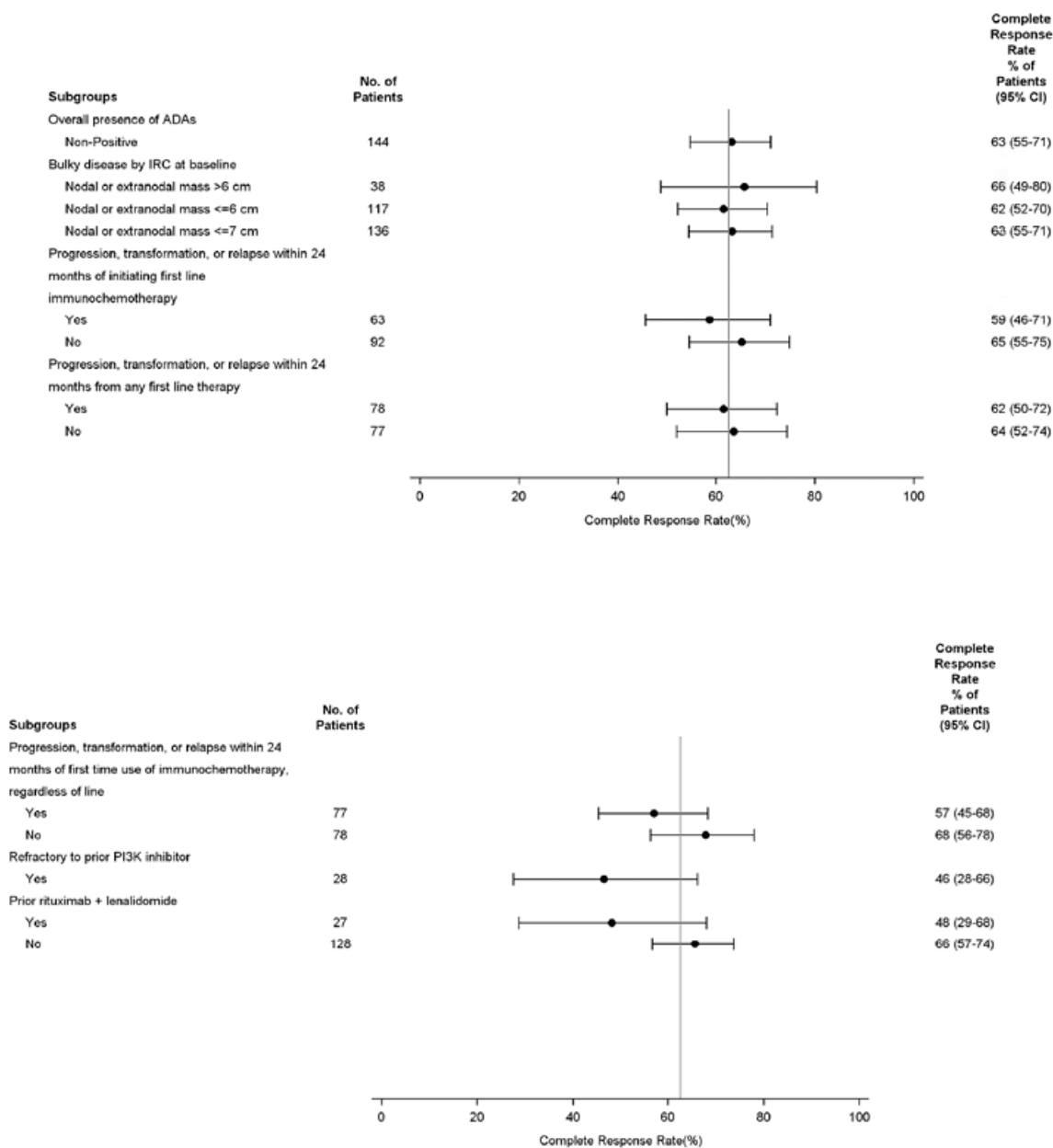
*podgrupy z małą liczbą chorych tj. N <20 wykluczono z analizy
Źródło: badanie *EPCORE NHL-1* (EMA 2024)

Rysunek 25.

Analiza CR w podgrupach chorych na podstawie badania *EPCORE NHL-1* – dane dla kohorty podstawowej







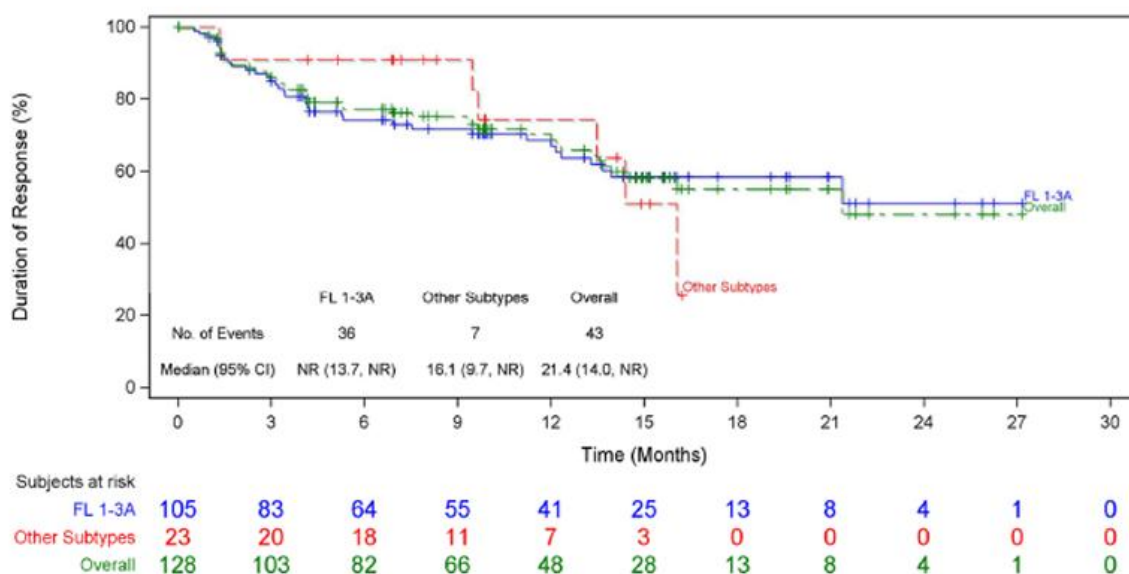
*podgrupy z małą liczbą chorych tj. N <20 wykluczono z analizy
Źródło: badanie *EPCORE NHL-1* (EMA 2024)

14.2.3. DOR

Na poniższych Rysunkach przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny IRC – definicja podstawowa.

Rysunek 26.

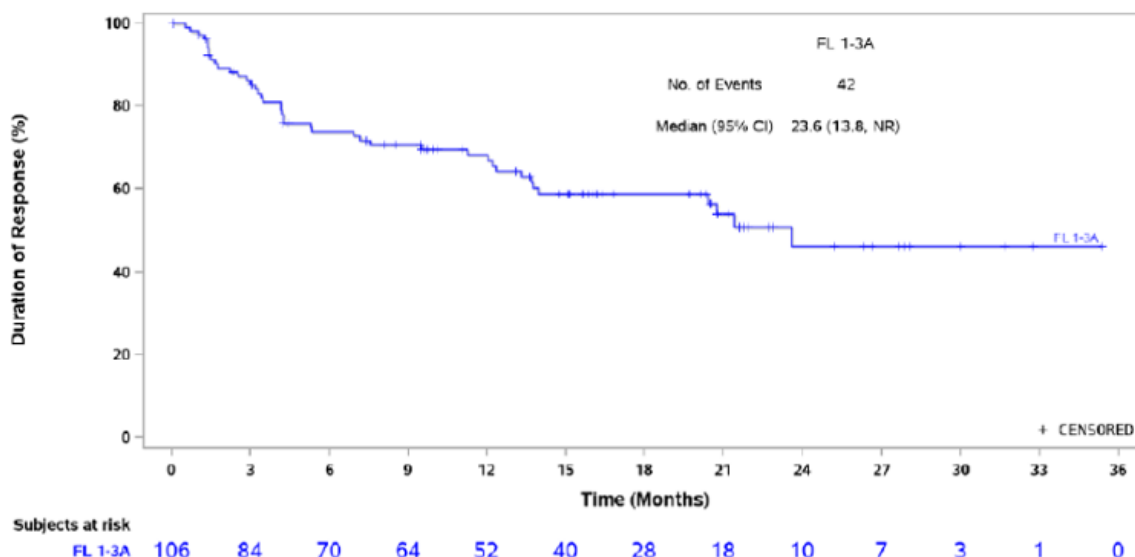
Krzywa KM dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny IRC – definicja podstawowa – dane dla kohorty podstawowej (DCO: 21.04.2023 r.)



Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (EMA 2024)

Rysunek 27.

Krzywa KM dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny IRC – definicja podstawowa – dane dla kohorty podstawowej (DCO: 16.10.2023 r.)



Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (EMA 2024)

14.2.4. PFS – dane w podgrupach

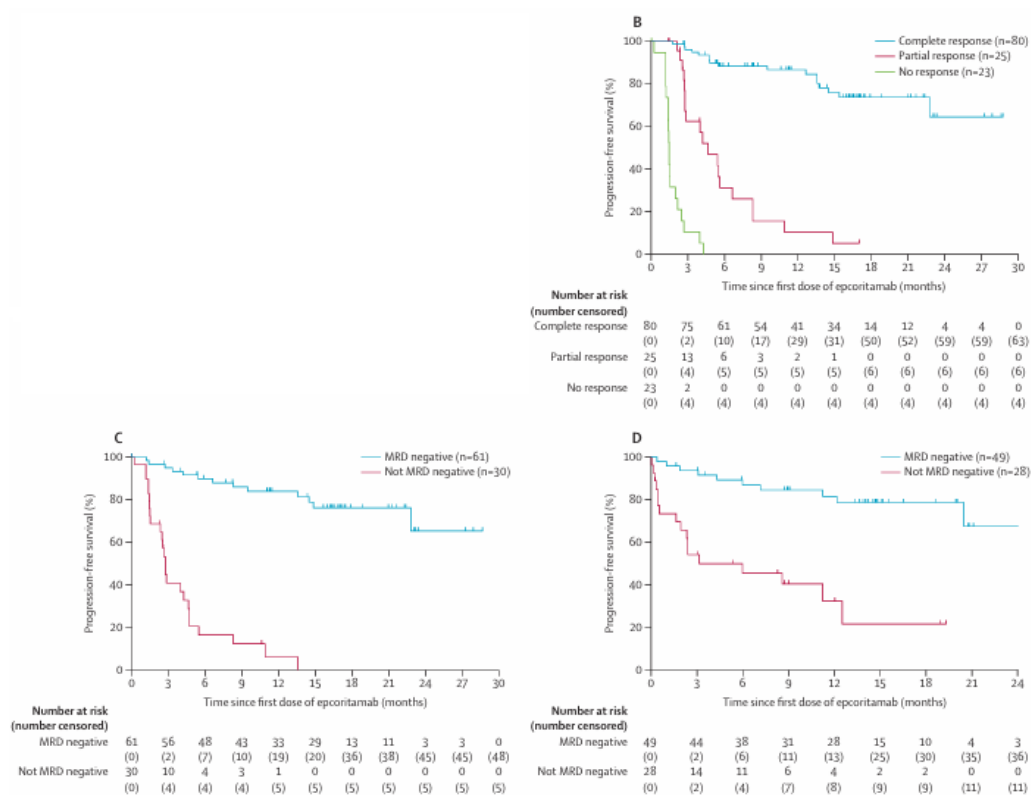
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe K-M dla PFS dla kohorty podstawowej.

Według oszacowań autorów badania po 18 miesiącach od rozpoczęcia terapii u 73,8% (95% CI: 60,1; 83,4) chorych z całkowitą odpowiedzią nie stwierdzono progresji choroby (Rysunek B). **Wśród chorych, u których wynik MRD był ujemny, wskaźniki przeżycia bez progresji choroby były wyższe w porównaniu z chorymi, u których wynik MRD nie był ujemny,** i były podobne we wszystkich wstępnie określonych podgrupach wysokiego ryzyka (Rysunek C).

Wśród 77 chorych, u których można było ocenić MRD w analizie przełomowej przeprowadzonej w cyklu 3. w dniu 1., wyniki podobnie wykazały wyższy wskaźnik przeżycia bez progresji choroby u chorych, u których MRD było ujemne (Rysunek D).

Dodatkowo, autorzy badania wskazali, iż przeżycie bez progresji choroby i całkowite przeżycie uległy poprawie po przeprowadzeniu analizy wrażliwości *post hoc* uwzględniającej zakażenie COVID-19.

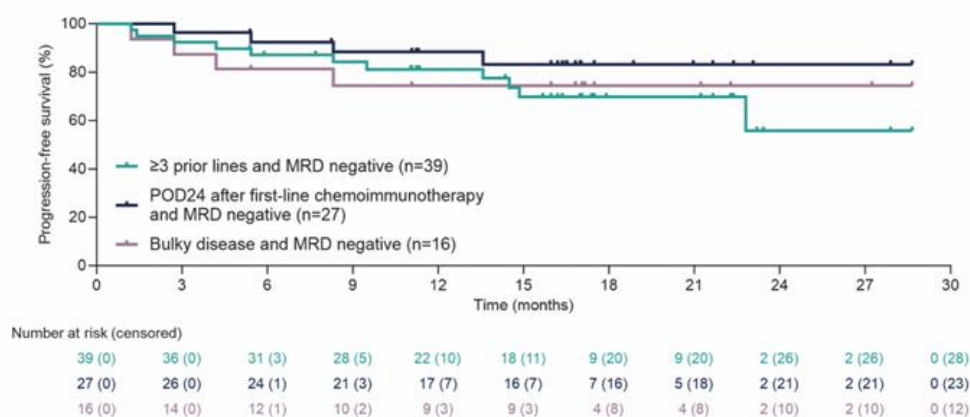
Rysunek 28.
Krzywe KM dla PFS – dane dla kohorty podstawowej



*Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji według wyników odpowiedzi (B), przeżycia wolnego od progresji według statusu MRD (C), przeżycia wolnego od progresji według statusu MRD w analizie przełomowej w cyklu 3. w 1. dniu (D). Wszyscy włączeni do badania chorzy (n=128) zostali uwzględnieni na wykresie B. Chorzy z MRD, u których można było ocenić MRD, zostali uwzględnieni na wykresie C (n=91). Chorzy z wartością MRD w cyklu 3. w 1. dniu zostali uwzględnieni w części D (n=77)

Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (Linton 2024)

Rysunek 29.
Krzywa KM dla PFS wśród chorych z ujemnym wynikiem MRD – dane dla kohorty podstawowej



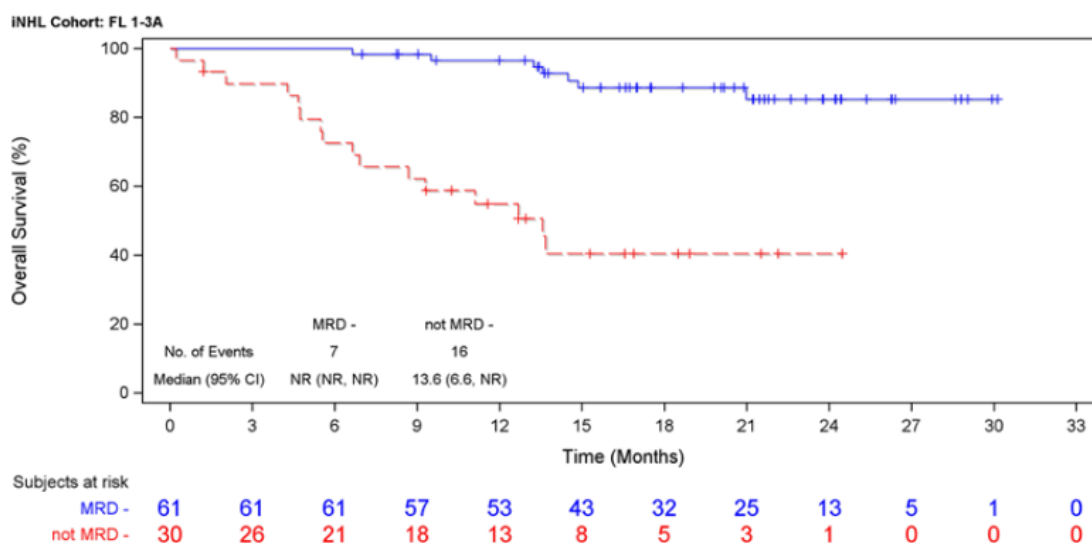
Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (Linton 2024)

14.2.5. OS – dane w podgrupach

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe K-M dla OS w podgrupach wyodrębnionych w zależności od statusu MRD.

Rysunek 30.

Krzywa K-M dla OS – ocena wg IRC według kryteriów Lugano – definicja podstawowa według statusu negatywności MRD



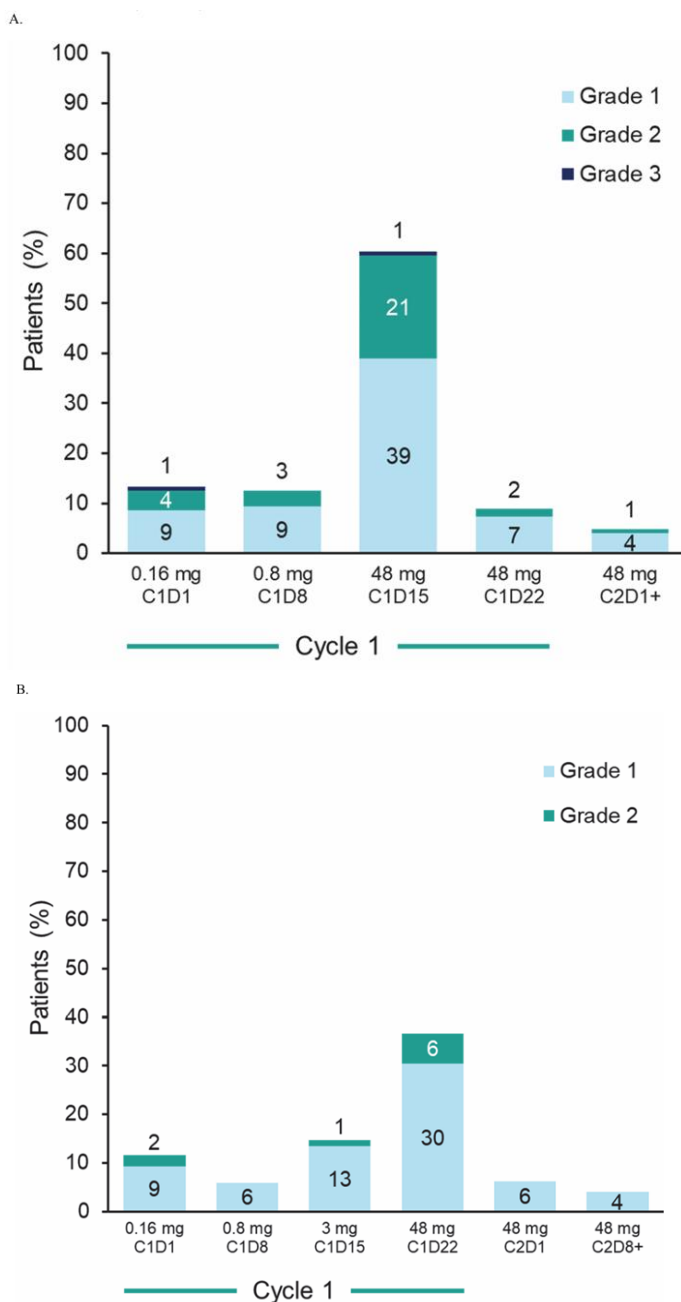
Źródło: badanie *EPCORE NHL-1* (EMA 2024)

14.2.6. CRS

Poniżej przedstawiono wykresy słupkowe podsumowujące liczbę chorych z zespołem uwalniania cytokin w zależności od odstępu między dawkami w kohorcie podstawowej (wykres A) i kohorcie optymalizacji cyklu 1 (wykres B).

Rysunek 31.

Liczba chorych z zespołem uwalniania cytokin w zależności od odstępu między dawkami – dane dla kohorty podstawowej



Źródło: badanie EPCORE NHL-1 (Linton 2024)

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



14.5. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

W wyniku przeglądu nie odnaleziono zakończonych (nieopublikowanych) badań klinicznych dla rozpatrywanej interwencji w analizowanej populacji docelowej.

14.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 51.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(epcoritamab OR "epcoritamab-bysp" OR "gen 3013" OR "gen-3013" OR gen3013 OR Tepkinly OR epkinly)	90	230^	36*
#2	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparativel OR comparative OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask	21 207 615	22 489 789^^	n/d

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
	OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")			
#3	#1 AND #2	60	193	n/d
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	158	n/d

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL wynosiła 36

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^it

Data wyszukiwania: 05.12.2024 r.

14.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 52.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych*

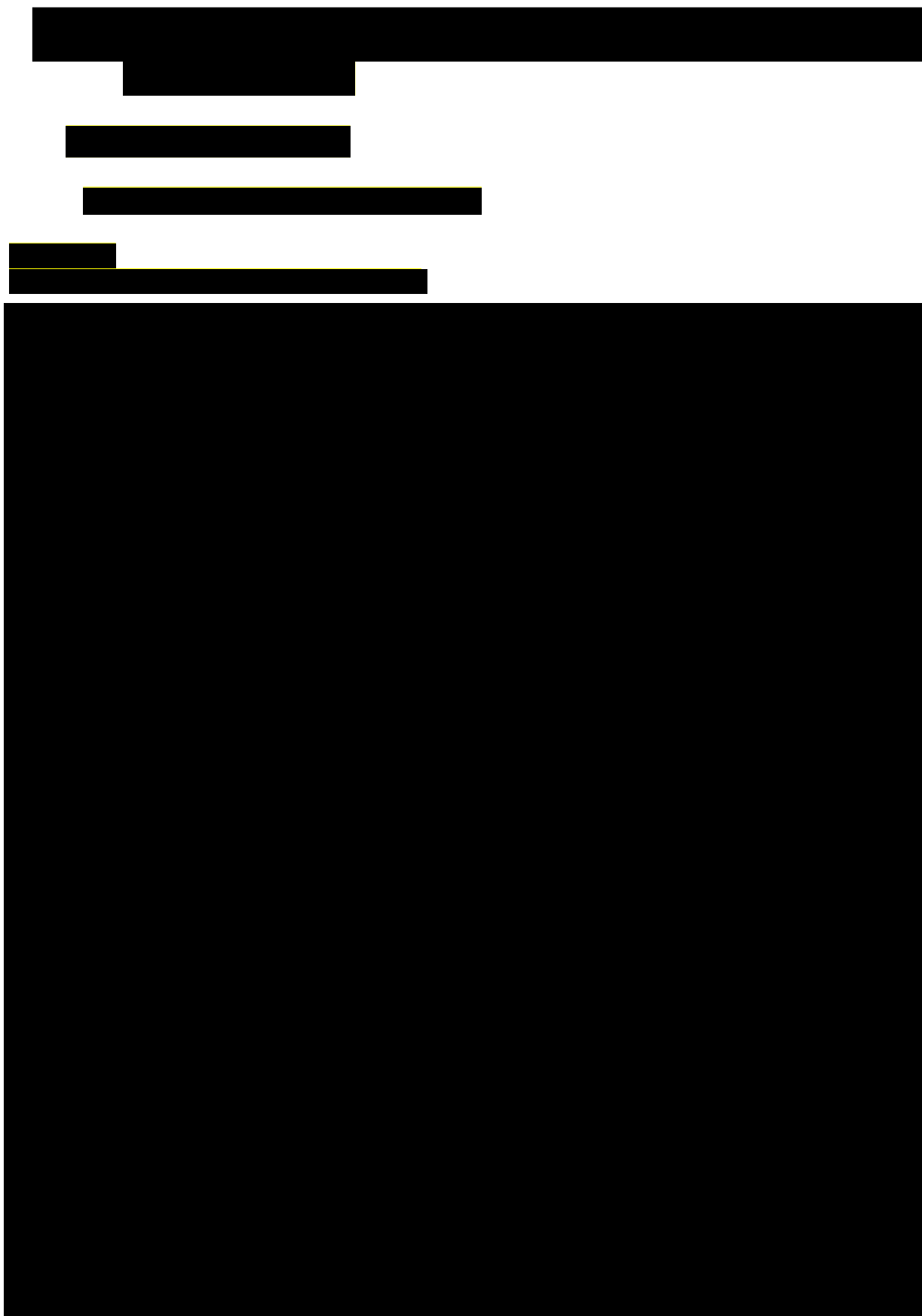
Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) www.ema.europa.eu	epcoritamab	7
	Tepkinly	12
	Epkinly	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	epcoritamab	1
	Tepkinly	1
	Epkinly	0
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	epcoritamab	1
	Tepkinly	0
	Epkinly	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	epcoritamab	23
	Tepkinly	0
	Epkinly	23
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(epcoritamab OR Tepkinly OR Epkinly)	36
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(epcoritamab OR Tepkinly OR Epkinly)	10
	epkorytamab	0

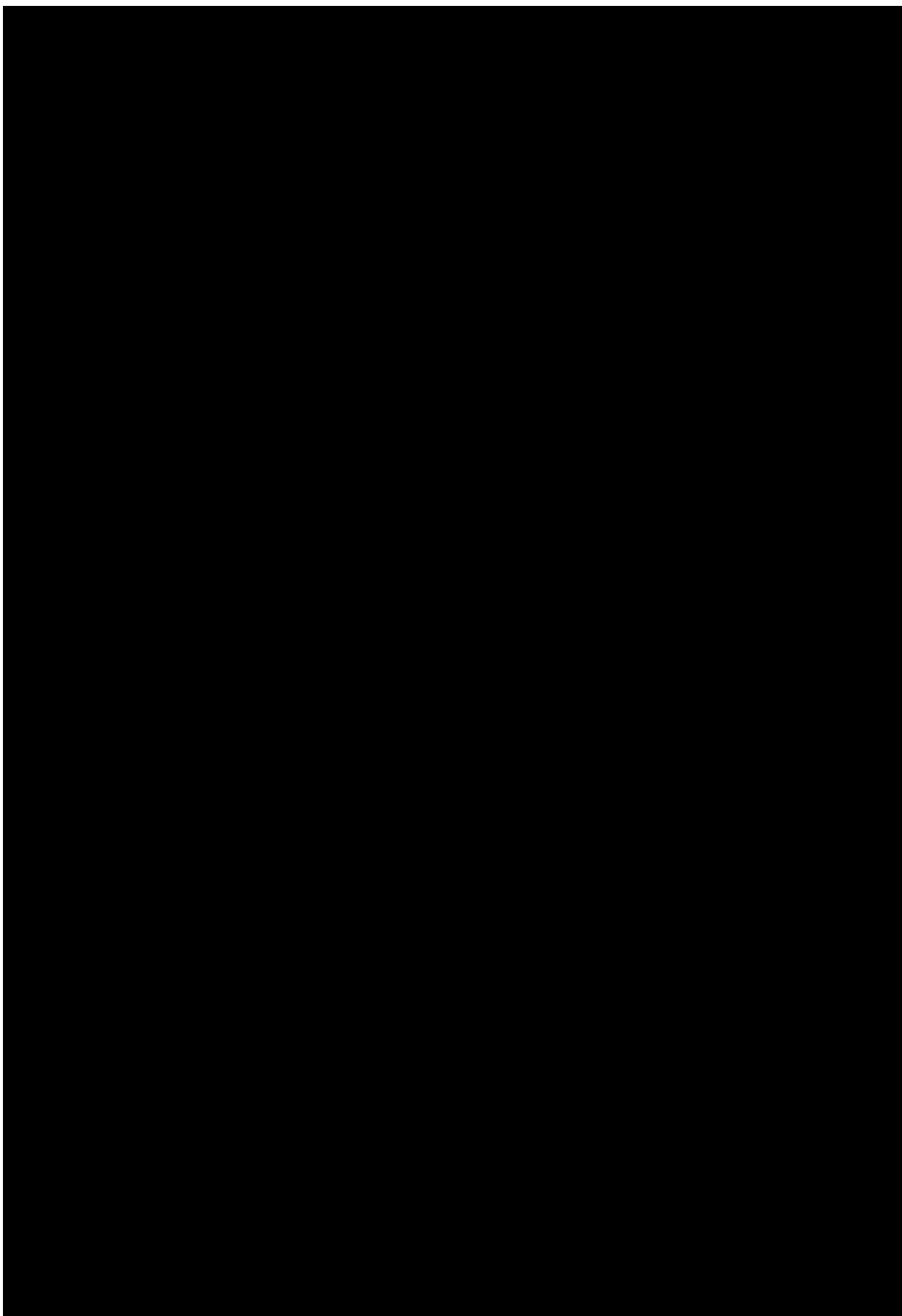
Baza	Strategia	Wynik
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Tepkinly	0
	Epkinly	0

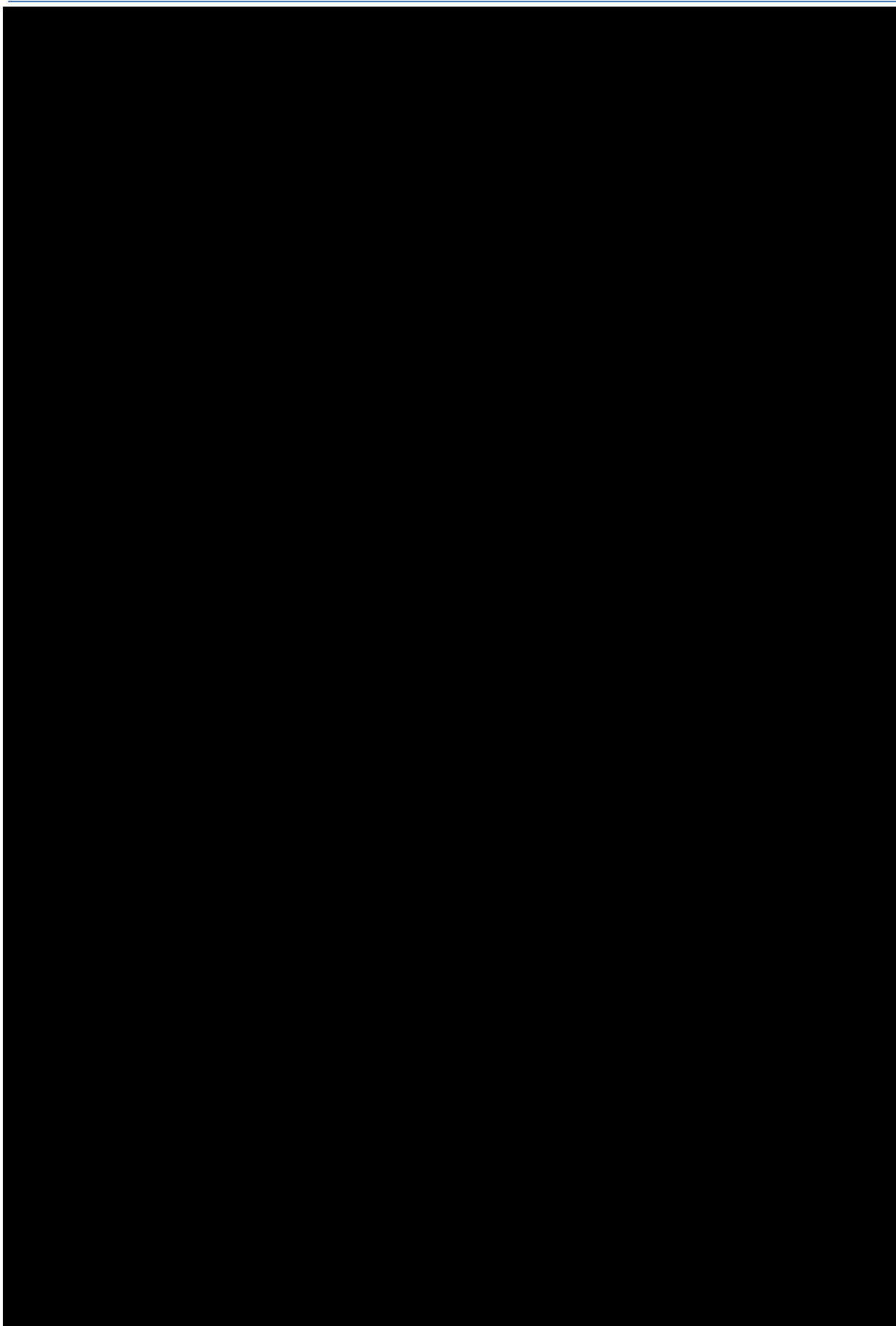
*Epkorytamab został zarejestrowany w USA pod nazwą handlową Epkinly®, a w Europie pod nazwą Tepkinly®

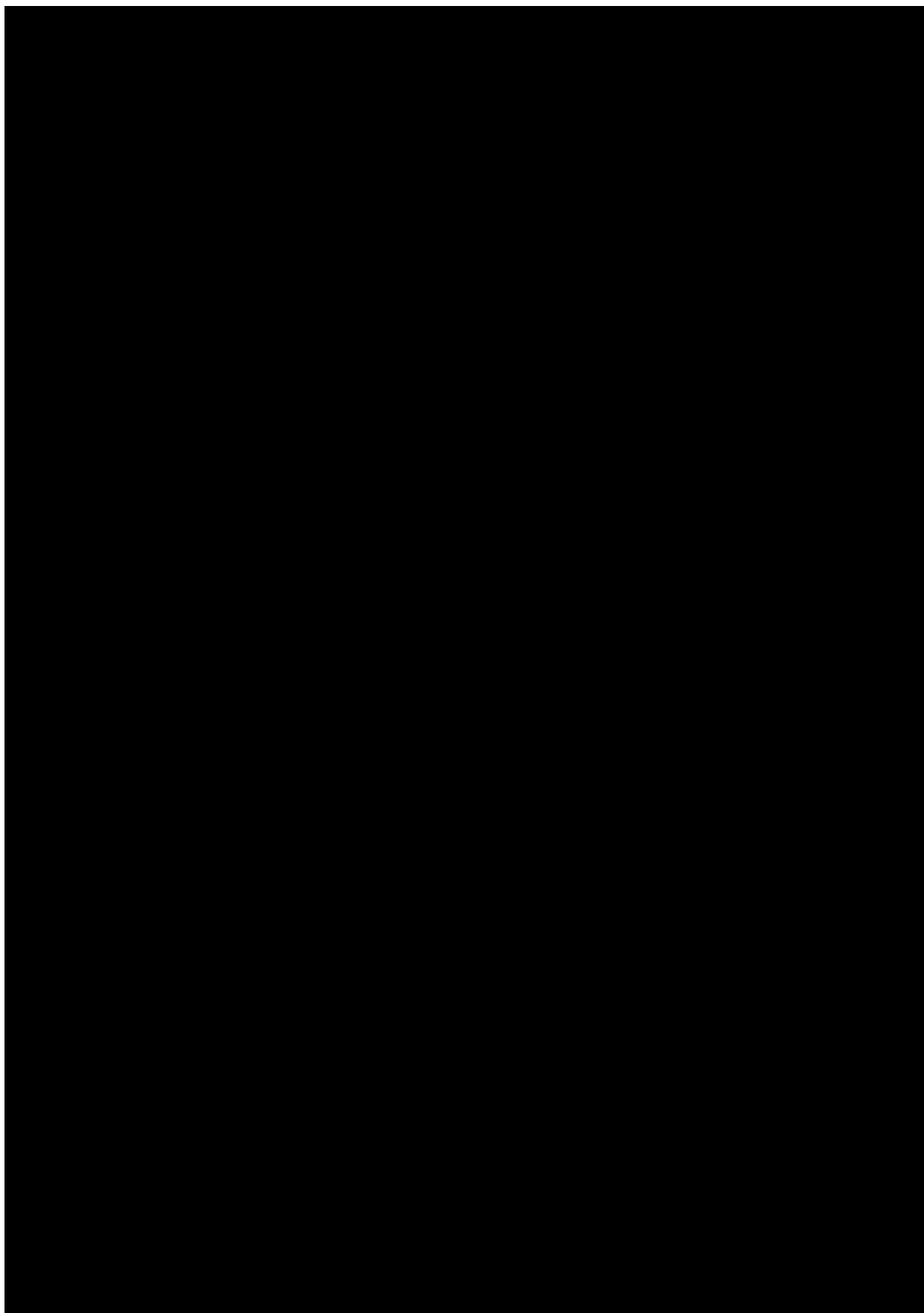
**Zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

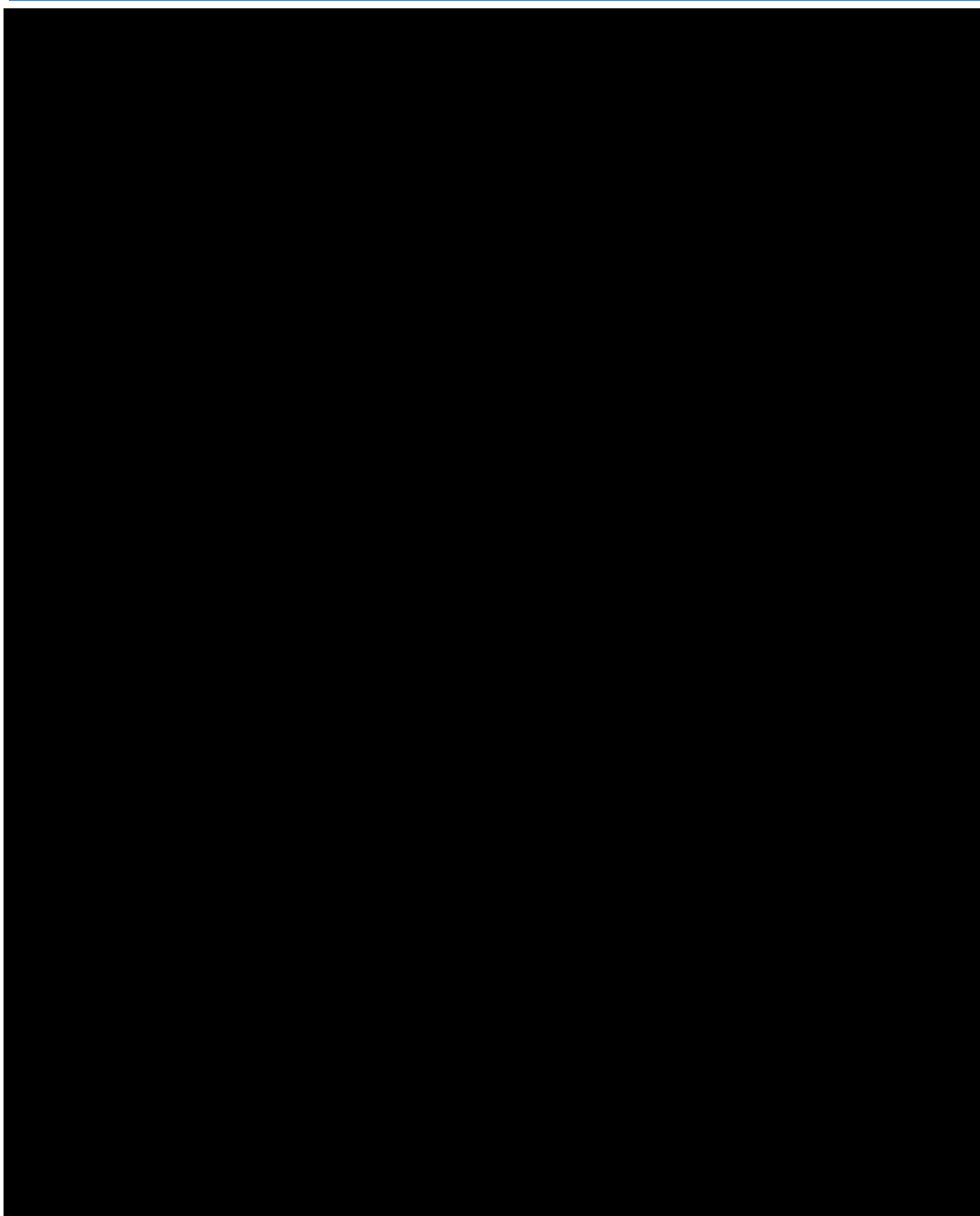
Data wyszukiwania: 05.12.2024 r.











[Redacted text block]

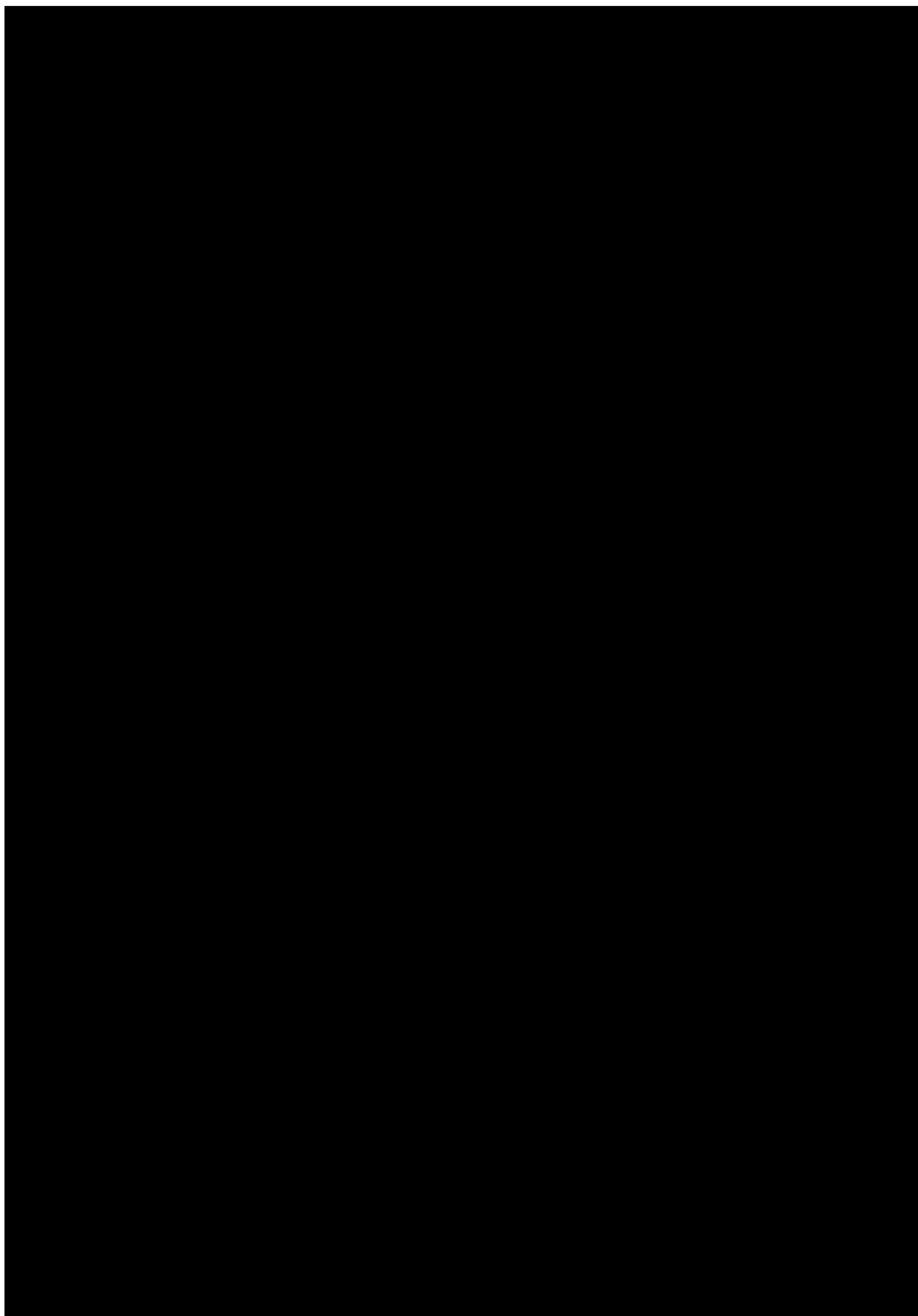
[REDACTED]

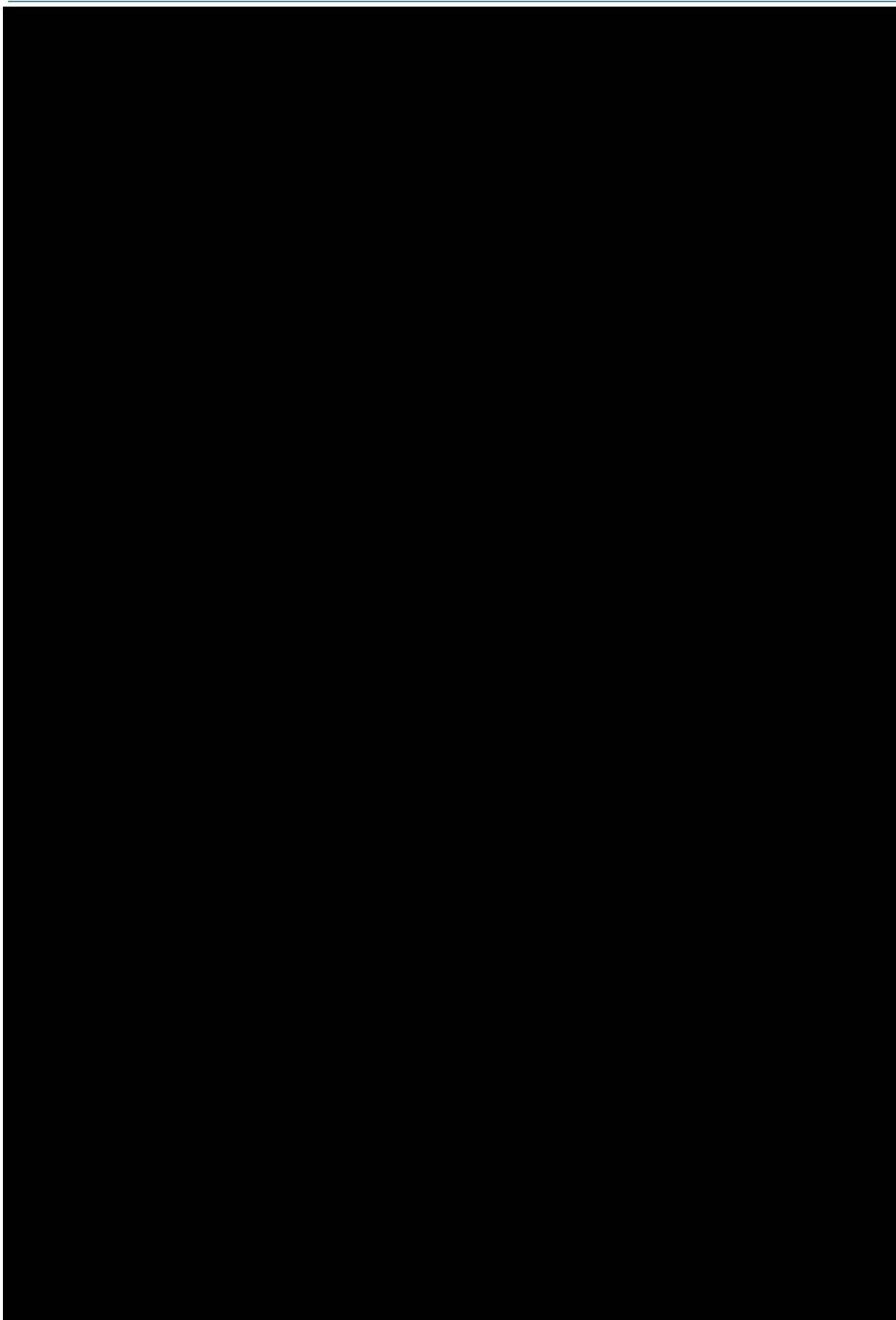
[REDACTED]

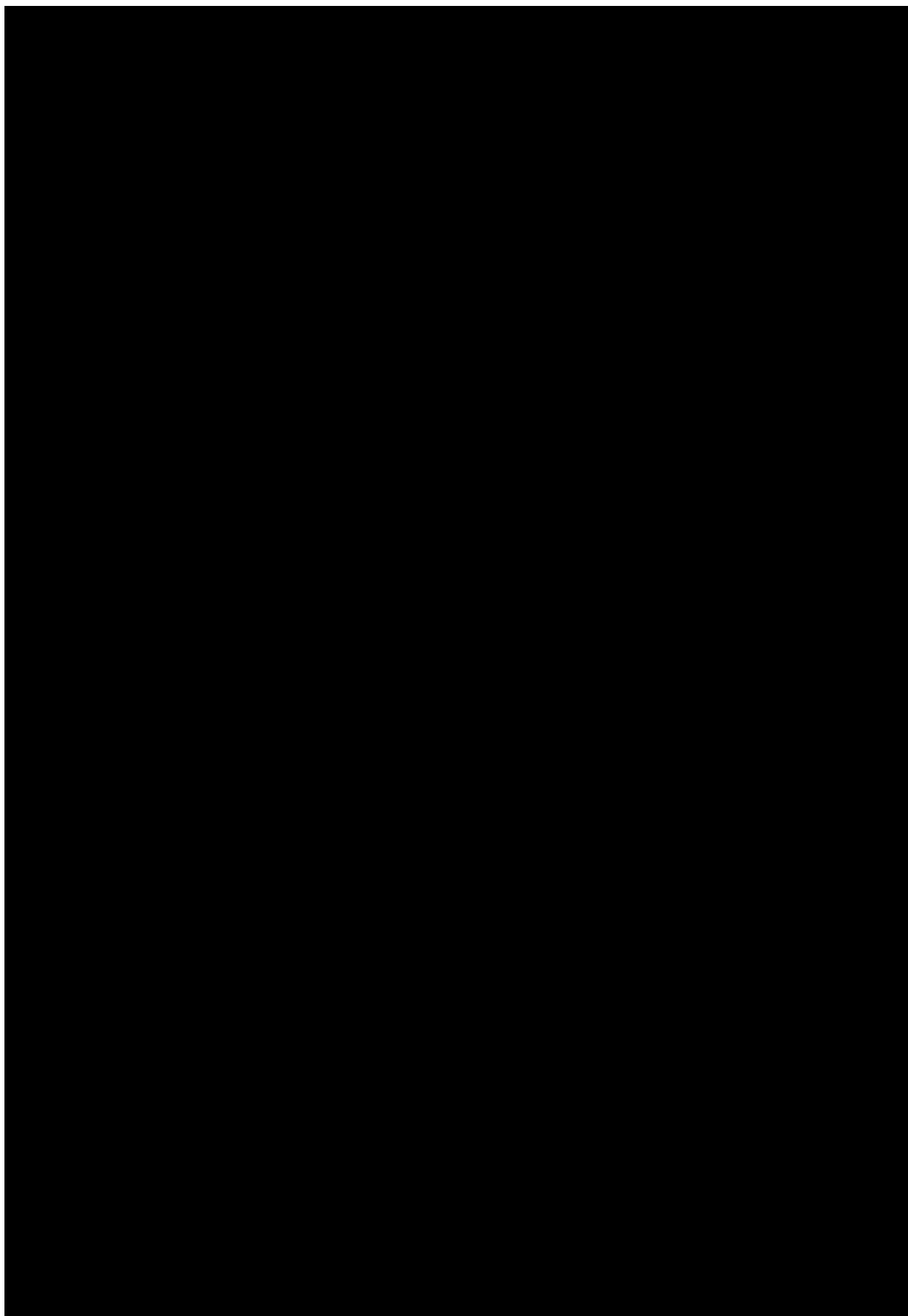
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

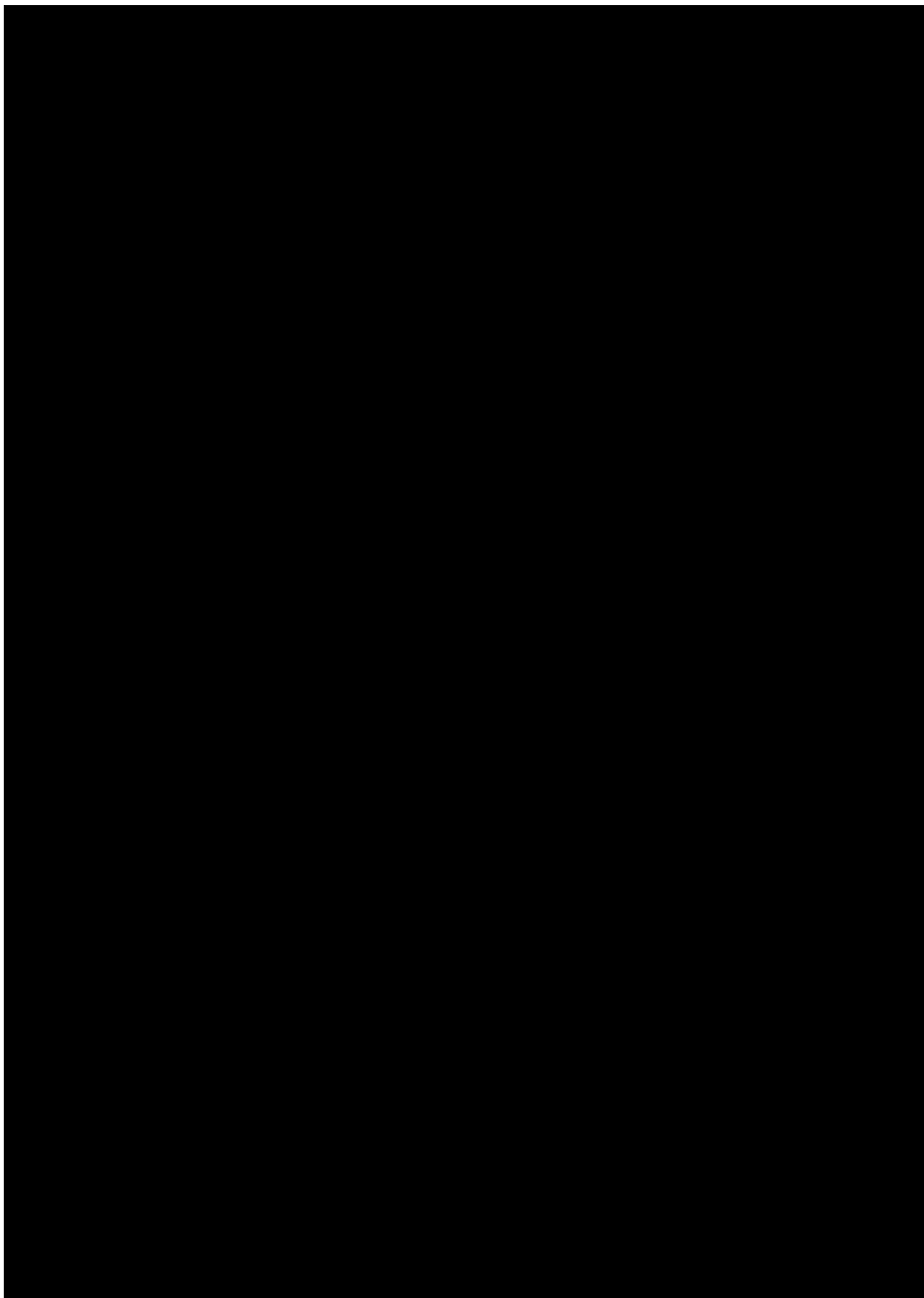
[REDACTED]

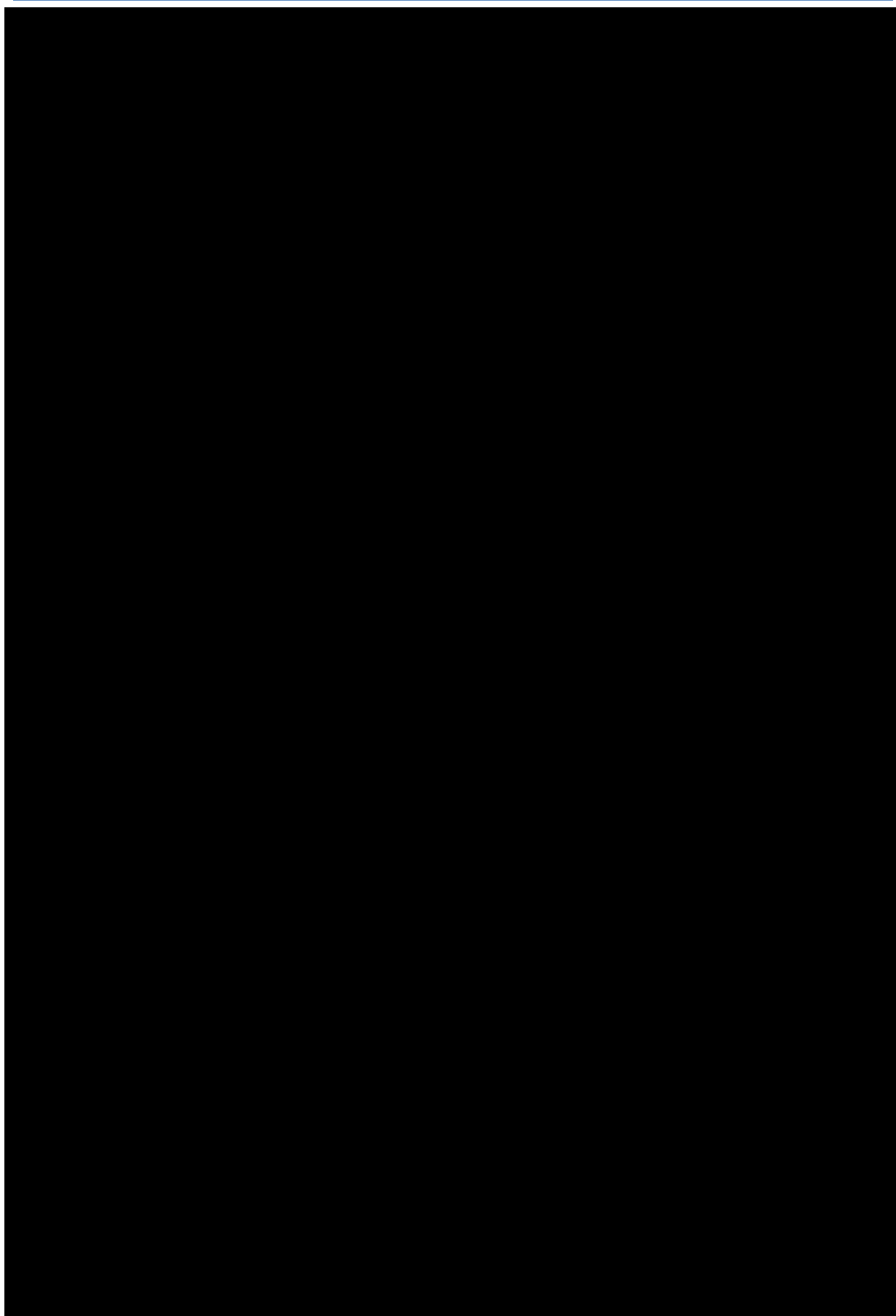
[REDACTED]

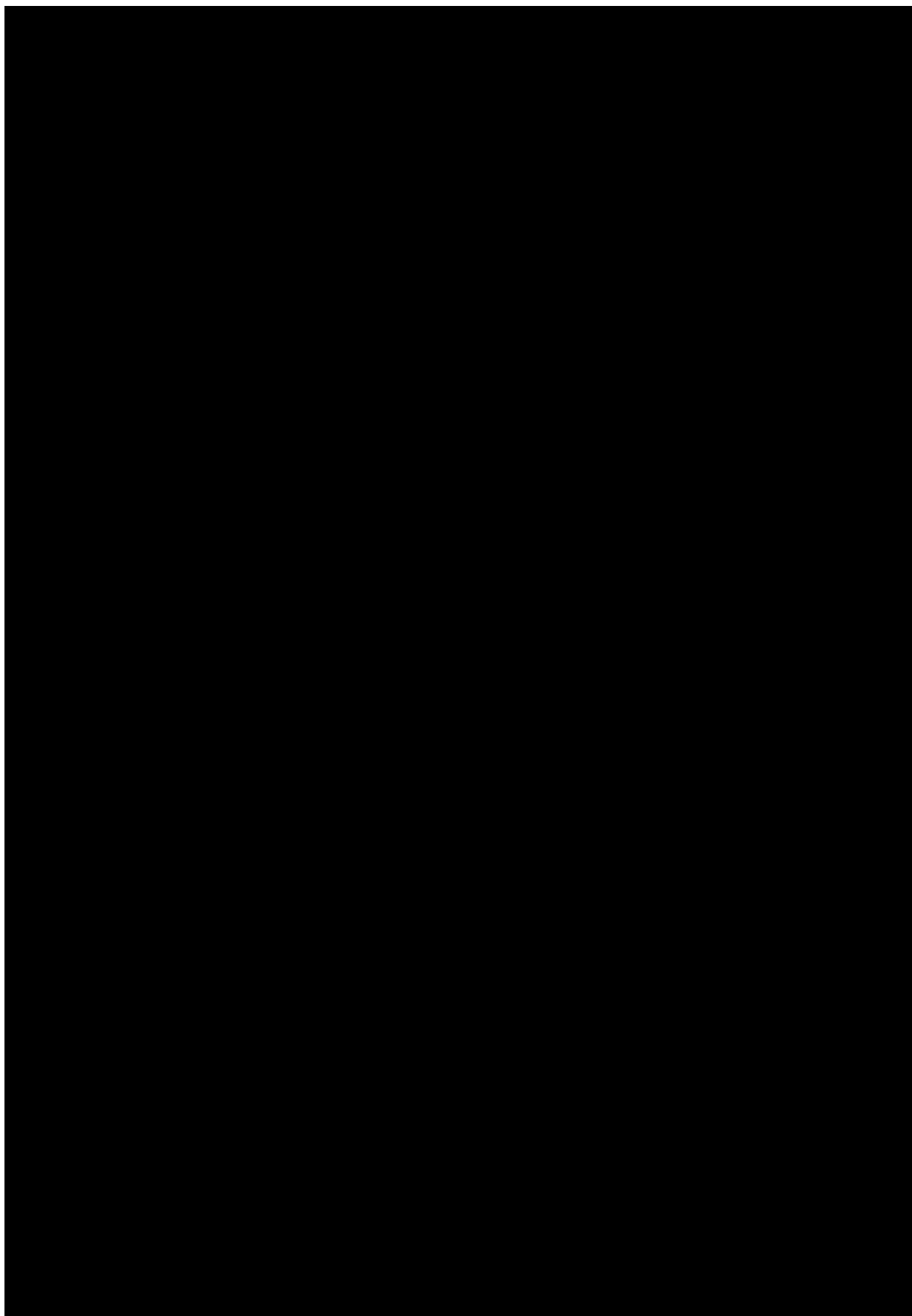
[REDACTED]

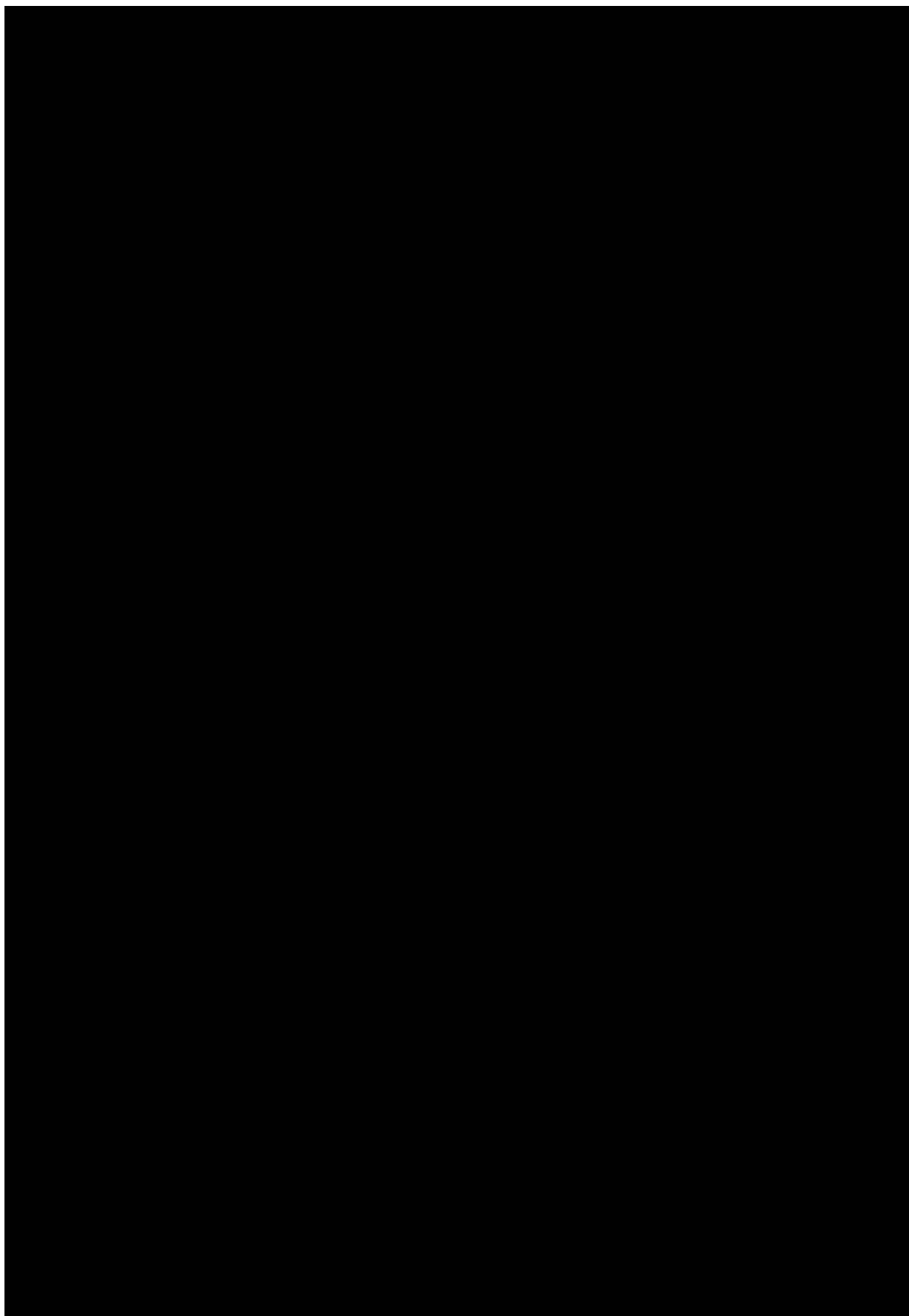
[REDACTED]

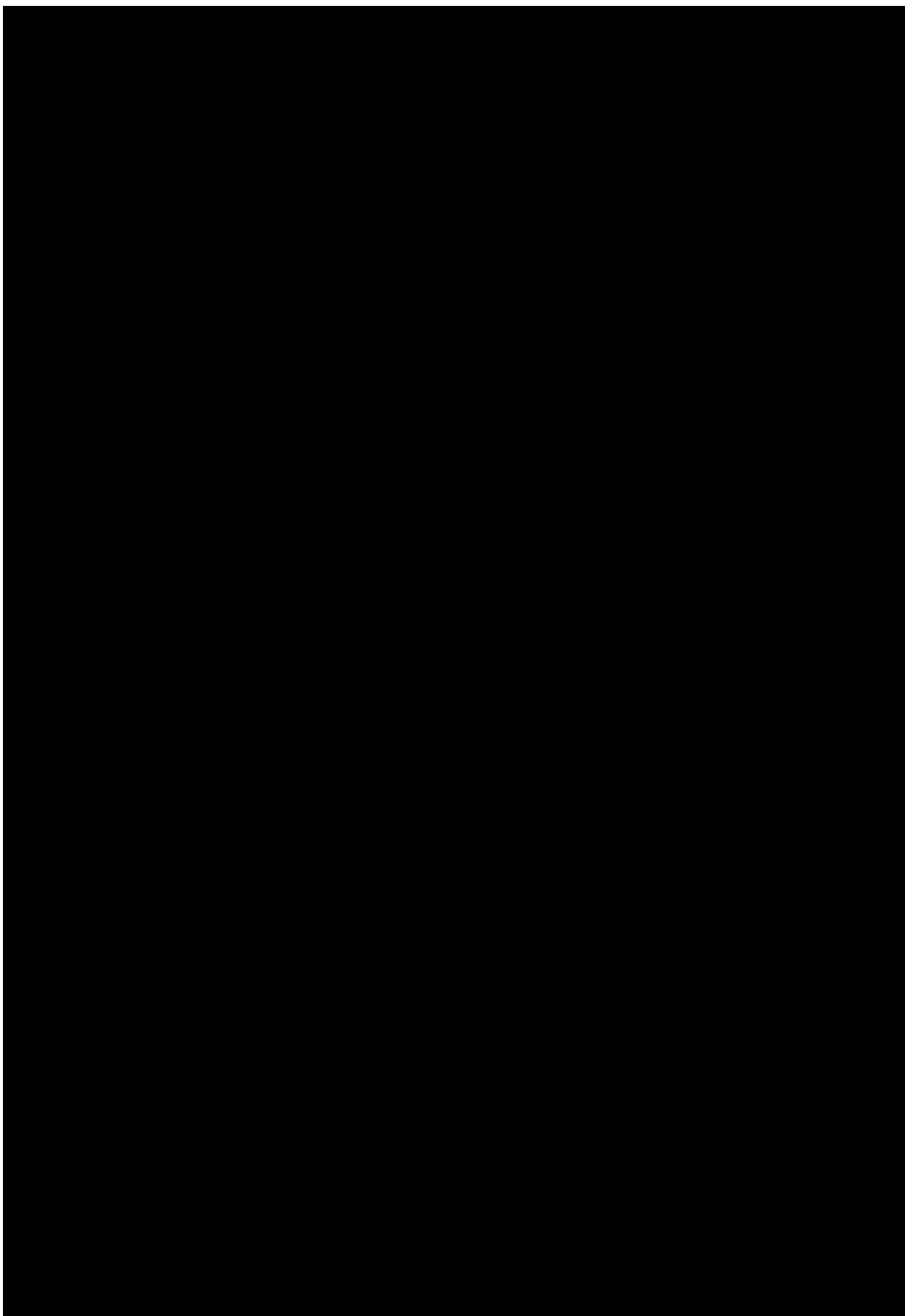
[REDACTED]

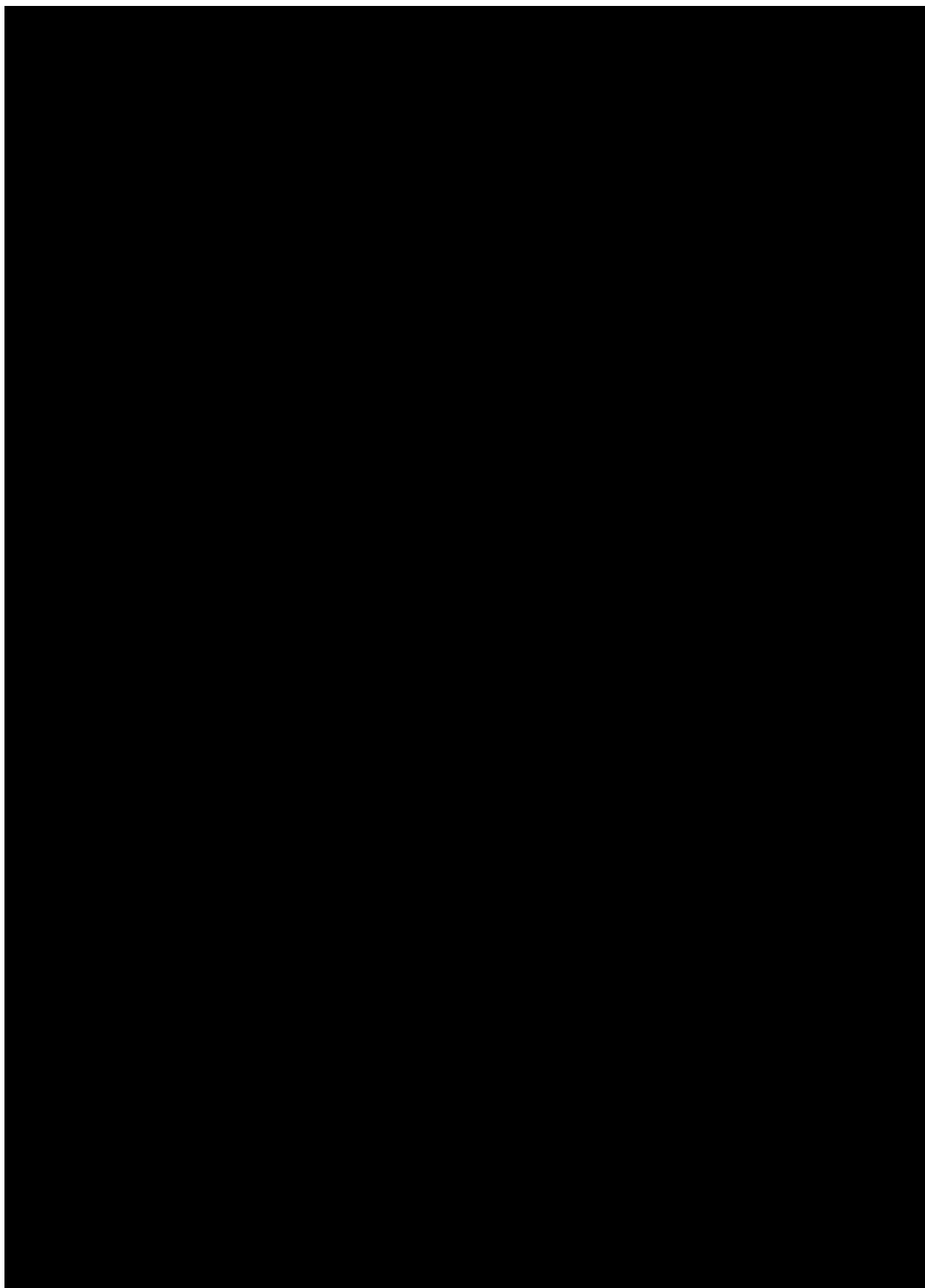


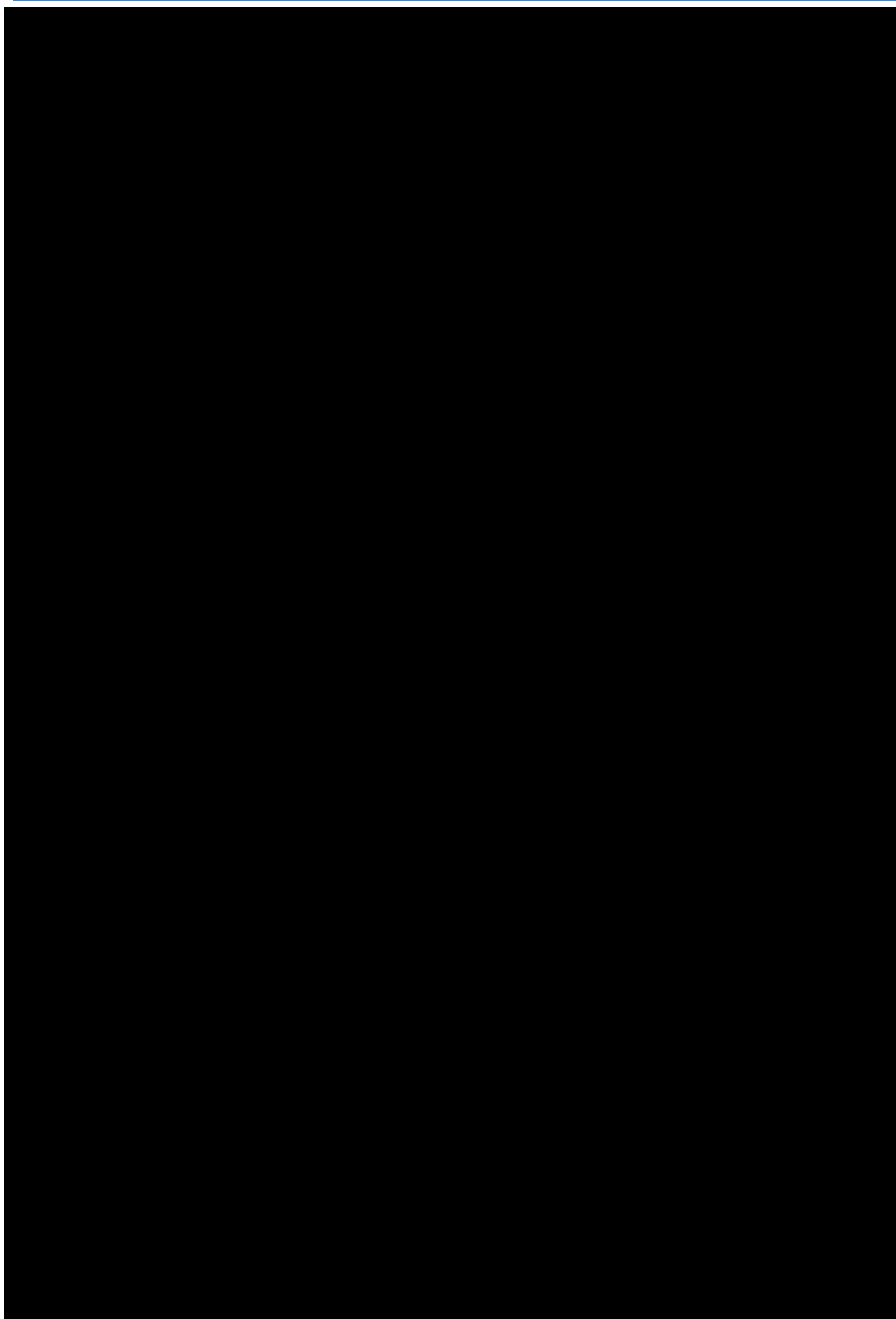


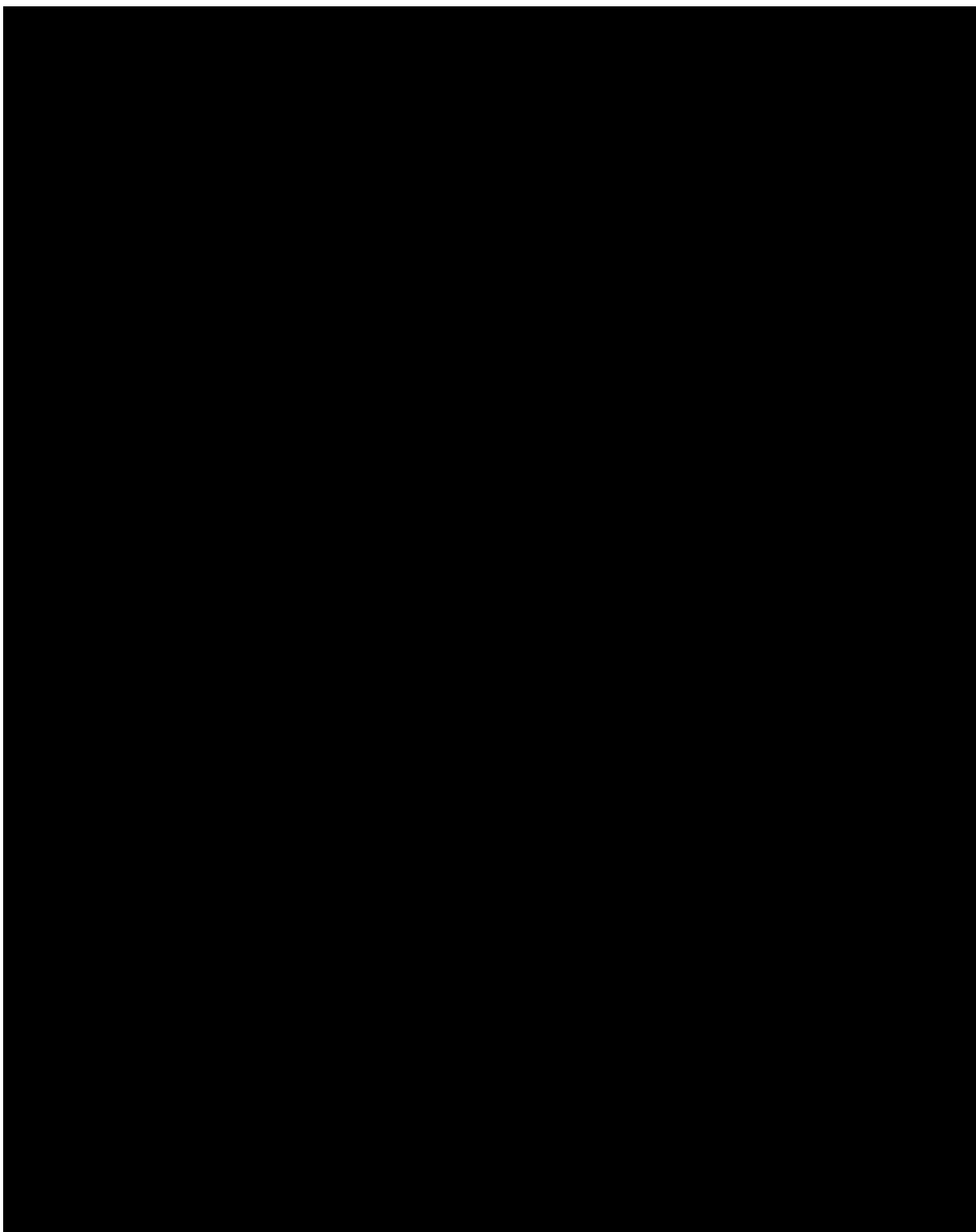












[Redacted text block]

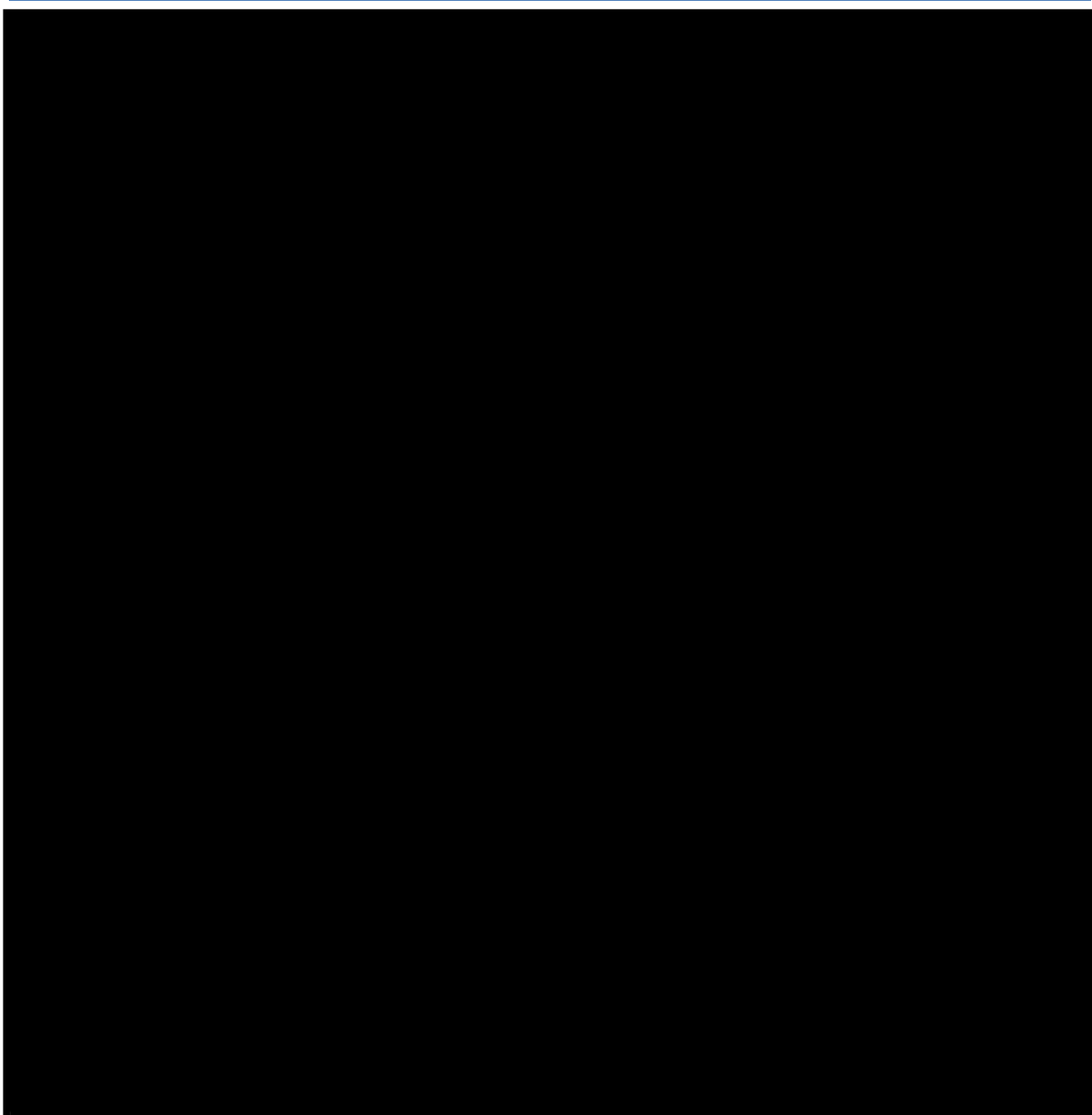
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

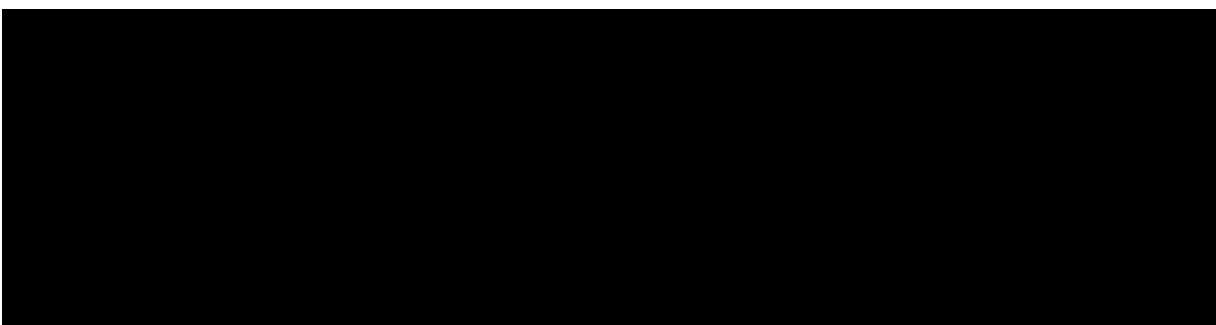


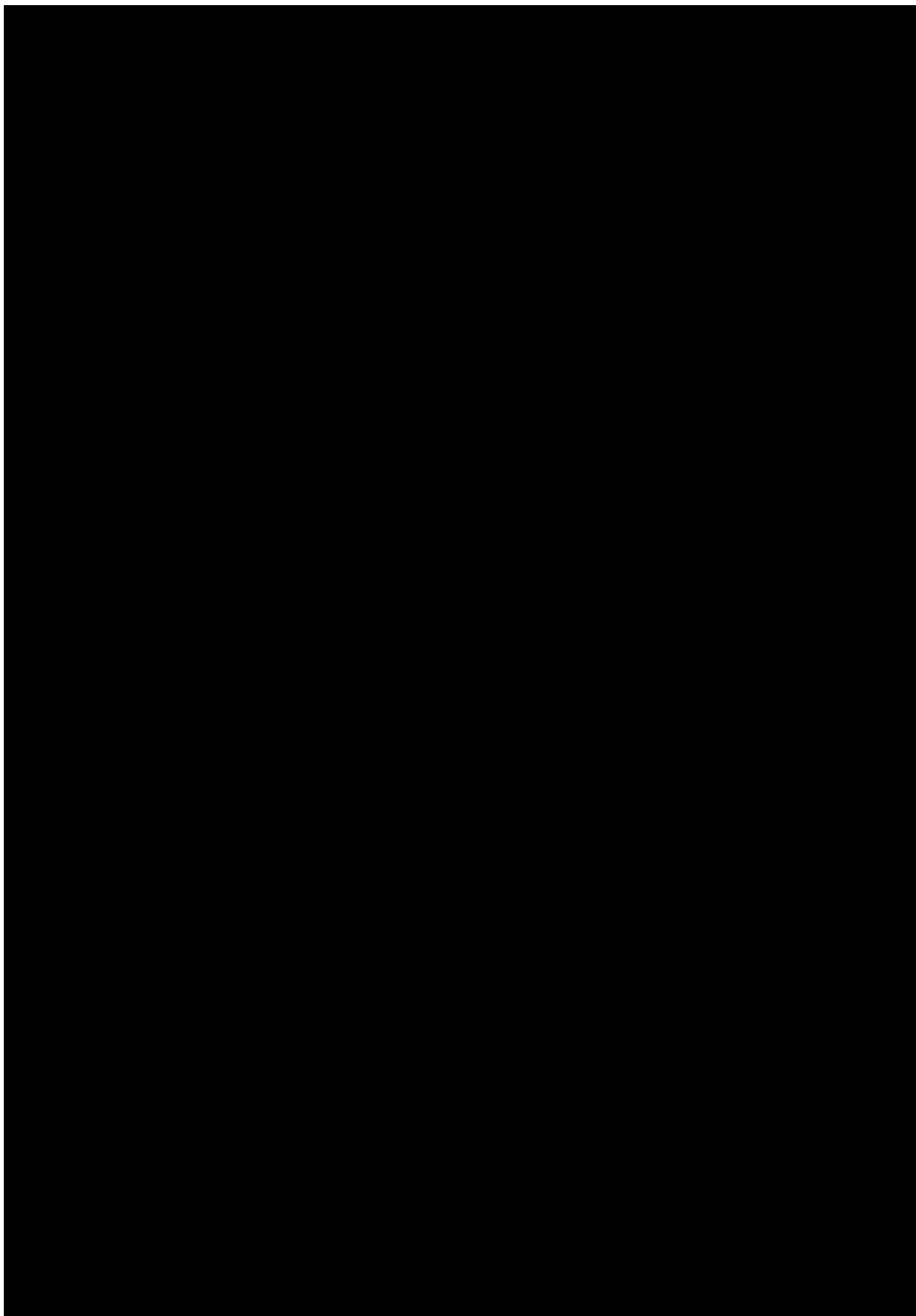
[Redacted text]

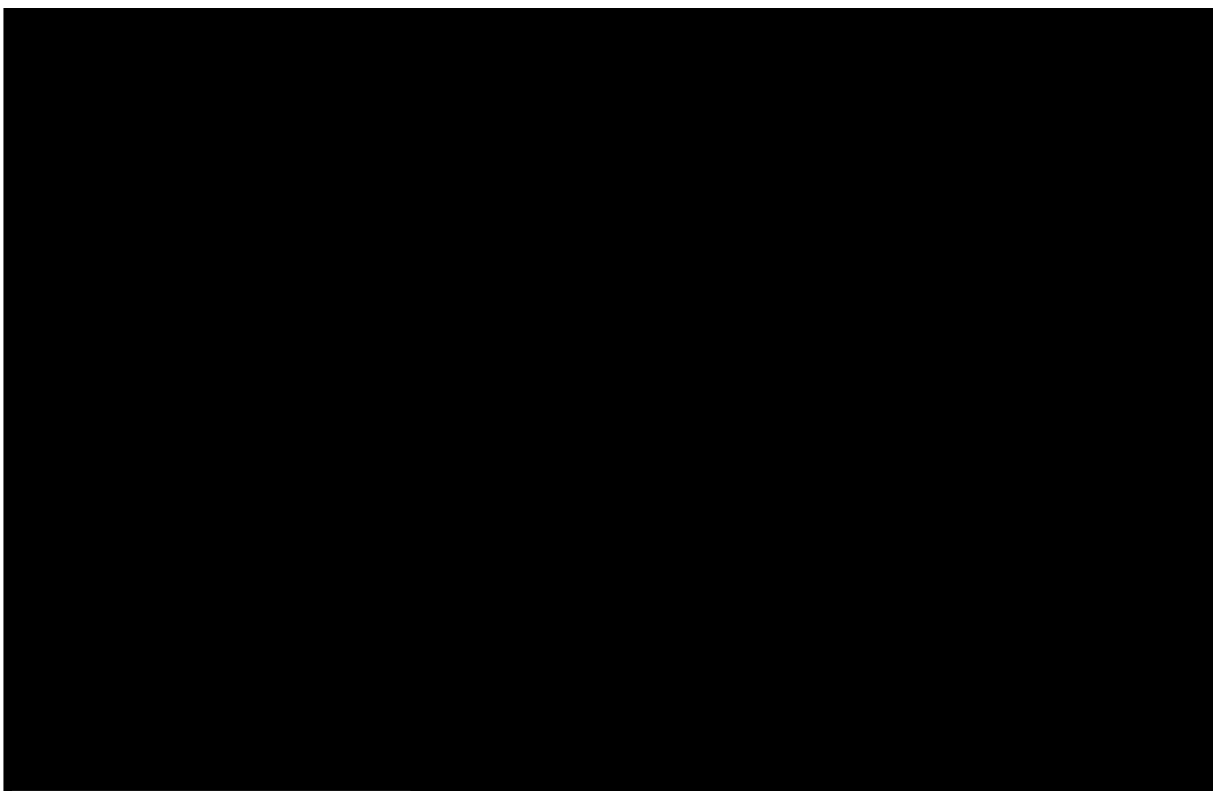
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





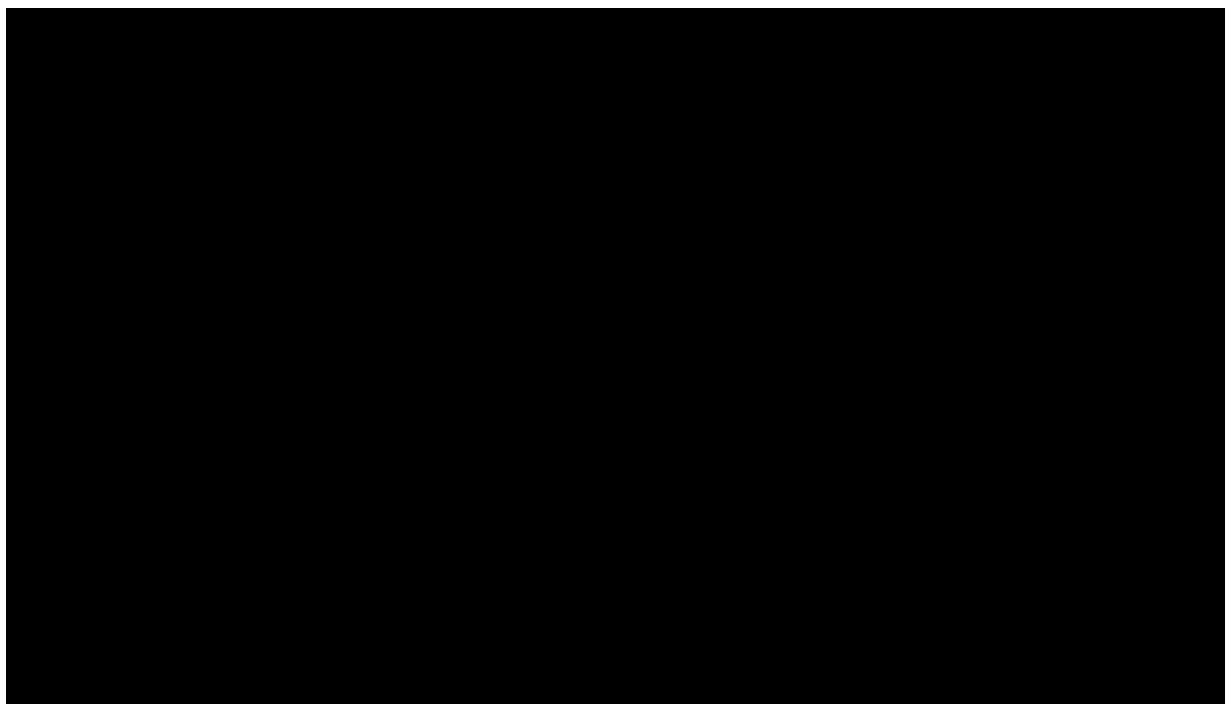


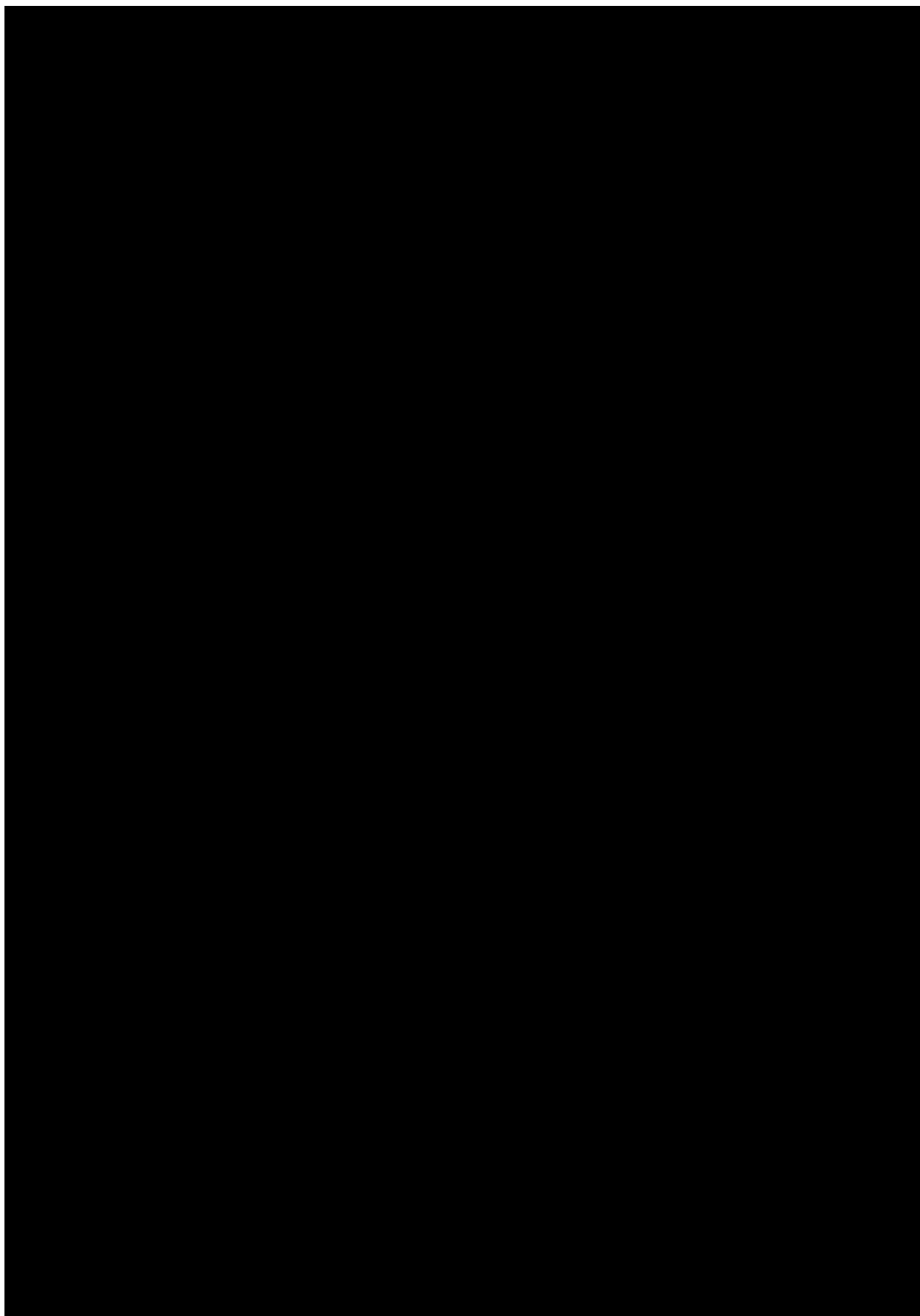
[Redacted text]

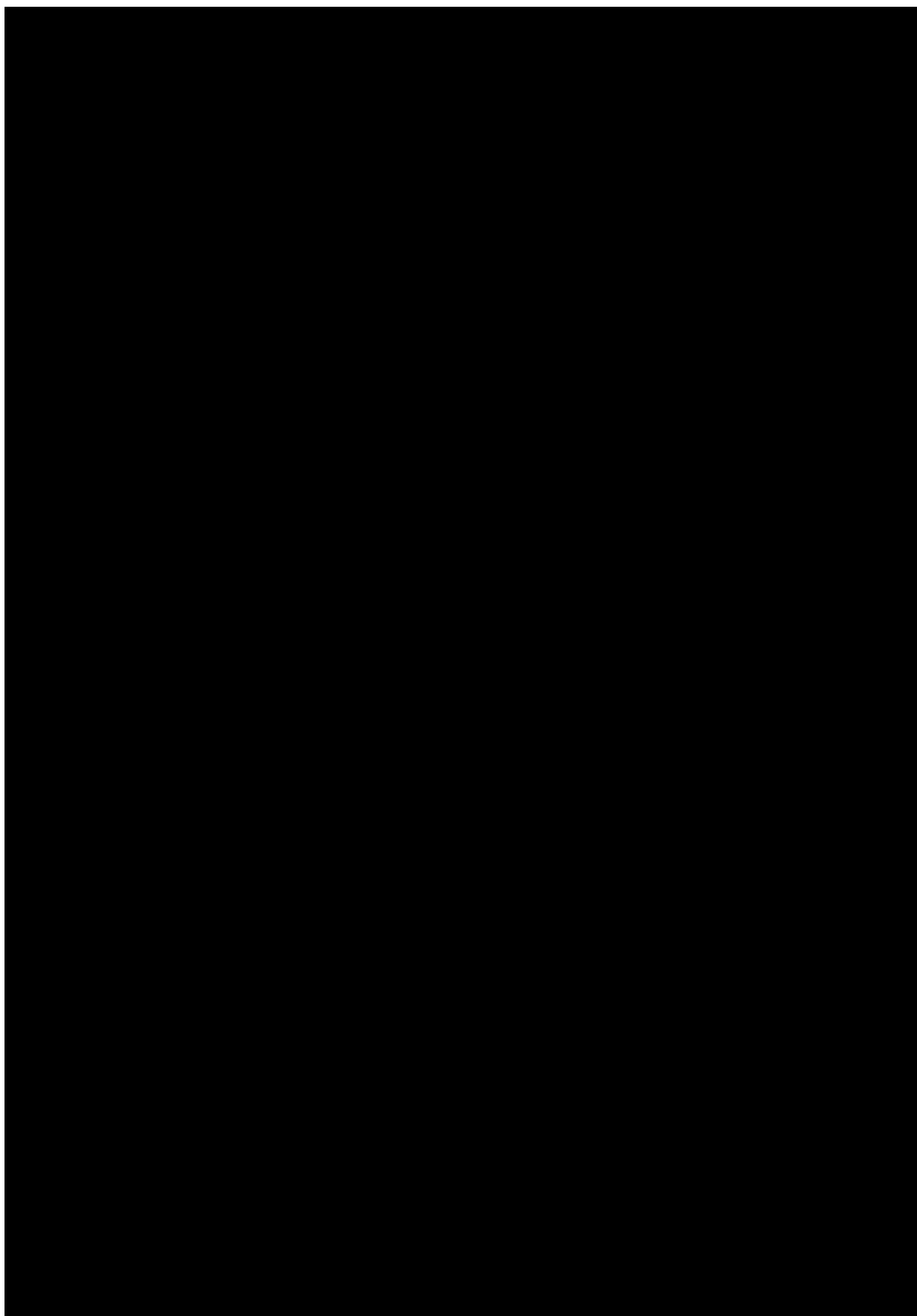
[Redacted text]

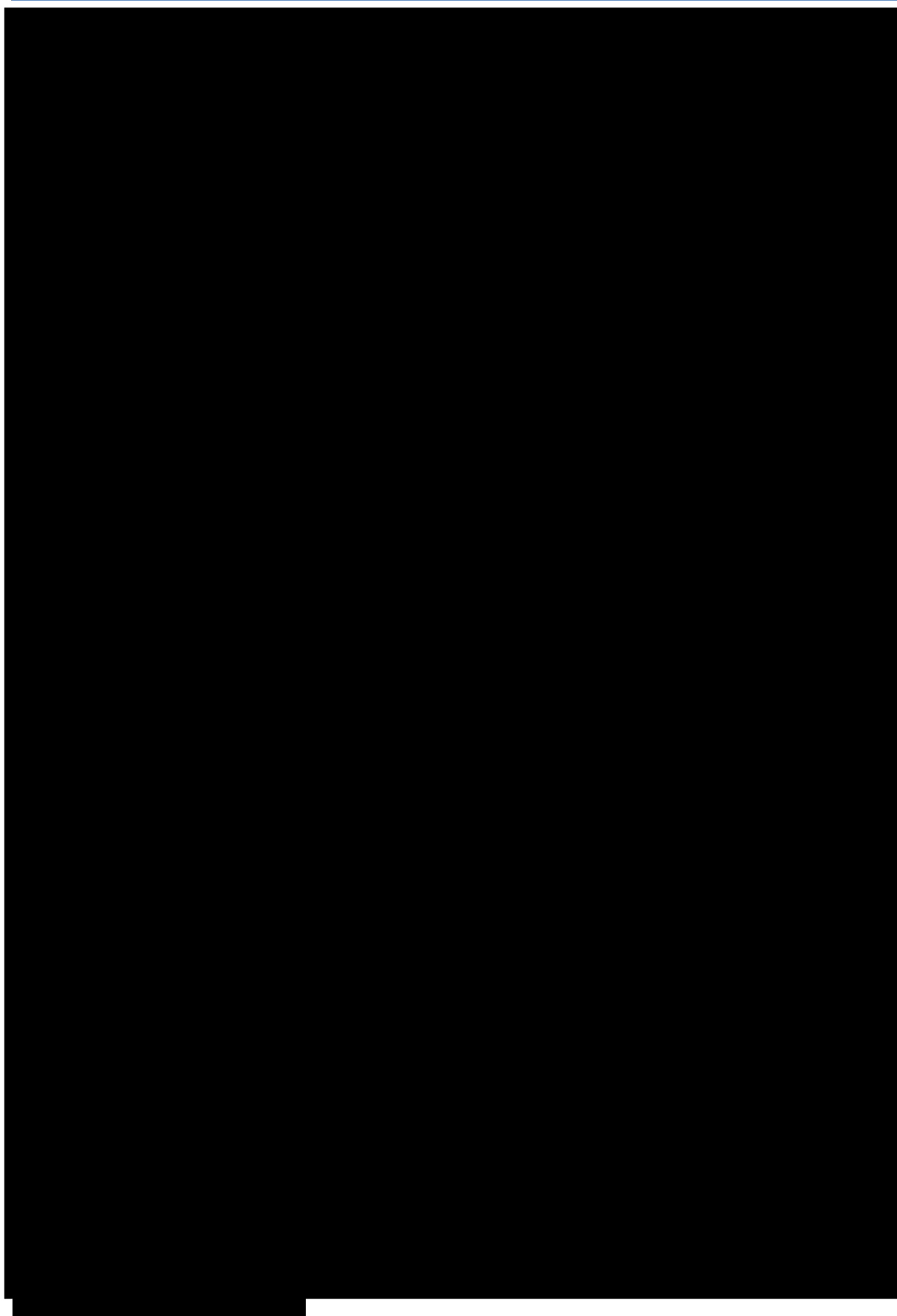
[Redacted text]

[Redacted text]









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.10.1. EPCORE NHL-1

Badanie EPCORE NHL-1 [Linton 2024]
METODYKA
Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wielokohortowe, otwarte, fazy I/II, wieloośrodkowe, międzynarodowe Część ekspansji obejmuje dane dla 3 kohort z różnymi podtypami chłoniaka B-komórkowego: kohorta R/R aNHL (LBCL), kohorta R/R iNHL (w tym FL 1-3A) i kohorta R/R MCL. <u>W niniejszym raporcie zaprezentowano wyłącznie wyniki z fazy II badania EPCORE NHL-1 dla chorych z chłoniakiem grudkowym – dla podstawowej kohorty chorych (ang. pivotal cohort) oraz dla kohorty C1 OPT (ang. cycle 1 optimisation cohort).</u> Numer identyfikacyjny: NCT03625037; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 103 (48,1%) chorych spośród 214 chorych spełniających kryteria włączenia do badania II fazy, w tym: - z kohorty podstawowej utracono łącznie 81 (63,3%) z 128 chorych z FL o stopniu 1-3A włączonych do analizy bezpieczeństwa*, w tym 44 (34,4%) z powodu progresji choroby, 24 (18,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 6 (4,7%) z innych powodów, 4 (3,1%) z powodu przygotowania do przeszczepienia, 3 (2,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, - z kohorty C1 OPT utracono łącznie 22 (25,6%) z 86 chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa*, w tym, 3 (3,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,3%) z innych powodów i 1 (1,2%) z powodu progresji choroby. Skala IHE: 17,5/19 pkt⁴⁰; Wyniki dla populacji ITT: w każdej kohorcie analizy skuteczności opierały się na pełnym zestawie danych (FAS), a analizy bezpieczeństwa oparto na danych dla wszystkich włączonych chorych którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę EPKO; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Genmab i AbbVie; Liczba ośrodków: 66 ośrodków (14 krajów) w kohorcie podstawowej i C1 OPT⁴¹; Okres obserwacji: w publikacji Linton 2024 przedstawiono dane: - z datą odcięcia 21 kwietnia 2023 r. dla kohorty podstawowej. Mediana czasu obserwacji w okresie od 19 czerwca 2020 r. do 21 kwietnia 2023 r. wyniosła w kohorcie podstawowej 17,4 miesiąca [IQR 9,1–20,9]). - z datą odcięcia 8 stycznia 2024 r. dla kohorty C1 OPT. Dla kohorty C1 OPT od 25 października 2022 r. do momentu odcięcia danych 8 stycznia 2024 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 5,7 miesiąca (IQR 2,9; 7,2); W dokumencie EMA 2024 przedstawiono dodatkowo dane z datą odcięcia 16 października 2023 r. Analiza statystyczna: dla podstawowej kohorty zaplanowano docelową wielkość próby wynoszącą 128 chorych, aby zapewnić około 90% mocy do wykrycia ogólnego wskaźnika odpowiedzi większego niż 50% przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 0,05. W kohorcie C1 OPT, wielkość próby została zaplanowana na 80 chorych, aby zapewnić większą niż 80% moc do wykrycia rzeczywistego wskaźnika zdarzeń zespołu

⁴⁰ w związku z charakterem ocenianych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, PFS, OS oraz profil bezpieczeństwa) niemożliwe było dokonanie oceny punktów końcowych przez zastosowaniem leczenia. Na potrzeby bieżącej analizy odstąpiono od oceny pytania dotyczącego wykonania pomiarów punktów końcowych przed i po zastosowaniu badanej interwencji, a całkowity wynik oceny w skali IHE mógł wynieść 19 punktów

⁴¹ 88 ośrodków w 15 krajach – dla całej populacji w badaniu (w tym chorych z inni typami nowotworu niż FL)

Badanie EPCORE NHL-1 [Linton 2024]

uwalniania cytokin stopnia 2. lub wyżej, wynoszącego co najmniej 2%. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.6.2.2;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż. (lub ≥ 21 r.ż. w krajach, w których jest to wiek osiągnięcia pełnoletności);
- rozpoznanie nawrotowego lub opornego na poprzednią linię terapii⁴² chłoniaka grudkowego CD20+ według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. lub klasyfikacji WHO z 2016 r. opartej na reprezentatywnym raporcie patologicznym (z histologicznie potwierdzonym stopniem 1-3A w momencie wstępnego rozpoznania bez klinicznych lub patologicznych dowodów transformacji);
- chorzy którzy otrzymali co najmniej dwie poprzednie linie systemowej terapii przeciwnowotworowej (w tym co najmniej jedną terapią zawierającą przeciwciało monoklonalne anti-CD20 i środek alkilujący lub lenalidomid);
- stan sprawności w skali ECOG ≤ 2 ;
- obecność choroby mierzalnej⁴³;
- liczba limfocytów mniejsza niż 5×10^9 na litr;
- liczba płytek krwi równa lub większa niż 75×10^9 na litr lub w przypadku zajęcia szpiku kostnego lub splenomegalii równa lub większa niż 50×10^9 na litr;
- bezwzględna liczba neutrofili równa lub większa niż $1,0 \times 10^9$ na litr; w przypadku zajęcia szpiku kostnego dozwolone jest wsparcie czynnikami wzrostu;
- chorzy spełniający następujące kryteria dotyczące czasu od podania poprzedniego leku(ów) przeciwnowotworowego(ych):
 - co najmniej 4 tygodnie od ostatniej dawki chemioterapii ogólnoustrojowej;
 - co najmniej 4 tygodnie lub pięć okresów półtrwania od ostatniej dawki innych leków przeciwnowotworowych (nie dotyczy przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 oraz inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona);
 - co najmniej pięć okresów półtrwania od ostatniej dawki leku badanego, z wyjątkiem wcześniejszej terapii chimerycznym receptorem antygenowym komórek T, od której musi upłynąć 30 dni przed pierwszym podaniem EPKO;
- ustąpienie toksyczności wcześniejszej terapii do stopnia, który zdaniem badacza nie stanowi przeciwwskazań do udziału w badaniu;
- brak możliwości zajścia w ciążę bądź stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania środków antykoncepcyjnych dla chorych biorących udział w badaniach klinicznych;
- spodziewana długość życia > 3 miesięcy przy stosowaniu standardowej terapii.

⁴² Nawrót choroby jest definiowany jako choroba, która nawróciła w czasie 6 lub więcej miesięcy po zakończeniu terapii. Choroba oporna jest definiowana jako choroba, która rozwinęła się w czasie terapii lub rozwinęła się w czasie 6 miesięcy (tj. mniej niż 6 miesięcy) od zakończenia terapii. Poprzednia terapia chłoniaka jest definiowana jako jedna z następujących: co najmniej 2 miesiące terapii pojedynczym lekiem, co najmniej dwa kolejne cykle terapii skojarzonej, autologiczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT), terapia immunomodulacyjna lub radioimmunoterapia.

⁴³ A) Chłoniaki wychwytyjące fluorodeoksyglukozę (FDG): choroba mierzalna określona za pomocą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) z udziałem dwóch lub więcej wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów o długiej osi $> 1,5$ cm i krótkiej osi $> 1,0$ cm (lub jednej wyraźnie odgraniczonej zmiany/węzła o długiej osi $> 2,0$ cm i krótkiej osi $\geq 1,0$ cm) oraz skan pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z FDG, który wykazuje dodatnią zmianę(y) zgodną(e) z anatomicznymi miejscami guza określonymi za pomocą TK (lub MRI).

B) Chłoniaki niewychwytyjące FDG: choroba mierzalna za pomocą TK (lub MRI) z udziałem dwóch lub więcej wyraźnie odgraniczonych zmian/węzłów o długiej osi $> 1,5$ cm i krótkiej osi $> 1,0$ cm lub jednej wyraźnie odgraniczonej zmiany/węzła o długiej osi $> 2,0$ cm i krótkiej osi $\geq 1,0$ cm.

Badanie EPCORE NHL-1 [Linton 2024]

Kryteria wykluczenia:

- rozpoznanie pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniaka w wywiadzie, potwierdzone skanem MRI/TK (mózg) i, jeśli jest to klinicznie wskazane, nakłuciem lędźwiowym;
- obecny w wywiadzie lub ocenie inny nowotwór złośliwy z wyjątkiem:
 - a. raka szyjki macicy w stadium 1B lub niższym;
 - b. nieinwazyjnego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry;
 - c. nieinwazyjnego, powierzchniowego raka pęcherza moczowego;
 - d. raka prostaty z obecnym poziomem antygenu swoistego dla prostaty poniżej 0,1 ng na mililitr;
 - e. każdego uleczalnego raka z całkowitą odpowiedzią trwającą dłużej niż 2 lata.
- zakażenie wirusem HIV w wywiadzie;
- klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, w tym:
 - a. wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej w czasie 6 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody;
 - b. ostry zawał mięśnia sercowego w czasie 6 miesięcy od podpisania formularza świadomej zgody;
 - c. zastoinowa niewydolność serca (stopień III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) i/lub znane zmniejszenie frakcji wyrzutowej poniżej 45%);
 - d. udar mózgu lub krwotok wewnątrzczaszkowy w czasie 6 miesięcy przed podpisaniem formularza świadomej zgody;
 - e. w przypadku jakiegokolwiek choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, wymagana jest konsultacja kardiologiczna w ciągu 60 dni od włączenia do badania;
- trwające aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego (z wyłączeniem leczenia profilaktycznego) w momencie włączenia do badania lub w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- poprzednia terapia badanym bispecyficznym przeciwciałem skierowanym przeciwko CD3 i CD20;
- terapia komórkami CAR-T w czasie 30 dni przed leczeniem EPKO;
- ciąża lub karmienie piersią;
- aktywność aminotransferazy asparaginianowej i/lub aminotransferazy alaninowej większa niż 3-krotność górnej granicy normy;
- całkowita bilirubina większa niż 1,5-krotność górnej granicy normy, chyba że wzrost bilirubiny jest spowodowany zespołem Gilberta lub ma pochodzenie pozawątrobowe;
- klirens kreatyniny mniejszy niż 45 mililitrów na minutę;
- trwające aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, mykobakteryjne, pasożytnicze lub inne wymagające leczenia systemowego (z wyłączeniem leczenia profilaktycznego) w momencie włączenia do badania lub w czasie 2 tygodni przed pierwszą dawką EPKO, w tym zakażenie koronawirusem 2019 (COVID-19). Przebyte zakażenie COVID-19 może być czynnikiem ryzyka, ale jeśli ustąpi, a chory zostanie zaszczepiony, włączenie chorego do badania może być dopuszczalne;
- potwierdzona w wywiadzie lub aktualna choroba autoimmunologiczna lub inne choroby powodujące trwałą immunosupresję lub wymagające stałej terapii immunosupresyjnej. Dozwolone są niskie dawki (10 mg/dobę lub mniej) prednizolonu (lub równoważnika) w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów lub podobnych schorzeń;
- zaburzenia napadowe wymagające terapii (takie jak sterydy lub leki przeciwpadaczkowe);
- kwalifikacja do intensywnej terapii ratunkowej z następującą po niej chemioterapią wysokodawkową z ratunkowym HSCT;
- autologiczny HSCT w czasie 100 dni przed pierwszym podaniem EPKO lub jakiegokolwiek wcześniejszy allogeniczny HSCT lub przeszczep narządu miąższowego;
- aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (dodatni wynik reakcji łańcuchowej polimerazy DNA [PCR]) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (dodatni wynik PCR RNA);
- chory najprawdopodobniej nie będzie w stanie przestrzegać protokołu badania (np. z powodu alkoholizmu, uzależnienia od narkotyków lub zaburzeń psychicznych) lub występuje u niego jakiegokolwiek schorzenie, w przypadku którego zdaniem sponsora lub badacza udział nie leżałby w najlepszym interesie chorego (np. mógłby zagrozić jego samopoczuciu) lub które mogłoby uniemożliwić, ograniczyć lub zakłócić oceny określone w protokole;
- przeciwwskazanie do podania środków obniżających poziom kwasu moczowego.

Dane demograficzne

Parametr	Kohorta podstawowa	Kohorta C1 OPT
----------	--------------------	----------------

Badanie EPCORE NHL-1 [Linton 2024]			
Liczba chorych		128	86
Mężczyźni, n (%)		79 (61,7)	49 (57,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		65 (55; 72)	64 (55; 71)
Status sprawności w skali ECOG, n (%)	0	70 (54,7)	52 (60,5)
	1	51 (39,8)	34 (39,5)
	2	7 (5,5)	0 (0,0)
Klirens kreatyniny metodą Cockcrofta-Gaulta [ml/min], n (%)	≥90	52 (40,6)	35 (40,7)
	≥60 do <90	54 (42,2)	37 (43,0)
	≥45 do <60	22 (17,2)	14 (16,3)
Stadium zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)	I	5 (3,9)	0 (0,0)
	II	14 (10,9)	7 (8,1)
	III	32 (25,0)	27 (31,4)
	IV	77 (60,2)	52 (60,5)
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudkowych (FLIPI) w chwili włączenia do badania**, n (%)	0 lub 1	17 (13,3)	11 (12,8)
	2	31 (24,2)	31 (36,0)
	3-5	78 (60,9)	44 (51,2)
Poziom β2 mikroglobuliny***	Wysoki	79 (61,7)	N/O
	Prawidłowy	45 (35,2)	N/O
Duża masa guza (ang. bulky), n (%)	≤6 cm	95 (74,2)	69 (80,2)
	>6 cm	33 (25,8)	17 (19,8)
Zajęcie szpiku kostnego według oceny badacza, n (%)		38 (29,7)	21 (24,4)
Czas od rozpoznania do pierwszej dawki EPKO [lata], mediana (IQR)		6 (3; 11)	8 (5; 11)
Czas od zakończenia poprzedniej linii terapii do pierwszej dawki EPKO [miesiące], mediana (IQR)		5 (2; 17)	9 (3; 28)
Czas od zakończenia ostatniej terapii anty-CD20 do pierwszej dawki EPKO [miesiące], mediana (IQR)		10 (3; 22)	10 (4; 32)
Liczba poprzednich linii terapii	mediana (IQR)	3 (2; 4)	2 (2; 3)
	2, n (%)	47 (36,7)	45 (52,3)
	3, n (%)	41 (32,0)	24 (27,9)
	≥4, n (%)	40 (31,3)	17 (19,8)
Progresja w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, n (%)		54 (42,2)	36 (41,9)
Progresja w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia jakiegokolwiek terapii pierwszego rzutu, n (%)		67 (52,3)	42 (48,8)
Choroba podwójnie oporna ^{^,^^} , n (%)		90 (70,3)	54 (62,8)
Choroba pierwotna oporna [^] , n (%)		69 (53,9)	38 (44,2)
Oporność na poprzednią terapię anty-CD20 [^] , n (%)		101 (78,9)	67 (77,9)
Oporność na poprzednią terapię systemową [^] , n (%)		88 (68,8)	49 (57,0)

Badanie EPCORE NHL-1 [Linton 2024]			
Uprzednio stosowana terapia komórkami T z receptorem antygenu chimerycznego, n (%)		6 (4,7)	6 (7,0)
Wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe związane z chłoniakiem grudkowym, n (%)	Przeciwciała przeciw-CD20	128 (100,0)	b/d
	Środki alkilujące	128 (100,0)	b/d
	Antracykliny	99 (77,3)	b/d
	Bendamustyna	81 (63,3)	b/d
	Nukleotydy	62 (48,4)	b/d
	Inhibitory topoizomerazy	46 (35,9)	b/d
	Lenalidomid	40 (31,3)	b/d
	Inhibitory kinazy fosfoinozytydu 3	29 (22,7)	b/d
	Lenalidomid + rytuksymab	27 (21,1)	b/d
	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych	24 (18,8)	b/d
	Terapia komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym	6 (4,7)	b/d
	Polatuzumab vedotin	3 (2,3)	b/d
	Przeciwciała przeciw-CD19	2 (1,6)	b/d
	Inhibitory BCL2	1 (0,8)	b/d
	Inne	121 (94,5)	b/d
INTERWENCJA			
Interwencja badana^{***}: EPKO (Genmab, Valby, Dania; Genmab US, Plainsboro, NJ, USA) podawany podskórnie w cyklach 28-dniowych: co tydzień w cyklach 1.–3., co dwa tygodnie w cyklach 4.–9. i następnie co 4 tygodnie w cyklu 10. i kolejnych, do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie zespołu uwalniania cytokin, w <u>kohorcie podstawowej</u> cykl 1. składał się ze schematu dawkowania obejmującego dawkę początkową 0,16 mg w dniu 1., dawkę pośrednią 0,80 mg w dniu 8. i kolejne pełne dawki 48 mg. Chorzy byli hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu pierwszej pełnej dawki w celu monitorowania zespołu uwalniania cytokin. Chorzy rozpoczęli medianę 8 cykli leczenia EPKO (IQR 4–16). Mediana względnych intensywności dawek w różnych schematach dawkowania (tj. co tydzień, co dwa tygodnie lub co 4 tygodnie) wynosiła od 98,6% (IQR 90,9; 100,0) do 100,0% (92,3; 100,0). W <u>kohorcie optymalizacji cyklu 1</u> (C1 OPT), jako środek profilaktyczny zespołu uwalniania cytokin w cyklu 1. oceniana była druga pośrednia dawka wynosząca 3 mg w dniu 15. (pozostała część schematu dawkowania była identyczna jak w kohorcie podstawowej). Wymagania dotyczące hospitalizacji w celu monitorowania zespołu uwalniania cytokin po pierwszej pełnej dawce EPKO zostały usunięte dla kohorty C1 OPT w związku z zastosowaniem profilaktyki zespołu uwalniania cytokin. Zaplanowano, że inne ramię tej kohorty będzie oceniać alternatywną drugą dawkę pośrednią. Jednak analiza dla tego ramienia została przerwana na wczesnym etapie, aby nadać priorytet zalecanemu schematowi, ponieważ wstępna analiza wykazała liczbowo niższy wskaźnik zespołu uwalniania cytokin w porównaniu ze schematem alternatywnym. Zostało to również poparte klinicznym modelowaniem farmakologicznym. Ponadto druga dawka pośrednia 3 mg jest wygodniejsza w praktyce, ponieważ łatwiej ją przygotować. Nie ma planu udostępniania wyników dla przerwanego ramienia ze względu na niedobór wygenerowanych danych. Leczenie wspomagające: w <u>kohorcie podstawowej</u> profilaktyka obejmowała dożylny prednizolon w dawce 100 mg (lub równoważny, w tym doustny) podawany na 30 minut do 2 godzin przed każdą dawką epkorytamabu, a następnie 3 kolejne dni codziennego podawania dożylnego prednizolonu (lub leczenia równoważnego, w tym doustnego). W <u>kohorcie optymalizacji cyklu 1</u> (C1 OPT), jako środek profilaktyczny zespołu uwalniania cytokin			

Badanie EPCORE NHL-1 [Linton 2024]

stosowano odpowiednie nawodnienie (w tym 500 ml dożylnego roztworu izotonicznego i zwiększone spożycie płynów) oraz deksametazon w dawce 15 mg (podawany na 30 minut do 2 godzin przed każdą dawką EPKO, a następnie 3 kolejne dni codziennego leczenia)

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie;
- PFS;
- OS;
- zastosowanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- negatywizacja MRD;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- *Linton 2024*: dane z Rysunku S6 (poziomy cytokin w kohorcie optymalizacji cyklu 1. - wykres pudełkowy podsumowujący poziomy interleukiny 6, 24 godziny po pierwszej pełnej dawce 48 mg (panel A), wykres liniowy podsumowujący medianę poziomów interleukiny 6 w ciągu pierwszych 36 dni leczenia (panel B), wykres liniowy podsumowujący medianę poziomów interleukiny 6 w ciągu pierwszych 64 dni leczenia (panel C), wykres liniowy podsumowujący medianę poziomów interleukiny 10 w ciągu pierwszych 64 dni leczenia (panel D), wykres liniowy podsumowujący medianę poziomów interferonu gamma w ciągu pierwszych 64 dni leczenia (panel E) i wykres liniowy podsumowujący medianę poziomów czynnika martwicy nowotworu w ciągu pierwszych 64 dni leczenia (panel F));
- *Linton 2024*: dane z Tabeli S4 (współczynniki zapadalności na COVID-19 skorygowane o narażenie według wariantu i okresu dawkowania w kohorcie podstawowej);
- *Linton 2024*: parametry farmakokinetyczne (np. klirens, objętość dystrybucji, AUC_{0-Clast}, AUC_{0-∞}, C_{max}, T_{max}, wartości przed podaniem, okres półtrwania);
- *Linton 2024*: immunogenność EPKO;
- *Linton 2024*: dane z Rysunku S4: Przeżycie dostosowane względem zakażenia COVID-19;
- wyniki z dokumentu *EMA 2024* przedstawione dla innych podtypów chłoniaka niż FL 1-3A lub łącznie;
- wyniki z dokumentu *EMA 2024* z Tabeli 18 przedstawione dla innych okresów obserwacji niż C9D1;
- wyniki z dokumentu *EMA 2024* dotyczące poziomu ekspresji CD20;
- dane z dokumentu *EMA 2024* dotyczące analiz wrażliwości (inne niż analizy COVID-19);
- dane z dokumentu *EMA 2024* dotyczące kohorty C1 OPT dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji *Linton 2024* tj. z 31 stycznia 2023 r.;
- wyniki bezpieczeństwa z dokumentu *EMA 2024*, w tym ocena bezpieczeństwa przedstawiona dla populacji R/R FL [N=129] obejmującej wszystkich chorych z R/R FL, którym przydzielono pełną dawkę 48 mg i którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę EPKO w częściach eskalacji lub rozszerzenia badania GCT3013-01;

*Obejmuje wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia badanego

**Wskaźnik FLIPI był nieznany u jednego chorego i nie dotyczył 1 chorego (u chorego stwierdzono przekształconego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B po przesiewowej biopsji guza)

***U 4 chorych stwierdzono brak danych dotyczących β2-mikroglobuliny

^Oporność na leczenie jest definiowana definiowana jako choroba, która rozwinęła się w czasie terapii lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia terapii

^^Podwójna oporność jest definiowana jako oporność zarówno na przeciwciała monoklonalne anty-CD20, jak i środek alkilujący

^^^Kryteria modyfikacji dawki lub przerwania leczenia:

1. W przypadku CRS stopnia ≤3. należy wstrzymać podawanie EPKO do całkowitego ustąpienia CRS.
2. W przypadku CRS stopnia 4. należy przerwać leczenie chorego.
3. Jeśli CRS jest połączony z zespołem aktywacji makrofagów/limfocytozą hemofagocytarną (MAS/HLH), należy trwale przerwać podawanie EPKO.
4. W przypadku ICANS stopnia ≥3. należy przerwać leczenie chorego.
5. W przypadku ICANS stopnia ≤2. należy przerwać podawanie EPKO do czasu ustąpienia ICANS (stopień 0.).
6. Podczas badania dawka EPKO może być wstrzymana do 4 tygodni w celu uzyskania następujących wyników laboratoryjnych:

- a. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie $<50 \times 10^9/l$, należy wstrzymać dawkowanie do momentu, aż liczba płytek krwi będzie wynosić $\geq 50 \times 10^9/l$.

b. Jeśli wystąpi gorączka neutropeniczna $<0,5 \times 10^9/l$, należy wstrzymać dawkowanie do momentu, aż liczba neutrofili będzie wynosić $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

c. Uwaga: W razie potrzeby dozwolone jest przetoczenie produktów krwiopochodnych i/lub podanie G-CSF.

Po ustąpieniu toksyczności można wznowić podawanie EPKO według schematu dawkowania obowiązującego w momencie przerwania podawania leku (pod warunkiem, że chory otrzymał już pełną dawkę). W przypadku gorączki neutropenicznej stosowanie G-CSF jest obowiązkowe.

7. W trakcie badania podawanie EPKO można przerwać na okres do 4 tygodni w przypadku zdarzeń niepożądanych, niezależnie od tego, czy są one związane z lekiem, czy nie.

a. Gdy toksyczność powróci do stopnia ≤ 2 . lub do wartości wyjściowych, w czasie 4 tygodni, można wznowić podawanie EPKO według schematu dawkowania obowiązującego w momencie przerwania podawania dawki (pod warunkiem, że chory otrzymał już pełną dawkę).

b. Cykl ponownego podawania jest powtórzeniem cyklu 1. w obrębie odpowiedniej kohorty i powinien zostać wdrożony w następujących przypadkach:

- jeśli dawka pośrednia zostanie opóźniona o więcej niż 1 dzień (tj. dawka pośrednia zostanie podana ponad 8 dni po podaniu dawki początkowej lub dowolnej dawki pośredniej).
- jeśli pierwsza pełna dawka zostanie opóźniona o więcej niż 7 dni (tj. ponad 14 dni od ostatniej dawki pośredniej).
- w przypadku drugiej i kolejnych pełnych dawek, jeśli odstęp między poprzednią dawką EPKO a kolejną dawką EPKO przekracza 6 tygodni.

8. W przypadku ponownego rozpoczęcia dawkowania od dawki początkowej lub pośredniej, należy powtórzyć 4 kolejne dni podawania kortykosteroidów w ramach profilaktyki CRS, aż do momentu ponownego podania co najmniej 1 pełnej dawki w odpowiednim oknie dawkowania bez wystąpienia CRS stopnia ≥ 2 .

14.10.2.GO29781

GO29781 [ab konf. Bartlett 2022, ab konf. Schuster 2023]		
METODYKA		
Badanie eksperymentalne fazy II Numer NCT: NCT02500407 Przydział chorych do grup: wszyscy chorzy zostali włączeni do grupy przyjmującej MOS; Opis utraty chorych z badania: dla DCO: 20 maja 2022 r. 16 (17,8%) chorych przerwało udział w badaniu; Ocena jakości: opisano w Rozdziale 4.3; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: Genentech Inc.*; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: W publikacji <i>Bartlett 2022</i> (DCO: 20 maja 2022 r.): mediana (zakres) czasu uczestnictwa w badaniu: 26,7 (2,0; 36,2) miesięcy; W publikacji <i>Schuster 2023</i> (DCO: 2 maja 2023 r.): mediana (zakres) czasu uczestnictwa w badaniu: 37,4 (2,0; 48,0) miesięcy Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p > 0,05$; wyniki przedstawiono w oparciu m.in. o metodę Kaplana-Meiera; Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - chorzy na R/R FL w stopniu 1.-3a.; ≥2 wcześniejsze terapie (w tym przeciwciała anti-CD20 i lek alkilujący). Kryteria wykluczenia: - b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana	
Liczba chorych	90	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (29; 90)	
Choroba w stadium III/IV, n (%)	69 (76,7)	
Liczba wcześniejszych linii terapii, mediana (zakres)	3 (2; 10)	
Podwójna oporność na wcześniejszą terapię anti-CD20 i terapię alkilatorem, n (%)	48 (53,3)	
Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia 1. linii leczenia, n (%)	47 (52,2)	
Ostatnie leczenie w wywiadzie, n (%)	Chemioimmunoterapia	57 (63,3)
	Schemat obejmujący inhibitor PI3K	7 (7,8)
	Przeciwciała anti-CD20 + lenalidomid	2 (2,2)
	Terapia CAR-T	2 (2,2)
INTERWENCJA		

GO29781 [ab konf. Bartlett 2022, ab konf. Schuster 2023]

Interwencja badana: MOS i.v. w 21-dniowych cyklach ze zwiększaniem dawkowania jak poniżej:

- Cykl 1.:
 - Dzień 1.: 1mg;
 - Dzień 8.: 2mg;
 - Dzień 15.: 60mg;
- Cykl 2.:
 - Dzień 1.: 60mg;
- Cykl ≥3.:
 - Dzień 1.: 30mg.

Chorzy z całkowitą odpowiedzią do cyklu 8. kończyli leczenie, natomiast chorzy z częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą otrzymali kolejne 9 cykli (w sumie 17 cykli).

Leczenie wspomagające: w trakcie leczenia MOS chorzy stosowali nową terapię przeciwcłoniakową, dodatkowe leczenie układowe, w tym terapię CAR- T, radioterapię, wycięcie guza, allo-SCT lub ASCT.

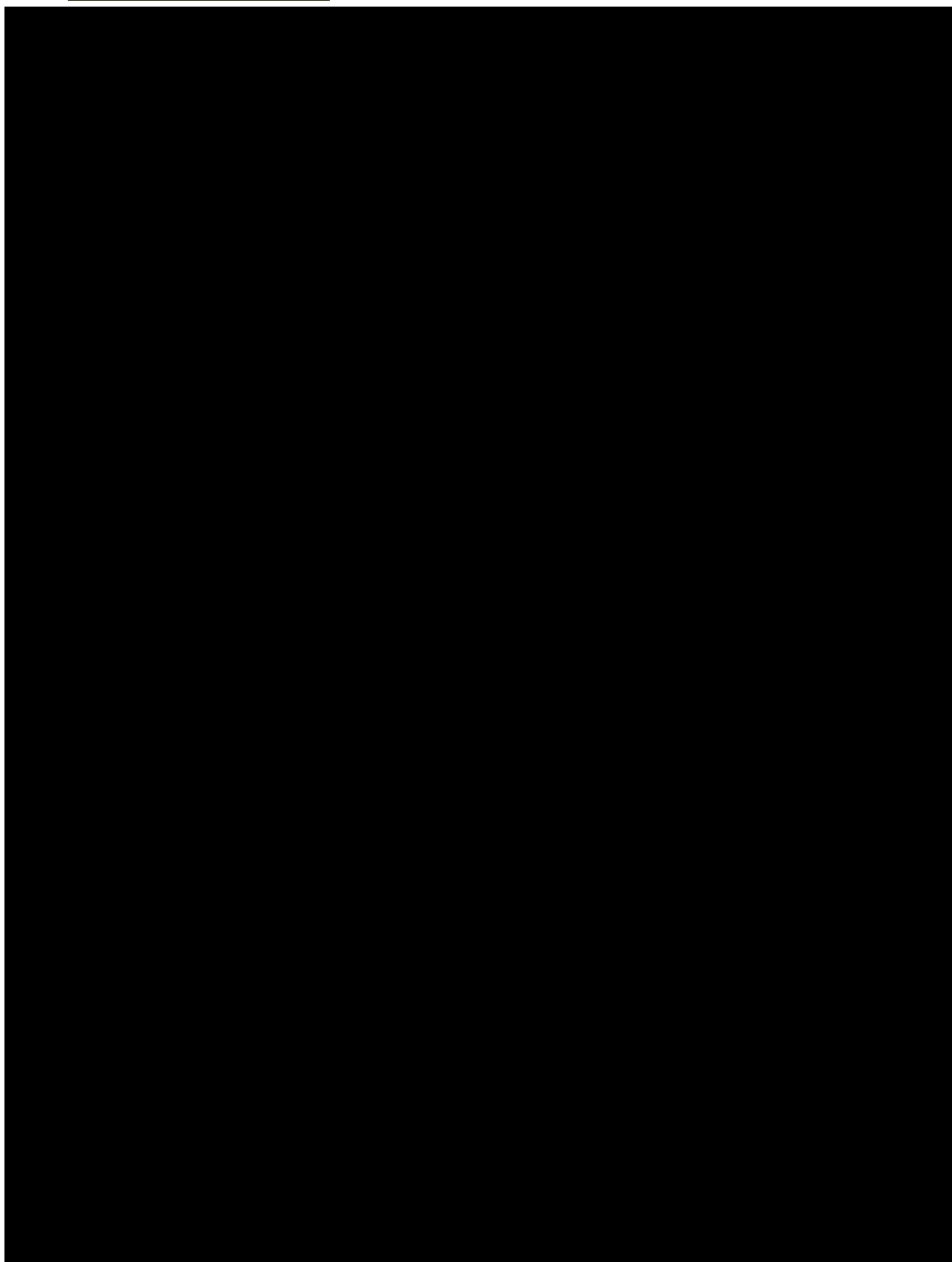
PUNKTY KOŃCOWE

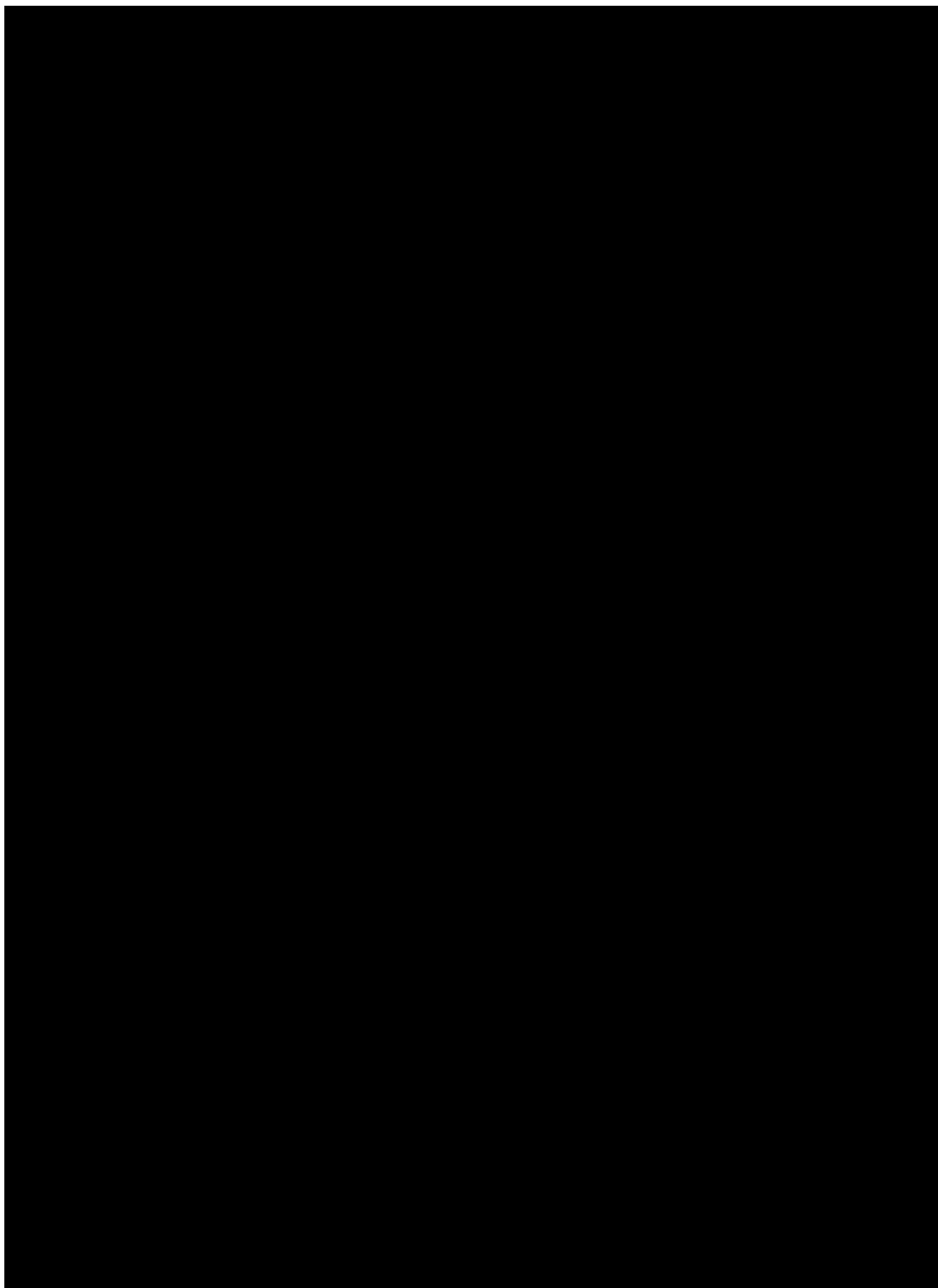
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

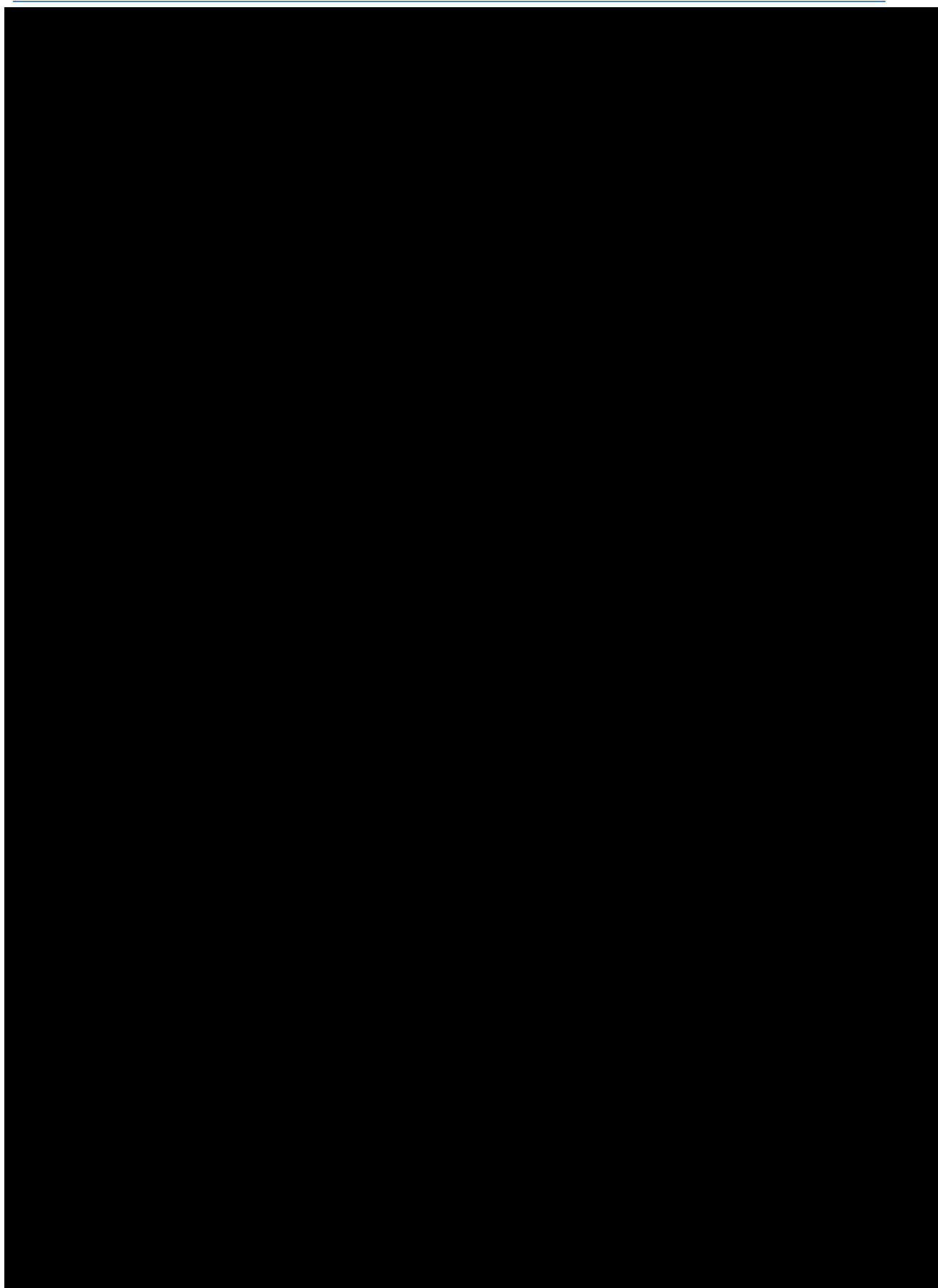
- odpowiedź na leczenie;
- OS;
- PFS.

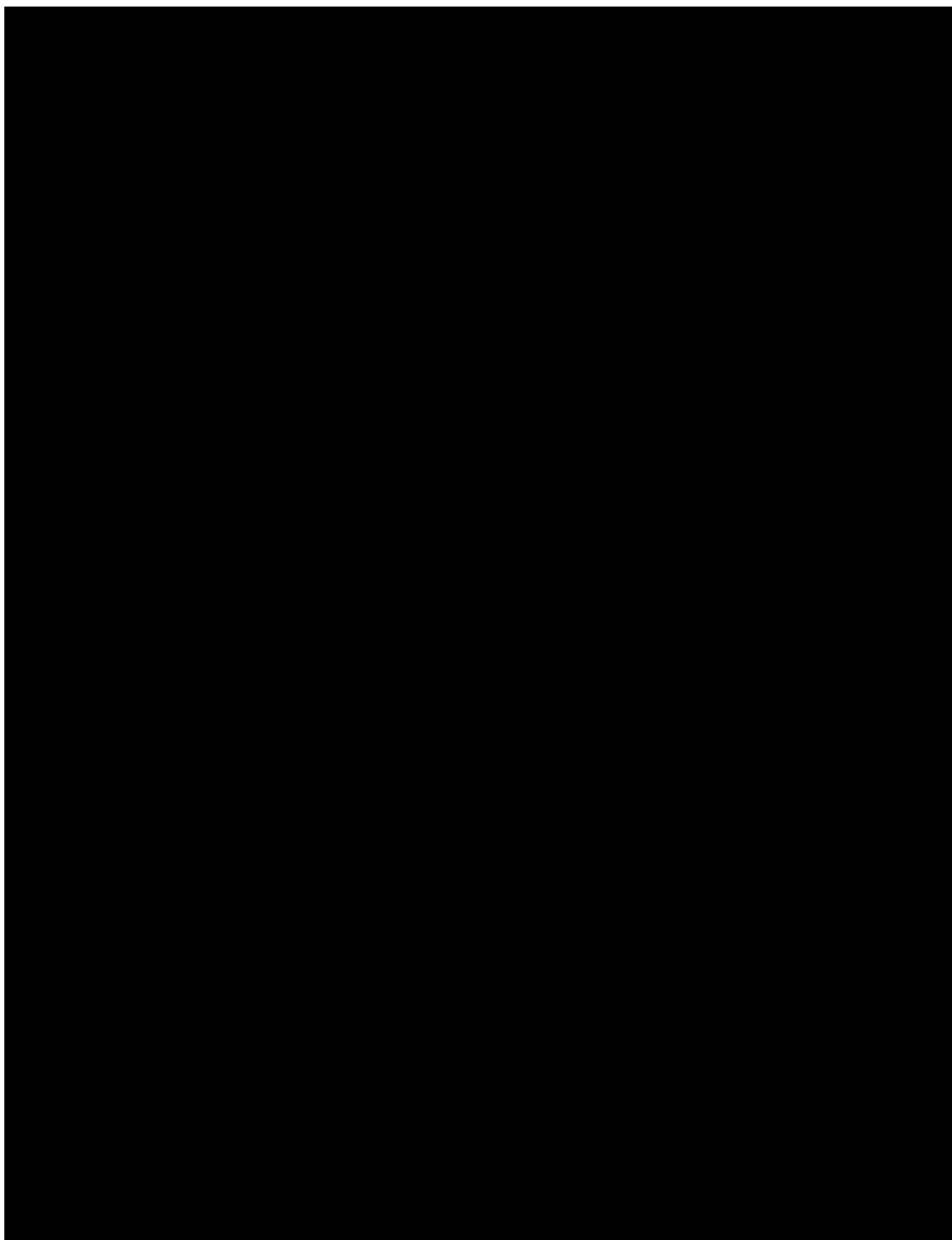
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

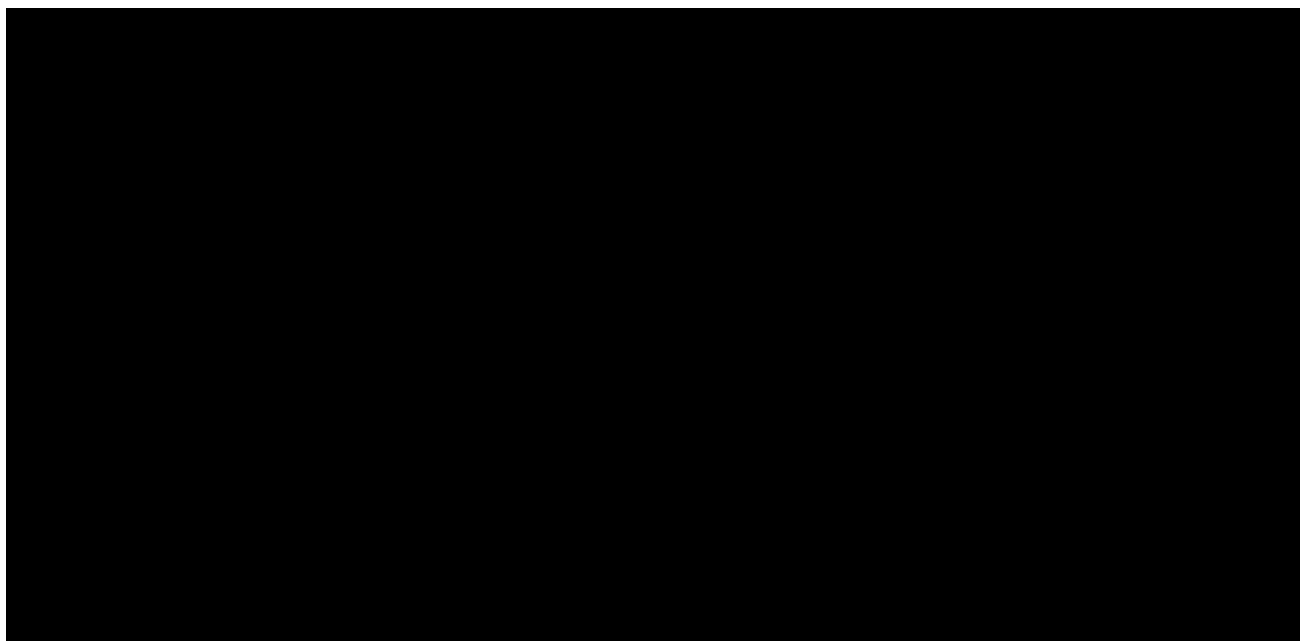
*informacja z *clinicaltrials.gov* dla badania NCT02500407











[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 67.
Skala IHE*

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzono prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i>? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepiene na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#?	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
(Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzone odpowiednimi metodami)	
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt. odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 69.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

14.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 70.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 71.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

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

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

Tabela 72.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Rozdział 3.6, 4.6
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Rozdział 3.6.1

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 7 i 14.3, 14.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.6, 4.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdział 3.4, 4.4 14.6, 14.7, 14.8
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Rozdział 3.6, 4.6, 17.2, 17.3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Rozdział 14.10
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Rozdział 14.10
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Rozdział 14.10
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Rozdział 14.10
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Rozdział 14.10
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Rozdział 14.10
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Rozdział 14.10
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Rozdział 14.10
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Rozdział 6- 8 i 14.1, 14.3, 14.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Rozdział 9

15. Spis tabel

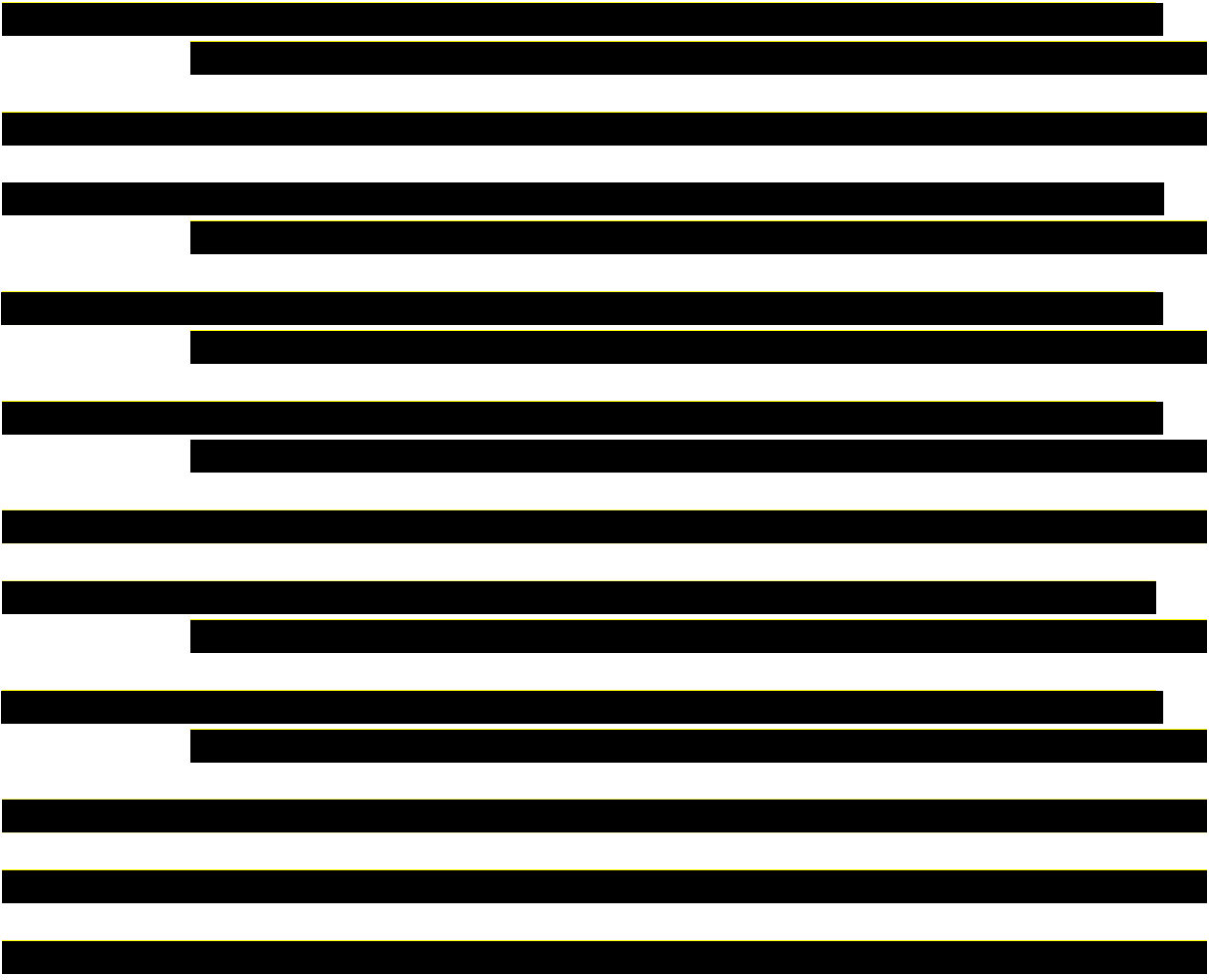
Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	29
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy dla epkorytamabu	38
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badania <i>EPCORE NHL-1</i>	42
	
Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg IRC	85
Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg oceny badacza	87
Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	89
Tabela 18. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie	91
Tabela 19. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie	93



Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	195
Tabela 52. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych*	196

Tabela 67. Skala IHE*	241
Tabela 68. Zmodyfikowana skali Downs'a i Blacka*	243
Tabela 69. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	244
Tabela 70. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	245
Tabela 71. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	245
Tabela 72. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	245
Tabela 73. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego	253
Tabela 74. Powody wykluczenia badań dla epikorytamabu na podstawie ich pełnych tekstów	254

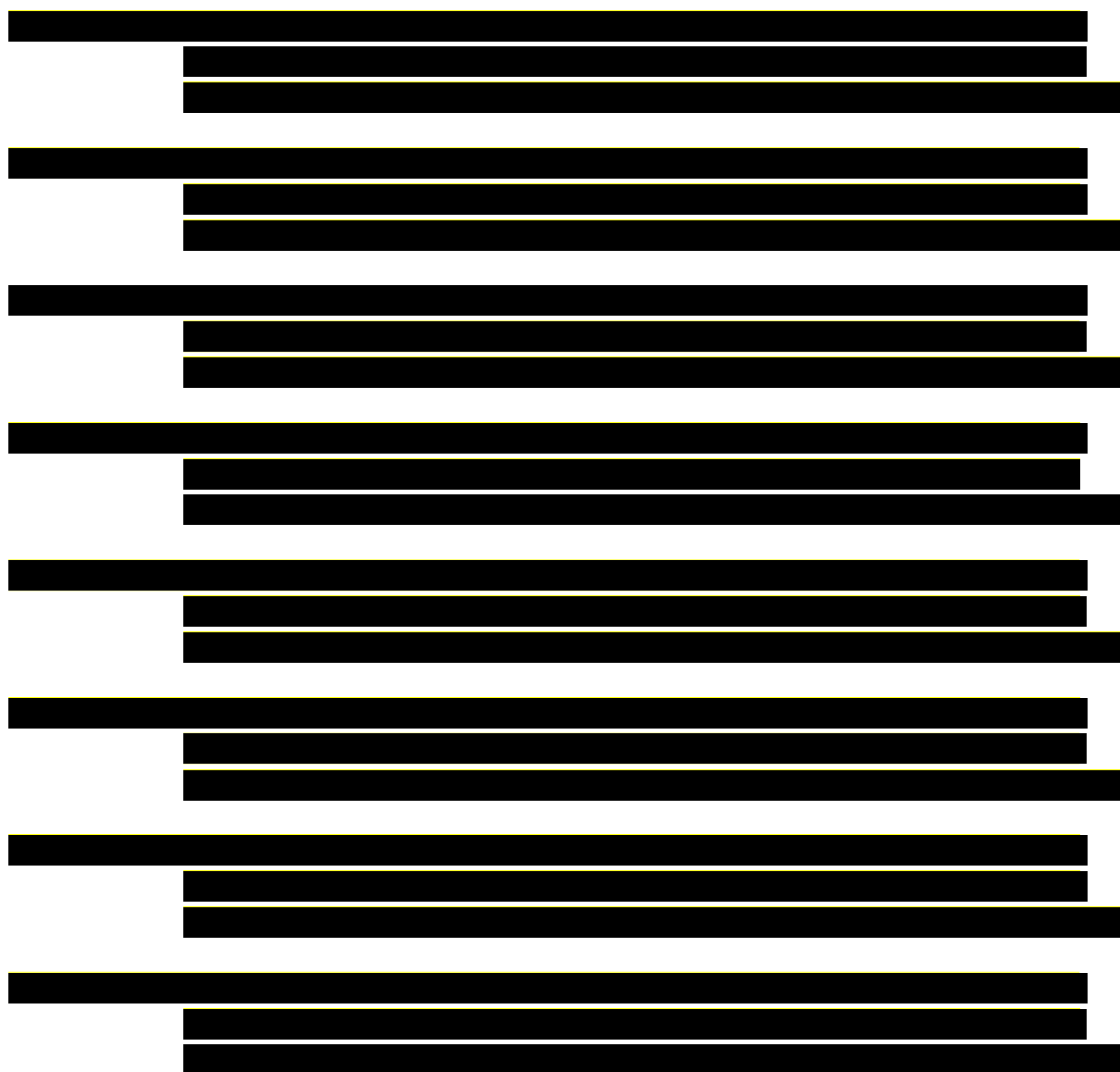
16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego dla epkorytamabu34

Rysunek 2. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ogółem i odpowiedzi całkowitej na podstawie badania *EPCORE NHL-1* – dane dla kohorty podstawowej*92

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS dla kohorty podstawowej.....95

Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS dla kohorty podstawowej98



Rysunek 13. Wykres Kaplana-Meiera dotyczący wpływu zgonów związanych z COVID-19 na DOR, na podstawie oceny IRC zgodnie z kryteriami Lugano179

Rysunek 14. Wykres Kaplana-Meiera dotyczący wpływu zgonów związanych z COVID-19 na PFS i OS zgodnie z kryteriami Lugano	180
Rysunek 15. Analiza ORR w podgrupach chorych na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i> – dane dla kohorty podstawowej.....	182
Rysunek 16. Analiza CR w podgrupach chorych na podstawie badania <i>EPCORE NHL-1</i> – dane dla kohorty podstawowej.....	185
Rysunek 17. Krzywa KM dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny IRC – definicja podstawowa – dane dla kohorty podstawowej (DCO: 21.04.2023 r.).....	188
Rysunek 18. Krzywa KM dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny IRC – definicja podstawowa – dane dla kohorty podstawowej (DCO: 16.10.2023 r.).....	189
Rysunek 19. Krzywe KM dla PFS – dane dla kohorty podstawowej.....	190
Rysunek 20. Krzywa KM dla PFS wśród chorych z ujemnym wynikiem MRD – dane dla kohorty podstawowej	190
Rysunek 21. Krzywa K-M dla OS – ocena wg IRC według kryteriów Lugano – definicja podstawowa według statusu negatywności MRD.....	191
Rysunek 22. Liczba chorych z zespołem uwalniania cytokin w zależności od odstępu między dawkami – dane dla kohorty podstawowej.....	192



17. Bibliografia

17.1. Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego

Tabela 73.

Publikacje włączone w ramach przeglądu systematycznego

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badanie pierwotne dla epkorytamabu	
EMA 2024	EMA, Extension of indication variation assessment report, Amsterdam, 27 June 2024, 1-176
EPCORE NHL-1 (Linton 2024)	Linton K. M., Vitolo U., Jurczak W. i in., Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study, Lancet Haematol 2024; 11: e593-605
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa epkorytamabu	
ADRReports 2025	European database of suspected adverse drug reaction reports, epcoritamab, 2025, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 5.12.2024 r.)
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepinkly-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 5.12.2024 r.)
FDA 2024	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, Epkinly® (epcoritamab-bysp) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2023. Revised 6/2024.
WHO UMC 2025	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, https://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 5.12.2024 r.)

17.3. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

17.3.1. Badania wykluczone dla epkorytamabu

Tabela 74.

Powody wykluczenia badań dla epkorytamabu na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Alshreef 2023	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Alshreef A., Wang A., Mutebi A. i in., Efficacy of subcutaneous epcoritamab versus chemoimmunotherapy and axi-cel in R/R LBCL: An indirect comparison. British Journal of Haematology 2023; 201 Supplement 1:102-103
Andorsky 2024	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Andorsky D., Boccia R., Lash B. i in., Journal of Clinical Oncology 2024; 42:16 Supplement
Bayly-McCredie 2024	Niewłaściwa populacja	W przeglądzie systematycznym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Bayly-McCredie E., Treisman M., Fiorenza S. i in., Safety and Efficacy of Bispecific Antibodies in Adults with Large B-Cell Lymphomas: A Systematic Review of Clinical Trial Data, Int J Mol Sci. 2024 Sep 9; 25(17):9736
Bogucka-Fedorczuk 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bogucka-Fedorczuk A., Wróbel T., Bispecific antibodies in the treatment of follicular lymphoma, Hematology in Clinical Practice 2023; 14:80-86
Bohn 2024	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Bohn J., Emerging treatment strategies in chronic B-cell malignancies – News from ICML 2023, Memo - Magazine of European Medical Oncology 2024; 17(3):210-214
Castaneda-Puglianini 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Castaneda-Puglianini O., Chavez J.C., Bispecific antibodies for non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma, Drugs in Context 2021; 10 Article Number: A1

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Chiu 2020	Niewłaściwa metodyka	W posterze oceniano farmakodynamikę epkorytamabu u chorych na DLBCL	Chiu C., Hiemstra I., Johnson P. i in., Evaluation of pharmacodynamic biomarkers of epcoritamab (GEN3013; CD3XCD20): Results from a phase 1/2 dose-escalation study in patients with relapsed/refractory b-cell non-hodgkin lymphoma, HemaSphere 2020; 4 Supplement 1:622-623
Clausen 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Clausen M., Lugtenburg P., Hutchings M. i in., Subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: Safety profile and antitumor activity, Journal of Clinical Oncology 2021; 39:15 SUPPL
Craigie 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego dot. iNHL	Craigie S., Ramirez A., Rosta E. i in., A Systematic Literature Review (SLR) and Meta-Analysis of Clinical Evidence of Second Line or Later (2L+) Treatments for Follicular lymphoma (FL) in Adult Patients, Blood 2023; 142 Supplement 1:6139
Dong 2024	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Dong N., Gaballa S., Jain M.D. i in., ABCL-081 Epcoritamab as Standard of Care (SOC) for Relapse/Refractory (R/R) Large B-cell lymphoma (LBCL), Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2024; 24 Supplement 1:S456
Falchi 2024	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym oceniano chorych uprzednio nieleczonych, którym podano EPKO + rytuksymab + lenalidomid a następnie EPKO w monoterapii	Falchi L., Vermaat J., Musuraca G. i in., IBCL-278 Epcoritamab With Rituximab + Lenalidomide (R2) in Previously Untreated (1L) Follicular lymphoma (FL) and Epcoritamab Maintenance Therapy in FL: EPCORE NHL-2 Arms 6 and 7, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2024; 24 Supplement 1:S496-S497
Fox 2023	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Fox C., Wang A., Alshreef A. i in., Subcutaneous epcoritamab versus polatuzumab-based regimens in R/R LBCL: An indirect comparison, British Journal of Haematology 2023; 201 Supplement 1:106
Hutchings 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Hutchings M., Mous R., Clausen M. i in., Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T Therapy: Updated Dose Escalation Data, Blood 2020; 136 Supplement 1:45-46

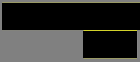
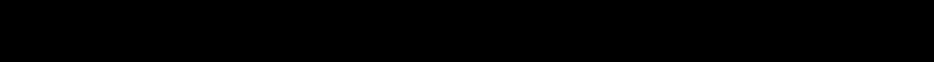
Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hutchings 2020a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Hutchings M., Lugtenburg P., Mous R. i in., ABCL-346: Subcutaneous (SC) Epcoritamab (GEN3013; DuoBody-CD3×CD20) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL): Dose-Escalation Data from a Phase I/II Trial, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2020; 20 Supplement 1:S274
Hutchings 2020b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Hutchings M., Johnson P., Mous R. i in., Subcutaneous epcoritamab (GEN3013; CD3XCD20) in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: Dose-escalation data from a phase 1/2 trial, HemaSphere 2020; 4 Supplement 1:569-570
Hutchings 2020c	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Hutchings M., Lugtenburg P., Mous R. i in., Epcoritamab (GEN3013; DuoBody-CD3×CD20) to induce complete response in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): Complete dose escalation data and efficacy results from a phase I/II trial, Journal of Clinical Oncology 2020; 38:15
Hutchings 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Hutchings M., Mous R., Clausen M.R. i in., O17-1 Subcutaneous (SC) epcoritamab induces complete responses across R/R B-cell NHL subtypes: Updated dose-escalation data, Annals of Oncology 2021; 32 Supplement 4:S292
Hutchings 2021a	Niewłaściwa interwencja	W badaniu dawki tylko jeden chory na FL przyjmował dawkę 48 mg zalecaną w ChPL Tepkinly® u chorych z R/R FL.	Hutchings M., Mous R., Clausen M.R. i in., Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. Lancet. 2021 Sep 25;398(10306):1157-1169.
Karimi 2024	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1 niezawierający wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Karimi Y.H., Thieblemont C., Ghesquieres H. i in., ABCL-191 Extended Follow-Up Beyond 2.5 Years Demonstrates Long-Term Efficacy in Complete Responders Following Epcoritamab Monotherapy in relapsed or Refractory Large B-cell lymphoma (R/R LBCL), Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2024; 24 Supplement 1: S461-S462
Kyvsgaard 2023	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Kyvsgaard E., Clausen M., Hasselbalch Riley A. i in., CD3xCD20 Bispecific Antibodies Yields Long-Term Survival in Relapsed/Refractory B Cell Lymphoma: A Follow-up Study

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			of Patients Treated in Pivotal Phase 1/2 Trials, Blood 2023; 142 Supplement 1:618
Lewis 2023	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1 niezawierający wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Lewis D., Thieblemont C., Ghesquieres H. i in., Novel subgroup analyses of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma, British Journal of Haematology 2023; 201 Supplement 1:11-12
Li 2023	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Li T., Gibiansky L., Parikh A. i in., Identification of Optimal Dosing Regimen for Subcutaneous Epcoritamab in relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Blood 2023; 142 Supplement 1:3135
Linton 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Linton K., Jurczak W., Lugtenburg P. i in., Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular lymphoma: First Data Disclosure from the Epcore NHL-1 Follicular lymphoma Dose-Expansion Cohort, Blood 2023; 142 Supplement 1:1655
Linton 2024a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1 nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Linton K., Jurczak W., Lugtenburg P. i in., Deep and Durable Responses with Epcoritamab SC Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Follicular lymphoma: Data from the Epcore NHL-1 Follicular lymphoma Dose-Expansion Cohort, Transplantation and Cellular Therapy 2024; 30(2 Supplement):S33-S34
Liu 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego	Liu A., Fonseca R., Langlais B. i in., Prevalence of adverse events following bispecific antibody therapy in non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis, Journal of Clinical Oncology 2024; 42:16 Supplement
Lori 2024	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym oceniano chorych uprzednio nieleczonych, którym podano EPKO + rytuksymab a następnie EPKO w monoterapii	Lori L., Falchi L., Vermaat J. i in., Epcoritamab with rituximab + lenalidomide (R2) in previously untreated (1L) follicular lymphoma (FL) and epcoritamab maintenance in FL: EPCORE NHL-2 arms 6 and 7, Journal of Clinical Oncology 2024; 42(16 Supplement)
Mous 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Mous R., Lugtenburg P., Hutchings M. i in., Subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: Safety profile and anti-tumor activity, HemaSphere 2021; 5(SUPPL 2):212

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Oluwole 2023	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Oluwole O., Ray M., Chen J. i in., Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and epcoritamab (epcor) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphoma (LBCL) after at least two prior systemic therapies (3L+), Annals of Oncology 2023; 34 Supplement 2:S548
Phillips 2022	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Phillips T., Thieblemont C., Ghesquieres H. i in., Epcoritamab Monotherapy Provides Deep and Durable Responses Including Minimal Residual Disease (MRD) Negativity: Novel Subgroup Analyses in Patients with relapsed/Refractory (R/R) Large B-cell lymphoma (LBCL), Blood 2022; 140 Supplement 1:9443-9445
Phillips 2024	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych na FL	Phillips T., Lugtenburg P., Kalsekar A. i in., Improvements in Patient-Reported Outcomes in relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024 Mar; 24(3):e78-e87.e2
Radhakrishnan 2024	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Radhakrishnan V., Davies A., Bispecific antibodies in indolent B-cell lymphomas, Front Immunol. 2024 Jan 11; 14:1295599
Rivas-Delgado 2024	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Rivas-Delgado A., Landego I., Falchi L., The landscape of T-cell engagers for the treatment of Follicular Lymphoma, Oncoimmunology. 2024 Oct 8; 13(1):2412869
Rosenthal 2024	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych na FL	Rosenthal A., Munoz J., Jun M. i in., Comparisons of treatment outcomes of epcoritamab versus chemoimmunotherapy, polatuzumab-based regimens, tafasitamab-based regimens, or chimeric antigen receptor T-cell therapy, in third-line or later relapsed/refractory large B-cell lymphoma, J Hematol Oncol. 2024 Aug 16; 17(1):69
Salles 2022	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1 niezawierający wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Salles G., Wang A., Mutebi A. i in., Indirect Comparisons of the Efficacy of Subcutaneous Epcoritamab Vs Chemoimmunotherapy in Patients with relapsed or Refractory Large B-cell lymphoma, Blood 2022; 140 Supplement 1:10934-10935
Salles 2023	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1 niezawierający wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Salles G., Fox C.P., Wang A. i in., Efficacy of Subcutaneous Epcoritamab Vs Tisa-Cel in R/R LBCL CAR T-Naive and CAR T-Eligible Patients: An Indirect

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Comparison, Blood 2023; 142 Supplement:1733
Sharman 2022	Niewłaściwa metodyka	Opis metodyki badania EPCORE-6. Zgodnie z PICOS abstrakty konferencyjne będą włączane tylko, gdy będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.	Sharman J., Boccia R., Doerr T. i in., Phase 2 Trial to Evaluate Safety of Subcutaneous Epcoritamab Monotherapy in the Outpatient Setting Among Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Grade 1-3a Large B-Cell and Follicular lymphoma (EPCORE NHL-6), Blood 2022; 140 Supplement 1:9491-9492
Tapia-Galisteo 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tapia-Galisteo A., Álvarez-Vallina L., Sanz L., Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies, Journal of Hematology and Oncology 2023; 16:1 Article Number: 83
Thieblemont 2020	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Thieblemont C., Tycel P., Herve G. i in., Subcutaneous Epcoritamab in relapsed or Refractory Large B-cell lymphoma: Pivotal Results from the Phase 2 EPCORE NHL-1 Trial, American Journal of Hematology 2022;97 Supplement 3:S31-S32
Thieblemont 2021	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników wyodrębnionych dla chorych na FL	Thieblemont C., Clausen M., Balari A. i in., Phase 3 trial (GCT3013-05) of epcoritamab versus standard of care in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Journal of Clinical Oncology 2021; 39:15 SUPPL
Thieblemont 2023	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło jedynie 5 chorych na FL	Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H. i in., Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in relapsed or Refractory LARGE B-CELL LYMPHOMA: Dose Expansion in a Phase I/II Trial, J Clin Oncol. 2023 Apr 20; 41(12):2238-2247
Thieblemont 2024	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięło jedynie 5 chorych na FL	Thieblemont C., Karimi Y., Ghesquieres H. i in., Epcoritamab in relapsed/refractory LARGE B-CELL LYMPHOMA: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial, Leukemia. 2024 Dec; 38(12):2653-2662
Vose 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania EPCORE-NHL-1, który nie przedstawia wyników dla dłuższego okresu obserwacji niż publikacja pełnotekstowa	Vose J., Vitolo U., Lugtenburg P. i in., EPCORE NHL-1 follicular lymphoma (FL) cycle (C) 1 optimization (OPT) cohort: Expanding the clinical utility of epcoritamab in relapsed or refractory (R/R) FL, Journal of Clinical Oncology 2024; 42:16 Supplement

17.4. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ab konf. Bartlett 2022	Bartlett N., Sehn L., Matasar M., i in. Mosunetuzumab Monotherapy demonstrates durable efficacy with a Manageable Safety Profile in patients with Relapsed/Refractory follicular lymphoma who received ≥ 2 prior therapies: updated results from a pivotal phase II study. Blood. 2022;140(Supplement 1):1467-1470
ab konf. Schuster 2023	Schuster S., Sehn L., Bartlett N., i in. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma after ≥ 2 prior therapies: 3-year follow-up from a pivotal phase II study. Blood. 2023;142:603
AoMS 2017	Looking to the future: oncology endpoints, Summary report of a joint workshop held on 3 July 2017 by the Academy of Medical Sciences and the Association of the British Pharmaceutical Industry
	
CADTH	Canada's Drug Agency Search Filters Database. Ottawa: Canada's Drug Agency; 2025: https://searchfilters.cda-amc.ca . (data dostępu: 12.02.2025 r.)
CRD 2009	Centre for Reviews and Dissemination, Systematic Reviews. CRD's guidance for for undertaking reviews in health care, 2009
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Dejewska 2023	Dejewska J., Genomiczny profil oporności na antracykliny w dziecięcych ostrych białaczkach, Rozprawa na stopień doktora nauk biologicznych
Delgado 2021	Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. Am J Cancer Res. 2021 Apr 15;11(4):1121-1131
	
EMA 2024a	EMA, Orphan designation withdrawal assessment report 17.07.2024, Tepkinly (epcoritamab), Treatment of follicular lymphoma, EU/3/22/2634
ESMO 2021	Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, i in., Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32(3):298-308
FDA 2018	Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, December 2018
Ghione 2023	Ghione P., Palomba M., Ghesquieres H., i in. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. Haematologica. 2023;108(3):822
Guyot 2012	Guyot P, Ades A, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC medical research methodology. 2012;12(1):9
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024) Cochrane, 2024; www.training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 10.02.2025 r.)
HMRN	HMRN, https://hmrn.org/about (data dostępu: 4.07.2025 r.)
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about (data dostępu: 07.02.2025 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Kilickap 2018	Saadettin Kilickap, Umut Demirci, Nuri Karadurmus i in., Endpoints in oncology clinical trials, JBUON 2018; 23 (Suppl 1): S1-S6
Lugano 2014	Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, i in. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Journal of Clinical Oncology 2014, 32(27), 3059–3067
Morschhauser 2023	Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M., i in. TRANSCEND FL: PHASE 2 STUDY RESULTS OF LISOCABTAGENE MARALEUCCEL (LISO-CEL) IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL). Hematological Oncology 2023;41(S2):877-80
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas - Version 5.2022. 2022
NICE 2013	Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011
NICE 2015	National Institute of Health and Care Excellence, Single technology appraisal and highly specialised technologies evaluation: User guide for company evidence submission template 2015, https://www.nice.org.uk/process/pmg24/resources (data dostępu: 12.02.2025 r.)
NICE 2016	Phillippo D, Ades T, Dias S, i in., NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. 2016
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
Pott 2023	Pott Ch. I in., Minimal Residual Disease Status Predicts Outcome in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma: A Prospective Analysis of the Phase III GALLIUM Study, Journal of Clinical Oncology 2023, Volume 42, Number 5
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram , (data dostępu: 7.02.2025 r.)
Schuster 2023a	Zinzani P., Mayer J., Flowers C., i in. ROSEWOOD: a phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(33):5107-5117.
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/search-filters/ (data dostępu: 12.02.2025 r.)
Signorovitch 2012	Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, i in., Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value in Health. 2012;15(6):940-947
Thieblemont 2022	Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H. i in., Subcutaneous Epcoritamab in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Pivotal Results from the Phase 2 EPCORE NHL-1 Trial, AJH 2022; 97 (S3): S31-S32
Villasboas 2023	Villasboas J., Kim T., Taszner M. i in. Results of a Second, Prespecified Analysis of the Phase 2 Study ELM-2 Confirm High Rates of Durable Complete Response with Odronextamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) with Extended Follow-up. Blood. 2023;142:3041.
Wagner-Johnston 2021	Wagner-Johnston N., Schuster S., Devos S., i in. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. Leukemia & Lymphoma. 2021;62(5):1077-1087
Weber 2022	Weber H.J., Corson S., Li J., Mercier F. i in., Industry Working Group on Estimands in Oncology. Duration of and time to response in oncology clinical trials from the perspective of the estimand framework, Pharm Stat. 2023 Oct 2

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkol. Prak. Klin. 2014; 10(3): 138–145
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Zinzani 2023	Zinzani P., Mayer J., Flowers C., I in., ROSEWOOD: a phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Journal of Clinical Oncology