

Analiza Kliniczna

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 kwietnia 2026 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Metodyka	18
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	18
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	21
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	22
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	22
2.2 Ocena bezpieczeństwa	22
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	22
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	23
2.5 Analiza statystyczna	23
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	25
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	26
5 Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych – badanie GO29781.....	29
5.1 Opis metodyki włączonych badań	29
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	31
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	31
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	36
5.2.3 Ocena zgodności populacji badania GO29781 z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzną.....	38
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	42
5.4 Farmakokinetyka	44
5.5 Skuteczność kliniczna.....	45
5.5.1 Przeżycie całkowite (OS).....	45
5.5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	45

5.5.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach	46
5.5.3	Odpowiedź na leczenie	47
5.5.3.1	Odpowiedź na leczenie w wybranych podgrupach.....	48
5.5.3.2	Odpowiedź na leczenie w podgrupach wysokiego ryzyka	49
5.5.4	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	50
5.5.4.1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie w podgrupach wysokiego ryzyka	51
5.5.5	Czas do następnej terapii	52
5.5.6	Jakość życia	52
5.6	Bezpieczeństwo	53
5.6.1	Ogólne kategorie AEs	53
5.6.2	Poszczególne AEs	54
5.6.2.1	Zespół uwalniania cytokin.....	56
5.6.2.2	Zakażenia	57
5.6.3	AEs specjalnego zainteresowania.....	60
6	Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych – badanie JO40295 w populacji japońskiej	62
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	69
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	75
9	Badania w toku.....	77
10	Wyniki	79
11	Dyskusja	87
12	Ograniczenia	92
13	Wnioski końcowe	94
14	Załączniki.....	95
14.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	95
14.1.1	Skala NICE	95
14.2	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	96
14.3	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	96
14.4	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	97
14.5	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	97
14.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	98

14.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	99
Wkład autorów w opracowanie raportu	113
Spis Tabel	114
Spis Wykresów	116
Piśmiennictwo	117

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
bd.	Brak danych
BMI	<i>Body Mass Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLL	<i>Chronic lymphocytic leukemia</i>
CR	Odpowiedź całkowita
CRS	Zespołu uwalniania cytokin
DLBCL	<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
DOCR	Długość trwania odpowiedzi całkowitej
DOR	Czas trwania odpowiedzi
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
GMR	<i>Geometric Mean Ratio</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C
HGBL	<i>High grade B-cell lymphoma</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	Hazard względny
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>

ICANS	<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>
ICE	<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>
IRF	Niezależna komisja (z ang. <i>independent review facility</i>)
IV	Dożylnie
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
MCL	<i>Mantle cell lymphoma</i>
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MOS	Mosunetuzumab
MRI	Rezonans magnetyczny
MZL	<i>Marginal zone lymphoma</i>
NHL	<i>Non-Hodgkin lymphoma</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
ORR	Odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PCR	Reakcja łańcuchowej polimerazy
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i>)
PKNI	Niegorsza farmakokinetyka (z ang. <i>pharmacokinetic non-inferiority</i>)
PMBCL	<i>Primary mediastinal B-cell lymphoma</i>
PPL	Proponowany program lekowy
PR	Odpowiedź częściowa
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna
RD	Różnica ryzyka
RNA	Kwas rybonukleinowy
RR	Ryzyko względne
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)

SARS	<i>Severe acute respiratory syndrome</i>
SC	Podskórnice
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SLL	<i>Small lymphocytic lymphoma</i>
TK	Tomografia komputerowa
TLS	Zespół rozpadu guza
TTNT	Czas do następnej terapii
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa mosunetuzumabu (produkt leczniczy Lunsumio) w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w ramach programu lekowego. Lunsumio ma status leku sierocznego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego; wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności według ECOG 0-1; zastosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia chłoniaka grudkowego, w tym zastosowanie uprzednio przeciwciała anti-CD20 i leku alkilującego;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** mosunetuzumab (MOS SC) w monoterapii podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** mosunetuzumab (MOS IV) w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylniej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - farmakokinetyka
 - skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia
 - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe / uaktualnione wyniki lub wyniki dla poszukiwanej interwencji dla badań pełnotekstowych.

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

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

Wyniki

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia. Odnaleziono jedno badanie kliniczne w ramach którego przeprowadzono porównanie mosunetuzumabu w monoterapii w formie do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych w docelowej populacji – *GO29781*. Dodatkowo opisano także próbę *JO40295*, w której odnaleziono informacje na temat kohorty 5 japońskich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy byli leżeni MOS SC.

Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych – badanie *GO29781*

Badanie *GO29781* jest wieloośrodkową (49 ośrodków w 7 krajach), otwartą próbą kliniczną fazy I/II, sponsorowaną przez firmę Roche/Genentech (NCT02500407). Badanie prowadzono w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. W ramach części badania fazy II dotyczącej ekspansji dawki przeprowadzono porównanie formy podskórnej mosunetuzumabu (N = 94) z dożylną (N = 90). Leki podawano w 21-dniowych cyklach – pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Czas wstrzyknięcia podskórnego MOS

(0,5-1 ml objętości) wynosił 30-120 sekund, natomiast czas wlewu dożylnego MOS wynosił 4h ± 15 min w cyklu 1 i 2h ± 15 min w każdym kolejnym. Odnaleziono publikację pełnotekstową *Bartlett 2026*, w której zaprezentowano informacje na temat podskórnego podawania mosunetuzumabu (MOS SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w ramach tej próby oraz ich zestawienie z kohortą pacjentów, którzy otrzymywali mosunetuzumab podawany w postaci infuzji dożylnych (MOS IV). Do analizy włączono też cztery doniesienia konferencyjne (w przypadku trzech z nich były również dostępne postery konferencyjne): *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*. Dodatkowo w publikacji głównej oraz w jednym z abstraktów w piśmiennictwie wymieniono publikację *Budde 2022*, która przedstawiała ogólne informacje o metodyce badania *GO29781* i z tego względu także została uwzględniona w niniejszym opisie.

Mediana wieku pacjentów w kohorcie MOS SC wyniosła 65 lat, nieco mniejsza była w kohorcie MOS IV. W populacji ogółem większość analizowanych pacjentów stanowili mężczyźni (około 59%), rasy białej (około 84%), stopniem sprawności 0 wg ECOG (około 63%), ze stadium Ann Arbor III lub IV (około 82%) i medianą wcześniejszych linii leczenia wynoszącą 3. Wśród pacjentów wszyscy chorzy stosowali terapię anty-CD20, jak i leki alkilujące. Oporność na jakiekolwiek wcześniejsze leczenie anty-CD20 występowała u 66,0% pacjentów z kohorty MOS SC i 78,9% chorych z kohorty MOS IV, natomiast podwójna oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 i leki alkilujące odpowiednio u 46,8% i 53,3% chorych. Progresję choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I linii stwierdzono u około połowy pacjentów z obu analizowanych kohort.

W doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2024* podano, że pacjenci leczeni mosunetuzumabem podawanym podskórnie byli włączani do próby *GO29781* podczas trwania pandemii COVID-19, natomiast pacjenci, którzy byli leczeni mosunetuzumabem podawanym dożylnie, w większości zostali włączeni do badania *GO29781* przed pandemią. Z tego powodu zaplanowano analizę wrażliwości, w której wykluczono przed oceną nowotworu chorych zmarłych lub przerywających leczenie z powodu COVID-19 ($N = 1$).

W momencie daty odcięcia danych przypadającej na 24.07.2024 r. (publikacja *Bartlett 2026* i doniesienia konferencyjne *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*) mediana czasu trwania badania wyniosła 26,1 miesiąca (zakres: 1-40). Z kolei dla daty odcięcia danych 1.05.2025 r. wyniosła ona 35,5 miesiąca (zakres: 1-48) (doniesienie konferencyjne *Assouline 2025*). Informacje umożliwiające zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa MOS SC i MOS IV przedstawiono z datą odcięcia danych 3.01.2022 r. w drugiej z kohort, co zapewniło podobny okres obserwacji do kohorty mosunetuzumabu podawanego podskórnie.

Głównym punktem końcowym badania *GO29781* w zakresie zestawienia MOS SC z MOS IV było wykazanie niegorszej farmakokinetyki (PKNI, z ang. *pharmacokinetic non-inferiority*) mosunetuzumabu do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi całkowitej i ocenę przeżycia bez progresji choroby (wszystkie te punkty w ocenie niezależnej komisji) oraz ocenę innych rodzajów odpowiedzi na leczenie, analizę przeżycia całkowitego i ocenę bezpieczeństwa. W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych:

1.05.2025 r.) analizy były przeprowadzane przez badaczy.

Farmakokinetyka

W badaniu *GO29781* potwierdzenie niegorszej farmakokinetyki oparto na wspólnych głównych punktach końcowych, zdefiniowanych jako dolną granicę 90% CI dla stosunku średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric mean ratio*) dla obserwowanego stężenia minimalnego (przed podaniem kolejnej dawki leku) w cyklu 3 w surowicy ($C_{trough(C3)}$) oraz dla skumulowanego pola pod krzywą w okresie 0-84 dni (AUC_{0-84}) powyżej wartości 0,8.

Analiza objęła 68/94 pacjentów z kohorty MOS SC i 90/90 chorych z kohorty MOS IV. Potwierdzono spełnienie kryterium nie gorszej farmakokinetyki w zakresie wspólnych głównych punktach końcowych: C_{trough} wyniosła 1,39 (90% CI: 1,18; 1,63), a AUC_{0-84} 1,06 (90% CI: 0,92; 1,21).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Dla daty odcięcia danych 24.07.2024 r. mediana przeżycia całkowitego w żadnej z wyróżnionych dróg podania MOS nie została osiągnięta. 18-miesięczne przeżycie całkowite w obu kohortach wyniosło 88%.

Dla dłuższego okresu obserwacji w kohorcie MOS SC mediana OS także nie została osiągnięta, a 30-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 82,8%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne OS wyniosło 92,4% (95% CI: 85,2%; 99,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby. W dacie odcięcia danych 24.07.2024 r. w kohorcie MOS SC mediana PFS wyniosła 23,7 miesiąca, natomiast w kohorcie MOS IV – 17,9 miesiąca. 18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło odpowiednio 56,8% i 49,7%. Wyniki w MOS SC w podgrupach chorych wysokiego ryzyka były zbliżone do odnotowanych w populacji ogólnej.

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 1.05.2025) w kohorcie MOS SC mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 18,5 miesiąca, natomiast 30-miesięczne przeżycie bez progresji choroby 37,3%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne PFS wyniosło 55,5% (95% CI: 41,7%; 69,3%), a mediana przeżycia bez progresji choroby 35,9 miesiąca (95% CI: 25,3; no.).

Odpowiedź na leczenie. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie, jak i całkowitej odpowiedzi na leczenie między MOS SC, a MOS IV. Badacze podali, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 1,5 (zakres: 1-15) vs 2,8 (zakres: 1-21) miesiąca. Ogółem w MOS SC odsetek odpowiedzi był zbliżony w poszczególnych podgrupach wysokiego ryzyka, jak i podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych. Odsetki pacjentów z ORR i CR były w kohorcie MOS SC zbliżone pomiędzy krótszym i dłuższym okresem obserwacji (odpowiednio 76,6% i 61,7% vs 74,5% i 62,8%).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana DOR (z ang. *duration of response*) była taka sama w obu analizowanych kohortach i wyniosła 22,8 miesiąca, natomiast mediana DOCR (z ang. *duration of complete response*) została osiągnięta jedynie w kohorcie podskórnego po-

dania i wyniosła 34,6 miesiąca. 18-miesięczne DOCR był bliski 70%. W kohorcie MOS SC wyniki w podgrupach chorych wysokiego ryzyka były zbliżone do tych odnotowanych w populacji ogólnej.

W dłuższym okresie obserwacji w kohorcie MOS SC mediana trwania ORR wyniosła 25,1 miesiąca, a CR 33,6 miesiąca, natomiast 30-miesięczny DOR i DOCR odpowiednio 47,9% i 53,0%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR mediana DOR wyniosła 33,6 (95% CI: 22,6; no.) miesiąca, a mediana DOCR 33,6 (95% CI: 21,8; no.) miesiąca.

Czas do następnej terapii. W doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* podano, że mediana czasu do następnej terapii (TTNT) wyniosła 39,7 miesiąca (95% CI: 36; no.) w kohorcie MOS SC.

Jakość życia. Średnia wyjściowa punktacja domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosiła odpowiednio 85,4 (SD: 20,3) i 25,8 (SD: 24,0) i wskazywała na prawidłową sprawność fizyczną, przy nieznacznie podwyższonym poziomie zmęczenia. Z kolei średni początkowy wynik podskali FACT-Lym wyniósł 48,1 (SD: 9,6), co dowodziło pewnego obciążenia objawami specyficznymi dla chłoniaka. Podczas trwania analizowanego leczenia podane wyniki utrzymały swoją wartość, co potwierdziło, że leczenie MOS w formie podania podskórnego nie powoduje dodatkowego obciążenia dla chorych.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie AEs. Nie odnotowano znaczących różnic w ocenie AEs ogółem, ciężkich

(serious) zdarzeń niepożądanych, SAEs w 3-5 stopniu, AEs prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia, przerwania czy modyfikacji dawki terapii MOS. Z kolei AEs 3-4 stopnia występowały istotnie rzadziej podczas terapii MOS podawanym podskórnie w porównaniu do jego podania dożylnego, RR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), p = 0,0045. Badacze zaznaczyli, że AEs w 5 stopniu nasilenia, jak i AEs prowadzących do przerwania terapii były niskie, ale liczbowo wyższe w przypadku MOS SC, co tłumaczą brakiem jednoczesnej rekrutacji pacjentów do badania w obu kohortach oraz wpływem pandemii COVID-19, szczególnie w kohorcie chorych otrzymujących mosunetuzumab podawany podskórnie.

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków AE prowadzących do zgonu, ciężkich, jak i ≥ 3 stopnia nasilenia względem wcześniejszej analizy.

Poszczególne AEs. Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV odnotowano w kontekście reakcji w miejscu iniekcji oraz COVID-19, co wprost wynika ze sposobu podania mosunetuzumabu w obu kohortach, jak i faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania. Stwierdzono natomiast istotnie niższe ryzyko bólu głowy i zespołu uwalniania cytokin w jakimkolwiek stopniu nasilenia podczas leczenia MOS SC w porównaniu do terapii MOS IV, odpowiednio RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), p = 0,0292, NNT = 8 (95% CI: 4; 54) i RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99), NNT = 7 (95% CI: 4; 119), p = 0,0426. Nie odnotowano istotnych różnic między

oba analizowanymi sposobami podania MOS w zakresie najczęstszych AEs w 3-5 stopniu nasilenia.

Podano, że najczęstszym AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia w grupie MOS SC były: reakcje związane ze wstrzyknięciem (60,6%; najczęściej w stopniu 1/2 nasilenia i nie będące ciężkimi, żadne z nich nie doprowadziło do zakończenia leczenia), zmęczenie (35,1%), zespół uwalniania cytokin (29,8%) i biegunka (20,2%). W dacie odcięcia danych 1.05.2025 (doniesienie *Assouline 2025*) reakcje w miejscu wstrzyknięcia nadal pozostały najczęstszym AE (69,1%) – wszystkie w stopniu 1 lub 2 nasilenia (odpowiednio 59,6% i 9,6%). U prawie wszystkich pacjentów, poza jednym, zdarzenia te ustąpiły i żaden chory nie przerwał leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zespół uwalniania cytokin. W większości analizowanych kategorii CRS nie odnotowano różnic między wyróżnionymi sposobami podania MOS. Mediana czasu do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin od ostatniej dawki MOS SC wyniosła 2 dni (zakres: 1-8), podobnie jak czasu jego trwania 2 dni (zakres: 1-15). Podano także, że wszystkie przypadki zespołu uwalniania cytokin wystąpiły podczas pierwszego cyklu leczenia (C1D1-7: 19,1%, C1D8-14: 12,8% i C1D15-21: 2,1%). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków zespołu uwalniania cytokin względem wcześniejszej analizy.

Zakażenia. W krótszym okresie obserwacji odnotowano je u 54,3% chorych z kohorty MOS SC, z czego większość występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia (35,1% analizowanych pacjentów). Podobny odsetek odnotowano także dla dłuższego okresu obserwacji (55,3; w tym w 1 lub 2 stopniu nasilenia 36,2%, w 3 lub 4

16%, a w 5 stopniu 3,2%) (doniesienie *Assouline 2025*).

Większość odnotowanych zakażeń miała charakter wtórny do zakażeń wirusowych (36,2%), z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19/zapalenie płuc związane z COVID-19 u 27,0% pacjentów lub wynikała z zakażenia nieswoistym patogenem (27,7%), z zakażeniem górnych dróg oddechowych stwierdzonym u 5,3% chorych.

Ciężkie (*serious*) zakażenia wystąpiły u 17,0% chorych, a wśród nich te w stopniu 5. (3,2%) były zawsze związane z zapaleniem płuc spowodowanym COVID-19/COVID-19. Zakażenia COVID-19 odnotowane w próbie odzwierciedlają rekrutację chorych w okresie pandemii.

Ogółem 66,0% analizowanych chorych otrzymało jakąkolwiek profilaktykę przeciwdrobnoustrojową. Spośród nich 37,2% pacjentów stosowało trimetoprim/sulfametoksazol, a 45,7% chorych acyklowir/walacyklowir. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zakażenia i pierwszego ciężkiego zakażenia wyniosła odpowiednio 64 dni i 190 dni. 91% stwierdzonych zakażeń ustąpiło. Ponadto wskazano, że COVID-19 odnotowano u 19,1% pacjentów, z czego większość zdarzeń wystąpiła w 1-2 stopniu nasilenia (16,0%). Trzy zdarzenia związane z COVID-19 doprowadziły do zgonu pacjenta – 2 przypadki zapalenia płuc spowodowane COVID-19 i 1 przypadek zapalenia płuc.

Podano także, że w kohorcie MOS SC wystąpiły trzy podejrzewane (*suspected*) zdarzenia zespołu neurotoksyczności związane z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, w tym: letarg (stopień 1, 2 chorych) i zaburzenia pamięci (stopień 1, 1 pacjent). Neutropenia wystąpiła u 20 (21,3%) chorych (większość zdarzeń w stopniu 3-4 [18,0%]; stopień 1-2: 3,2%), a go-

rażkę neutropeniczną zgłoszono u dwóch pacjentów (w stopniu 3) – u obu z nich ustąpiła. Wszyscy 14 pacjenci z neutropenią otrzymali terapię czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Niedokrwistość stwierdzono u 12,8% chorych (stopień 1: 5,3%; stopień 2: 1,1%; stopień 3: 6,4%), a trombocytopenię u 11,7% pacjentów (stopień 1: 4,3%; stopień 2: 3,2%; stopień 3: 3,2%; stopień 4: 1,1%). W doniesieniu *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) nie zgłoszono żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. Zaznaczono również, że gorączka neutropeniczna w 3 stopniu nasilenia wystąpiła u 2 pacjentów.

Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV dotyczyły tylko wirusowych zakażeń i COVID-19, dla których RR wyniosło odpowiednio 2,39 (95% CI: 1,38; 4,14), $p = 0,0018$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11) i 5,74 (95% CI: 1,75; 18,84), $p = 0,0039$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11), co wynika pewnie z faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania.

AEs specjalnego zainteresowania. W krótszym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic dla żadnego z nich między analizowanymi kohortami – zarówno w jakimkolwiek, jak i w 3-5 stopniu nasilenia.

Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych – badanie JO40295 w populacji japońskiej

Badanie JO40295 (publikacja *Makita 2026*) jest wieloośrodkową próbą kliniczną, w której odnaleziono informacje dla kohorty FLMOON-3, obejmującej 5 japońskich pacjentów z nawroto-

wym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. W kohorcie tej chorzy otrzymywali mosunetuzumab SC w 21-dniowych cyklach, które składały się z następującego dawkowania: 5 mg w 1. dniu cyklu 1, 45 mg w 8. i 15. dniu cyklu 1 oraz 45 mg w 1. dniu cyklu 2 i następnych. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Terapię przerywano w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności.

Mediana okresu obserwacji w kohorcie FLMOON-3 badania JO40295 wyniosła 6,4 miesiąca (zakres: 5,7-8,5) dla daty odcięcia danych w dniu 4 marca 2024 r. Mediana wieku analizowanych pacjentów wyniosła 72,0 lata (zakres: 43-83). Wśród nich 2 linie wcześniejszego leczenia otrzymało 3/5 (60%) chorych. Mediana czasu leczenia MOS SC wyniosła 4,9 miesiąca (zakres: 4,9-7,2), a mediana cykli leczenia 8,0 (zakres: 8-8). Mediana intensywności dawki wyniosła z kolei 98,7% (zakres: 67,6-100%).

Farmakokinetyka

W cyklach 1-2 średnie C_{max} wynosiło 8,64 (SD: 2,30) $\mu\text{g/ml}$, a mediana T_{max} 18,5 dnia po pierwszej dawce. W cyklu 4 średnie C_{max} wyniosło 9,60 (SD: 2,31) $\mu\text{g/ml}$, a mediana T_{max} 6,9 dnia po podaniu dawki. Średnie minimalne stężenie w surowicy w dniu 1. cyklu 3 i cyklu 4 wynosiły odpowiednio 5,86 (SD: 0,334) $\mu\text{g/ml}$ i 5,60 (SD: 1,62) $\mu\text{g/ml}$.

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało wszystkich 5 pacjentów z kohorty

FLMOON-3, a mediana czasu do pierwszej CR wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 2,6-2,8). Nie osiągnięto mediany DOCR, ani PFS, jak również OS. 3-miesięczne DOCR, PFS i OS wyniosło 100%. Wyniki były podobne w ocenie wykonanej przez niezależną komisję i badaczy.

Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u wszystkich analizowanych pacjentów. Najczęstszym z nich (100%) były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które charakteryzowały się 1. stopniem nasilenia. Nie stwierdzono żadnych AEs prowadzących do zakończenia leczenia MOS SC, ale u jednego pacjenta (20%) odnotowano zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do modyfikacji/przerwania prowadzonej terapii. Ciężkie (*serious*) AEs zaobserwowano u jednego pacjenta (wirusowe zapalenie płuc), podobnie jak u 1 pacjenta odnotowano AE 3. stopnia nasilenia (wirusowe zapalenie płuc). Nie wystąpiły żadne AEs w 4., jak i w 5. stopniu nasilenia. Poza wirusowym zapaleniem płuc u pojedynczych pacjentów stwierdzono także trombocytopenię, zakażenie koronawirusem, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, a u dwóch pacjentów bezsenność. Nie odnotowano żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanym z komórkami układu odpornościowego. U jednego pacjenta (20,0%) wystąpiło zdarzenie CRS o 1. stopnia nasileniu, które wystąpiło między 8. a 14. dniem cyklu 1 – pacjent ten nie wymagał leczenia, a mediana czasu zdarzenia wynosiła 1,0 dzień (zakres: 1-1).

Wnioski

Mosunetuzumab, bispecyficzne przeciwciało jednocześnie wiążące antygen CD20 na docelo-

wych komórkach B i CD3 na cytotoksycznych komórkach T, prowadząc do aktywacji komórek T i ukierunkowanej śmierci komórek B, jest nową opcją terapeutyczną dostępną dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, u których uprzednio zastosowano co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwiało anty-CD20 oraz lek alkilujący. Obecnie refundacją w docelowym wskazaniu objęta jest jedynie postać do infuzji dożylnych. Tymczasem czas wstrzyknięcia formy podskórnej wynosi 30-120 sekund, natomiast czas wlewu dożylnego około 4h w cyklu 1 i 2h w każdym kolejnym.

Mosunetuzumab w postaci wstrzyknięć podskórnych charakteryzuje się nie gorszą farmakokinetyką od infuzji dożylnych, przy podobnej skuteczności klinicznej w zakresie przeżycia całkowitego, analizy przeżycia bez progresji choroby, jak i oceny odpowiedzi na leczenie oraz potencjalnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia i zespołu uwalniania cytokin bez względu na stopień nasilenia.

Udostępnienie w ramach refundacji dla polskich pacjentów także podskórnej formy mosunetuzumabu jest zasadne i dodatkowo umotywowane faktem, że ta postać leku znacząco skraca czas jego podania z kilku godzin w przypadku wlewu dożylnego do około jednej minuty, co ogranicza obciążenie systemu ochrony zdrowia i pacjentów związane z wizytami w szpitalu. Co więcej, terapia jest ograniczona czasowo – trwa około 6-12 miesięcy w zależności od odpowiedzi na leczenie – i może być rozpoczynana w warunkach ambulatoryjnych, dając pacjentom wyraźnie określony horyzont leczenia i możliwość okresu wolnego od terapii.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa mosunetuzumabu (produkt leczniczy Lunsumio) w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w ramach programu lekowego. Lunsumio ma status leku sierocznego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (EMA 2021).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 28.04.2026 r.):

- Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH): od 2022 do 2025 roku;
- ISPOR: od 2023 do 2025 roku;
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): od 2021 do 2025 roku;
- Congress of the European Hematology Association (EHA): od 2021 do 2025 roku;
- Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR): od 2021 do 2026 roku;
- International Conference on Malignant Lymphoma (ICML): lata 2021, 2023 i 2025 (konferencja odbywa się co 2 lata).
- European Society for Medical Oncology Congress (ESMO): od 2022 do 2025 roku.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	mosunetuzumab[all]
2	subcutaneous[all]
3	#1 AND #2

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

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

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

Nr	Kwerendy
1	mosunetuzumab
2	subcutaneous
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 27 kwietnia 2026 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD *Lunsumio* 2026). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Lunsumio
(mosunetuzumab)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	• potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego • wiek 18 lat i powyżej • stan sprawności według ECOG 0-1 • zastosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia chłoniaka grudkowego • zastosowanie uprzednio przeciwciała anty-CD20 i leku alkilującego	• obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	• mosunetuzumab (MOS SC) w monoterapii podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych	• dawkowanie niezgodne z ChPL Lunsumio • mosunetuzumab stosowany w skojarzeniu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	• mosunetuzumab (MOS IV) w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylniej	• dawkowanie niezgodne z ChPL Lunsumio • mosunetuzumab stosowany w skojarzeniu
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• farmakokinetyka • skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia • bezpieczeństwo	• parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (farmakokinetyki, skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe / uaktualnione wyniki lub wyniki dla poszukiwanej interwencji dla badań pełnotekstowych	• badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania eksperymentalne wczesnych faz I • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie

częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych zidentyfikowano łącznie 21 opracowań wtórnych, które następnie analizowano w poszukiwaniu przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania mosunetuzumabu podawanego podskórnie w monoterapii w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka grudkowego (ocena jednoramienna lub porównanie z mosunetuzumabem podawanym dożylnie). Spośród tych rekordów wybrano 4, które następnie analizowano w postaci pełnego tekstu, jednak ostatecznie wszystkie rekordy nie spełniły kryteriów przeglądu systematycznego (brak informacji, w szczególności opisu sposobu wyszukiwania badań pierwotnych, pozwalających zakwalifikować je jako przeglądy systematyczne) – w załączniku przedstawiono listę wykluczonych opracowań wtórnych.

Ostatecznie nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 27 kwietnia 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 7 w Pubmed, 81 w Embase oraz 5 w Cochrane (łącznie 93). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 9.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 84) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 80 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 1;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 2;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 6.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (50) oraz opracowania wtórne (21). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

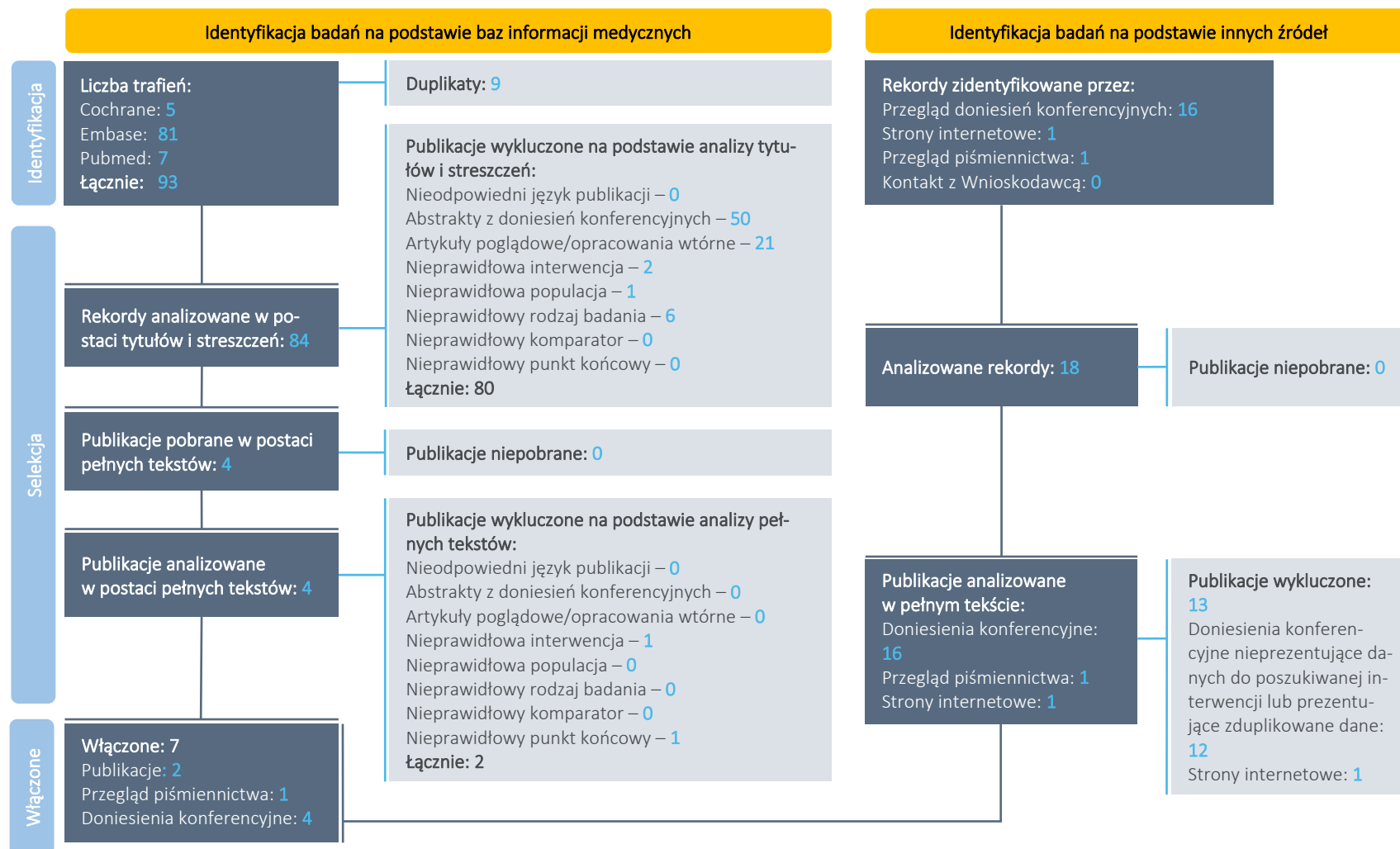
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe 4 pełnotekstowe rekordy, dwa z nich nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Lista publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono natomiast publikację *Bartlett 2026*, która przedstawiała dane na temat podskórnego podawania mosunetuzumabu (MOS SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w ramach próby *GO29781* oraz ich zestawienie z kohortą pacjentów, którzy otrzymywali mosunetuzumab podawany w postaci infuzji dożylnych w tym badaniu (MOS IV), oraz publikację *Makita 2026*, która przedstawiała informację na temat stosowania MOS SC w ograniczonej kohorcie 5 japońskich pacjentów z badania *JO40295*. Do analizy włączono też cztery doniesienia konferencyjne (w przypadku trzech z nich były również dostępne postery konferencyjne): *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025* oraz wymienioną w referencjach włączonych publikacji pełnotekstowej

i jednego z doniesień publikację *Budde 2022*, która przedstawiała ogólne informacje o metodyce badania *GO29781*.

Proces wyszukiwania badań klinicznych podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych – badanie GO29781

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie bez randomizacji – GO29781 (NCT02500407). Jest to otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy I/II dotyczące mosunetuzumabu u pacjentów z opornymi/nawrotowymi nowotworami hematologicznymi z komórek B. W ramach części badania fazy II dotyczącej ekspansji dawki przeprowadzono w obrębie próby porównanie formy podskórnej mosunetuzumabu z dożylną. Odnaleziono publikację pełnotekstową *Bartlett 2026*, w której zaprezentowano informacje na temat podskórnego podawania mosunetuzumabu (MOS SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w ramach tej próby oraz ich zestawienie z kohortą pacjentów, którzy otrzymywali mosunetuzumab podawany w postaci infuzji dożylnych (MOS IV). Do analizy włączono też cztery doniesienia konferencyjne (w przypadku trzech z nich były również dostępne postery konferencyjne): *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*. Dodatkowo w publikacji głównej oraz w jednym z abstraktów w piśmiennictwie wymieniono publikację *Budde 2022*, która przedstawiała ogólne informacje o metodyce badania GO29781 i z tego względu także została uwzględniona w niniejszym opisie.

W doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2024* podano, że pacjenci leczeni mosunetuzumabem podawanym podskórnie byli włączani do próby GO29781 podczas trwania pandemii COVID-19, a mianowicie między kwietniem 2021, a lutym 2023 r. Natomiast pacjenci, którzy byli leczeni mosunetuzumabem podawanym dożylnie, w większości zostali włączeni do badania GO29781 przed pandemią, czyli w okresie od maja 2019 do września 2020 r. Z tego powodu zaplanowano analizę wrażliwości, w której wykluczono przed oceną nowotworu chorych zmarłych lub przerywających leczenie z powodu COVID-19 (N = 1).

Próba miała charakter wieloośrodkowy i była sponsorowana przez firmę Roche/Genentech. W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie do metodyki ocenianego badania.

Tabela 4. Charakterystyka metodyki badania GO29781.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>non-inferiority</i>	IID 7/8 [^]	26,1 miesiąca (zakres: 1-40) ^{^^} 35,5 miesiąca (zakres: 1-48) ^{^^^}	nie	MOS SC: 94 MOS IV: 90	W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich ocenianych pacjentów	49 w 7 krajach	Roche/Genentech

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

^{^^} dla daty odcięcia danych przypadającej na 24.07.2024 r. (publikacja *Bartlett 2026* i doniesienia konferencyjne *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*);

^{^^^} dla daty odcięcia danych przypadającej na 1.05.2025 r. (doniesienie konferencyjne *Assouline 2025*).

W momencie daty odcięcia danych przypadającej na 24.07.2024 r. (publikacja *Bartlett 2026* i doniesienia konferencyjne *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*) mediana czasu trwania badania wyniosła 26,1 miesiąca (zakres: 1-40). Z kolei dla daty odcięcia danych 1.05.2025 r. wyniosła ona 35,5 miesiąca (zakres: 1-48) (doniesienie konferencyjne *Assouline 2025*). Informacje umożliwiające zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa MOS SC i MOS IV przedstawiono z datą odcięcia danych 3.01.2022 r. w drugiej z kohort, co zapewniło podobny okres obserwacji do kohorty mosunetuzumabu podawanego podskórnie.

W kolejnej tabeli zamieszczono informację na temat przepływu pacjentów w obu analizowanych kohortach z datą odcięcia danych 3.01.2022 r. Podano, że wśród pacjentów otrzymujących MOS SC 60 (63,8%) ukończyło terapię, a wśród chorych z kohorty MOS IV 54 (60%). Najczęstszą przyczyną przedwczesnego przerwania leczenia była progresja choroby i AEs.

Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniu GO29781.

Przepływ pacjentów	MOS SC	MOS IV
Włączeni do badania	94	90
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	60 (63,8%*)	54 (60,0%*)
Chorzy, którzy przerwali terapię przedwcześnie	34 (36,2%*)	36 (40,0%*)
Progresja choroby	22 (23,4%*)	25 (27,8%*)
AEs	4 (4,3%*)	4 (4,4%*)
Zgon	4 (4,3%*)	0 (0%)
Wycofanie przez pacjenta	2 (2,1%*)	1 (1,1%*)
Wycofanie decyzją badacza	1 (1,1%*)	4 (4,4%*)
Zastosowanie innej terapii przeciwnowotworowej	0 (0%)	2 (2,2%*)
Utrata z obserwacji	1 (1,1%*)	0 (0%)
Stosowanie terapii w momencie odcięcia danych	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Głównym punktem końcowym badania GO29781 w zakresie zestawienia MOS SC z MOS IV było wykazanie niegorszej farmakokinetyki niegorszej farmakokinetyki (PKNI, z ang. *pharmacokinetic non-inferiority*) w zakresie wspólnych głównych punktów końcowych: stosunku średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric mean ratio*) dla obserwowanego stężenia minimalnego (przed podaniem kolejnej dawki leku) w cyklu 3 w surowicy ($C_{trough(C3)}$) oraz skumulowanego pola pod krzywą w okresie 0-84 dni (AUC_{0-84}). Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi całkowitej i ocenę przeżycia bez progresji choroby (wszystkie te punkty w ocenie niezależnej komisji) oraz ocenę innych rodzajów odpowiedzi na leczenie, analizę przeżycia całkowitego i ocenę bezpieczeństwa. W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 1.05.2025 r.) analizy były przeprowadzane przez badaczy.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia stosowane w badaniu GO29781.

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

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
Włączenia	▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Wynik stanu sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1 ▪ Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni ▪ Diagnoza chłoniaka grudkowego w stopniu 1-3A – z prawdopodobną ekspresją antygenu CD20 i nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym lub braku odpowiedzi na takie leczenie i bez dostępnej, która mogłaby poprawić przeżycie (np. standardowa chemioterapia, autologiczny przeszczep komórek macierzystych [SCT], terapia komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym [CAR-T]); ○ nawrót występujący po przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia układowego lub brak odpowiedzi na taką terapię, konieczne było otrzymanie wcześniej terapii celowanej przeciw antygenowi CD-20 oraz lekiem alkilującym ○ ≥ 1 mierzalna (w dwóch wymiarach) zmiana: $\geq 1,5$ cm w największym wymiarze w przypadku zmian w węzłach chłonnych, lub ≥ 1 cm w największym wymiarze w przypadku zmian poza węzłami, oceniane w obrazie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego ▪ Zgoda na dostarczenie próbek guza w następujący sposób: ○ W przypadku pacjentów z więcej niż jedną zmianą mierzalną dwuwymiarowo ($>1,5$ cm w największym wymiarze dla zmian węzłowych lub $>1,0$ cm w największym wymiarze dla zmian pozawęzłowych za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego), zgoda na poddanie się biopsji z bezpiecznie dostępnego miejsca według decyzji badacza. Dopuszczalne są biopsje uzyskane w dowolnym czasie między ostatnią dawką

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	ostatniego wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego a pierwszą dawką mosunetuzumabu ○ Pacjenci, którzy nie są w stanie poddać się procedurze biopsji, mogą zostać zakwalifikowani do badania po potwierdzeniu tego faktu przez monitora medycznego. W takich przypadkach archiwalne próbki tkanki nowotworowej (bloki parafinowe lub co najmniej 15 niebarwionych szkiełek) powinny być udostępnione sponsorowi ▪ Ustąpienie AEs związanych z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową do stopnia ≤ 1 ▪ Następujące wyniki badań laboratoryjnych: • Czynność wątroby: ○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT): $\leq 3 \times \text{GGN}$; ○ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$; pacjenci z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszyło podwyższenie bilirubiny pośredniej również byli włączani do badania • Czynność hematologiczna: ○ Liczba płytek krwi $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu ○ Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ ○ Całkowita hemoglobina $\geq 10 \text{ g/dl}$ bez transfuzji w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu ○ Pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów dotyczących funkcji hematologicznych z powodu rozległego zajęcia szpiku przez NHL/CLL i/lub cytopenii związanych z chorobą (np. małopłytkowości immunologicznej), mogli zostać włączeni do badania po spełnieniu określonych kryteriów: liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu, ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ oraz brak transfuzji krwinek czerwonych w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką mosunetuzumabu • Kreatynina w surowicy $\leq \text{GGN}$ lub szacowany klirens kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/min}$ metodą CockcroftaGaulta lub innymi standardowymi metodami instytucjonalnymi (np. na podstawie badania nerek w medycynie nuklearnej) ▪ Dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi $<1\%$ rocznie, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej dawce mosunetuzumabu oraz 3 miesiące po ostatniej dawce tocilizumabu (jeśli dotyczy), w zależności od tego, który okres jest dłuższy ▪ W przypadku mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatywy oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia ▪ Do badania mogą zostać włączeni pacjenci leczeni alemtuzumabem, fludarabiną, kładrybiną lub pentostatyną w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu oraz pacjenci, którzy otrzymywali fludarabinę w ciągu 6 miesięcy w ramach schematu limfodeplecji przed terapią CAR-T
Wykluczenia	▪ Niezdolność do przestrzegania ograniczeń dotyczących hospitalizacji i aktywności wymaganych w protokole ▪ Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 3 miesięcy od podania ostatniej dawki mosunetuzumabu i 3 miesięcy od podania ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy) • Kobiety, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy braku miesiączki wywołanego terapią) lub nie są nieplodne chirurgicznie (po usunięciu jajników i/lub macicy), muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania leku badanego. Jeżeli test ciążowy z surowicy nie został wykonany w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszego badanego leczenia, musi być dostępny negatywny wynik testu ciążowego z moczu (wykonanego w ciągu 7 dni przed podaniem badanego leczenia)

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	- Wcześniejsze stosowanie przeciwciała przeciwko jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego, radioimmunokoniugatu lub koniugatu przeciwciała z lekiem w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu - Wcześniejsze leczenie układowymi lekami immunoterapeutycznymi, których mechanizm działania obejmuje komórki T, w tym między innymi terapia cytokinami oraz przeciwciała terapeutyczne anty-CTLA-4 (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>), anty-PD-1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>) i anty-PD-L1 (ang. <i>programmed cell death ligand 1</i>), w ciągu 12 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu - Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, występujące w trakcie leczenia i związane z wcześniejszymi lekami immunoterapeutycznymi (np. terapiami inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego): - Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3, z wyjątkiem endokrynopatii stopnia 3 leczonej terapią substytucyjną - Zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, które nie ustąpiły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia - Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 związanymi z terapią komórkami CAR-T (np. zespół uwalniania cytokin) mogą zostać włączeni do badania, jeśli objawy ustąpiły do stopnia ≤ 1 - Leczenie jakimkolwiek środkiem chemioterapeutycznym lub leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwnowotworowym (badanym lub innym) w ciągu 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu - Leczenie radioterapią w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. Jeśli pacjenci otrzymali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć ≥ 1 mierzalną zmianę poza polem promieniowania. Pacjenci, którzy mieli tylko jedną mierzalną zmianę, która była wcześniej napromieniana, ale następnie nastąpiła progresja, mogli być włączeni do badania - Autologiczny przeszczep szpiku kostnego w ciągu 100 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu - Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu - Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego - Wcześniejsze przeszczepienie narządów - Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek - Pacjenci z odległym wywiadem choroby autoimmunologicznej lub dobrze kontrolowaną chorobą autoimmunologiczną, z 12-miesięcznym okresem bez leczenia immunosupresyjnego, mogą kwalifikować się do udziału w badaniu, jeśli badacz uzna to za bezpieczne. Pacjenci z kontrolowaną cukrzycą typu 1, stosujący schemat leczenia insuliną, kwalifikują się do badania - Pacjenci z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, przyjmujący stałą dawkę hormonu tarczycy zastępczego, mogą kwalifikować się do badania - Pacjenci z autoimmunologiczną plamicą małopłytkową lub autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną w wywiadzie, również związaną z chorobą, mogą kwalifikować się do badania - Pacjenci z egzemą, łuszczycą, przewlekłym liszajem prostym lub bielactwem wyłącznie z objawami dermatologicznymi (np. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów są wykluczeni) kwalifikują się do badania, pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych warunków: - Wysypka musi obejmować $<10\%$ powierzchni ciała - Choroba jest dobrze kontrolowana na początku leczenia i wymaga jedynie miejscowych kortykosteroidów o niskiej mocy

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	- o Brak ostrych zaostrzeń choroby podstawowej wymagających stosowania psoralenu i promieniowania ultrafioletowego A, metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub doustnych kortykosteroidów o wysokiej mocy w ciągu ostatnich 12 miesięcy ▪ Zespół aktywacji makrofagów/limfocytocytosis hemofagocytarna w wywiadzie ▪ Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie ▪ Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w wywiadzie ▪ Historia innego nowotworu złośliwego, który mógłby mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników: • Pacjenci z wyleczonym rakiem podstawnomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry lub rakiem in situ szyjki macicy są dopuszczeni do badania • Pacjenci z nowotworem złośliwym leczonym z intencją wyleczenia również będą dopuszczeni, jeśli nowotwór złośliwy był w remisji bez leczenia przez ≥ 2 lata przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Obecny lub przebyty chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN) ▪ Choroba OUN, taka jak udar, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna, występująca obecnie lub w przeszłości • Pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie, którzy nie doświadczyli udaru lub przemijającego ataku niedokrwienego w ciągu ostatnich 2 lat i nie mieli resztkowych deficytów neurologicznych ocenionych przez badacza, byli dopuszczeni • Pacjenci z padaczką w wywiadzie, którzy nie mieli napadów w ciągu ostatnich 2 lat i nie otrzymywali żadnych leków przeciwpadaczkowych, byli dozwoleni tylko w kohortach rozszerzających (<i>expansion cohorts</i>) ▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca klasy III lub IV według New York Heart Association, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa ▪ Istotna aktywna choroba płuc (np. skurcz oskrzeli i/lub obturacyjna choroba płuc) ▪ Znane aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, mykobakteryjne, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażenia grzybiczego łożyska paznokcia) w momencie przystąpienia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający leczenia antybiotykami dożylnymi lub hospitalizacji (związanej z zakończeniem terapii antybiotykami) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu ▪ Znane lub podejrzanym przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina Barra ▪ Niedawny poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu – dopuszczalne były procedury nakazane protokołem (np. biopsje guza i biopsje szpiku kostnego) ▪ Dodatnie wyniki testów serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) na ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) – w przypadku braku możliwości stwierdzenia zakażenia w badaniu serologicznym, pacjent musiał mieć potwierdzony brak infekcji w badaniu PCR, by móc uczestniczyć w badaniu ▪ Ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) – pacjenci, którzy mają dodatnie wyniki badań na obecność przeciwciał HCV, muszą mieć ujemne wyniki badań na obecność HCV metodą PCR, aby mogli uczestniczyć w badaniu ▪ Dodatnie wyniki testów serologicznych na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ▪ Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku lub przewidywanie, że taka żywa, atenuowana szczepionka będzie wymagana w trakcie badania • Pacjentom nie wolno podawać żywych, atenuowanych szczepionek (np. FluMist®) podczas przyjmowania badanego leku lub po ostatniej dawce, do czasu powrotu liczby limfocytów B

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	do normy. Zabite szczepionki lub toksoidy należy podawać co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku, aby umożliwić rozwój wystarczającej odporności • Inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie należy podawać wyłącznie w sezonie grypowym. Prosimy o zapoznanie się z protokołem w celu zapoznania się z wytycznymi dotyczącymi podawania szczepionki przeciwko COVID-19 • Badacze powinni dokonać przeglądu statusu szczepień potencjalnych pacjentów biorących udział w badaniu i przestrzegać wytycznych amerykańskich Centrów Kontroli i Prewencji Chorób dotyczących szczepień dorosłych innymi szczepionkami nieżywymi, mającymi na celu zapobieganie chorobom zakaźnym przed rozpoczęciem badania ▪ Otrzymanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych (w tym cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid i leki przeciw czynnikowi martwicy nowotworów) z wyjątkiem leczenia kortykosteroidami ≤ 20 mg/dobę prednizonu lub równoważnika w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką mosunetuzumabu • Dozwolona jest pojedyncza dawka deksametazonu w przypadku nudności lub objawów B • Dozwolone jest stosowanie wziewnych kortykosteroidów • Dozwolone jest stosowanie mineralokortykosteroidów w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego • Dozwolone jest stosowanie fizjologicznych dawek kortykosteroidów w leczeniu niewydolności nadnerczy ▪ Wywiad dotyczący nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, w ocenie badacza ▪ Jakiegolwiek poważne schorzenie lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które, w ocenie badacza, uniemożliwiają bezpiecznego udziału pacjenta w badaniu i jego ukończenia lub które mogłyby mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników

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

Z badania wykluczano kobiety w ciąży lub planujące ciążę na wcześniej niż 3 miesiące po planowanej ostatniej dawce mosunetuzumabu. Wykluczono pacjentów otrzymujących w ciągu 4 tygodni przed planowanym podaniem mosunetuzumabu jakiegolwiek przeciwciała monoklonalne, radioimmunokoniu-gaty lub koniugaty przeciwciała z lekiem. Pacjenci nie mogli również stosować systemowych środków immunoterapeutycznych, których mechanizm działania był związany z komórkami limfocytów typu T

(np. terapie anty-CTLA-4, anty PD-1, anty PDL-1) w ciągu 12 tygodni (lub 5 okresów półtrwania leku, w zależności co było dłuższe) przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, a także chemioterapeutyków lub innych leków przeciwnowotworowych (w tym eksperymentalnych) w ciągu 4 tygodni (lub 5 okresów półtrwania, jeśli dłuższe). Z badania wykluczono również chorych otrzymujących radioterapię w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu (jeżeli radioterapia była prowadzona w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć ≥ 1 mierzalną zmianę poza polem promieniowania). Pacjentów wykluczał również z udziału w badaniu przeszczep autologiczny szpiku kostnego w ciągu 100 dni oraz wcześniejsza terapia CAR-T w ciągu 30 dni przed podaniem mosunetuzumabu, a także wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub wcześniejsze przeszczepienia narządów. Szereg wcześniejszych lub aktualnych schorzeń czy stanów klinicznych również uniemożliwiał udział pacjentów w badaniu – kryterium wykluczenia obejmowało między innymi choroby autoimmunologiczne, zespół aktywacji makrofagów, wieloogniskową leukoencefalopatię, istotne aktywne choroby płuc, zakażenia bakteryjne oraz wirusowe (w tym HIV, HBV, HCV), a także inne nowotwory złośliwe, których obecność mogła zaburzać wyniki prowadzonego badania. W badaniu nie mogli również uczestniczyć pacjenci z historią ciężkich reakcji alergicznych po podaniu przeciwciał monoklonalnych lub białek fuzyjnych związanych z przeciwciałami.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu GO29781 (na podstawie publikacji *Bartlett 2026* i doniesienia *Bartlett 2024*).

Tabela 7. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne pacjentów uwzględnionych w badaniu GO29781 (MOS SC vs MOS IV).

Charakterystyka	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90
Mediana wieku (zakres) [lata]	65 (35-84)	60 (29-90)
Kobiety (%)	41 (43,6%)	35 (38,9%)
Stadium Ann Arbor III lub IV (%)	82 (87,2%)	69 (76,7%)
Punktacja FLIPI ≥ 3 (%)	53 (56,4%) ^{^^}	40 (44,4%)
Masa guza > 7 cm (%)	22 (23,4%)	16 (17,8%)
Podwyższone LDH [^] (%)	28 (29,8%)	bd.
Mediana linii wcześniejszych terapii (zakres)	3 (2-8)	3 (2-10)
Oporność na ostatnią linię terapii (%)	59 (62,8%)	62 (68,9%)

Charakterystyka	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90
Oporność na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie anty-CD20 (%)	62 (66,0%)	71 (78,9%)
Podwójna oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 i leki alkilujące (%)	44 (46,8%)#	48 (53,3%)
Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I linii (POD24) (%)	41 (43,6%)##	47 (52,2%)
Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa^		
Anty-CD20	94 (100,0%)	90 (100%)
Leki alkilujące	94 (100,0%)	90 (100%)
CAR-T	4 (4,3%)	3 (3,3%)
IMiD	25 (26,6%)	13 (14,4%)
Inhibitor PI3K	11 (11,7%)	17 (18,9%)
Rasa, n (%)		
Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0%)	1 (1,1%)
Azjatycka	10 (10,6%)	8 (8,9%)
Czarna lub Afroamerykanie	2 (2,1%)	4 (4,4%)
Biała	80 (85,1%)	74 (82,2%)
Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp pacyficznych	1 (1,1%)	0 (0%)
Nieznana	1 (1,1%)	3 (3,3%)
Pochodzenie etniczne, n (%)		
latynoskie	2 (2,1%)	7 (7,8%)
nielatynoskie	88 (93,6%)	77 (85,6%)
nieznane lub nieokreślone	4 (4,3%)	6 (6,7%)
Stopień sprawności ECOG		
0	63 (67,0%)	53 (58,9%)
1	31 (33,0%)	37 (41,1%)
Punktacja FLIPI		
0-1	14 (14,9%)	26 (28,9%)
2	28 (29,8%)	24 (26,7%)
3-5	52 (55,3%)	40 (44,4%)
Liczba linii wcześniejszych terapii		
2	43 (45,7%)	34 (37,8%)
3	18 (19,1%)	28 (31,1%)
≥ 4	33 (35,1%)	28 (31,1%)

^ dane z doniesienia Hess 2025;

^^ w doniesieniu Assouline 2025 podano dane: 52 (55,3%);

w doniesieniu Assouline 2025 podano dane: 42 (44,7%);

w doniesieniu Assouline 2025 podano dane: 40 (42,6%).

W badaniu uwzględniono 94 pacjentów, którzy otrzymywali MOS podskórnie i 90 chorych, którzy otrzymywali lek dożylnie. Mediana wieku pacjentów w kohorcie MOS SC wyniosła 65 lat, nieco mniejsza była w kohorcie MOS IV. W populacji ogółem większość analizowanych pacjentów stanowili mężczyźni (około 59%), rasy białej (około 84%), stopniem sprawności 0 wg ECOG (około 63%), ze stadium Ann Arbor III lub IV (około 82%) i medianą wcześniejszych linii leczenia wynoszącą 3. Wśród pacjentów wszyscy chorzy stosowali terapię anty-CD20, jak i leki alkilujące.

Oporność na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie anty-CD20 występowała u 66,0% pacjentów z kohorty MOS SC i 78,9% chorych z kohorty MOS IV, natomiast podwójna oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 i leki alkilujące odpowiednio u 46,8% i 53,3% chorych. Progresję choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I linii stwierdzono u prawie połowy pacjentów z obu analizowanych kohort (43,6% w kohorcie MOS SC i 52,2% w kohorcie MOS IV).

5.2.3 Ocena zgodności populacji badania GO29781 z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Biorąc pod uwagę poniższe zestawienie, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu GO29781 dobrze reprezentuje pacjentów, którzy będą leczeni w ramach proponowanego programu lekowego (PPL).

Tabela 8. Wiarygodność zewnętrzna badania GO29781.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu GO29781	Wiarygodność zewnętrzna
Kryteria kwalifikacji		
potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego	Diagnoza chłoniaka grudkowego w stopniu 1-3A	ZGODNE
wiek 18 lat i powyżej	wiek ≥18 lat	ZGODNE
stan sprawności 0-1 według skali ECOG	Wynik stanu sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1	ZGODNE
stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący	Pacjenci z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, otrzymujący wcześniej terapię celowaną przeciw antygenowi CD-20 oraz lekiem alkilującym	ZGODNE
brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w wywiadzie	ZGODNE

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu GO29781	Wiarygodność zewnętrzna
nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Znane aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, mykobakteryjne, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażenia grzybiczego łożyska paznokcia) w momencie przystąpienia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający leczenia antybiotykami dożylnymi lub hospitalizacji (związanej z zakończeniem terapii antybiotykami) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu Znane lub podejrzewane przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina Barra	ZGODNE
nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego	Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miaśnienia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek Zespół aktywacji makrofagów/limfocytoza hemofagocytarna w wywiadzie Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie Historia innego nowotworu złośliwego, który mógłby mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników Obecny lub przebyty chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN) Choroba OUN, taka jak udar, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna, występująca obecnie lub w przeszłości Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca klasy III lub IV według New York Heart Association, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa Istotna aktywna choroba płuc (np. skurcz oskrzeli i/lub obturacyjna choroba płuc) Dodatnie wyniki testów serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR)	ZGODNE

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu GO29781	Wiarygodność zewnętrzna
	na ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) – w przypadku braku możliwości stwierdzenia zakażenia w badaniu serologicznym, pacjent musiał mieć potwierdzony brak infekcji w badaniu PCR, by móc uczestniczyć w badaniu Ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) – pacjenci, którzy mają dodatnie wyniki badań na obecność przeciwciał HCV, muszą mieć ujemne wyniki badań na obecność HCV metodą PCR, aby mogli uczestniczyć w badaniu Dodatnie wyniki testów serologicznych na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)	
adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii	▪ Następujące wyniki badań laboratoryjnych: • Czynność wątroby: ○ Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT): $\leq 3 \times \text{GGN}$; ○ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$; pacjenci z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszyło podwyższenie bilirubiny pośredniej również byli włączani do badania • Czynność hematologiczna: ○ Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu ○ Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ ○ Całkowita hemoglobina $\geq 10 \text{ g/dl}$ bez transfuzji w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu ○ Pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów dotyczących funkcji hematologicznych z powodu rozległego zajęcia szpiku przez NHL/CLL i/lub cytopenii związanych z chorobą (np. małopłytkowości immunologicznej), mogli zostać włączeni do badania po spełnieniu określonych kryteriów: liczba płytek krwi ≥ 50	ZGODNE

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu GO29781	Wiarygodność zewnętrzna
	000/mm³ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu, ANC $\geq$500/mm³ oraz brak transfuzji krwinek czerwonych w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką mosunetuzumabu Kreatynina w surowicy $\leq$GGN lub szacowany klirens kreatyniny $\geq$60 ml/min metodą CockcroftaGaulta lub innymi standardowymi metodami instytucjonalnymi (np. na podstawie badania nerek w medycynie nuklearnej)	
brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w wywiadzie	ZGODNE
wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 3 miesięcy od podania ostatniej dawki mosunetuzumabu i 3 miesięcy od podania ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy)	ZGODNE
zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	- W przypadku mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatywy oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia - Dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi $<1\%$ rocznie, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej dawce mosunetuzumabu oraz 3 miesiące po ostatniej dawce tocilizumabu (jeśli dotyczy), w zależności od tego, który okres jest dłuższy	ZGODNE
Legenda: pełna zgodność częściowa zgodność brak zgodności		

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

Badanie było próbą, w której przedstawiono informacje na temat dwóch sposobów podania mosunetuzumabu – podskórnie (SC) lub dożylnie (IV), odpowiednio MOS SC i MOS IV. Dla obu kohort, mediana cykli leczenia wyniosła 8 (zakres: 1-17).

Szczegóły na temat schematu i dawkowania tego leku w ramach analizowanej próby podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu GO29781.

Oceniana charakterystyka	Opis
Interwencja	▪ Mosunetuzumab podawany podskórnie (MOS SC) w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: - o 5 mg w 1. dniu cyklu 1 - o 45 mg w 8. i 15. dniu cyklu 1 - o 45 mg w 1. dniu cyklu 2 i następnych Profilaktyka kortykosteroidami była wymagana w cyklu 1. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Czas wstrzyknięcia podskórnego MOS (0,5-1 ml objętości) wynosił 30-120 sekund. Po wstrzyknięciu pacjentów obserwowano przez 30 minut po pierwszej dawce i 15 minut po każdej kolejnej.
	▪ Mosunetuzumab podawany dożylnie (MOS IV) w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: - o 1 mg w 1. dniu cyklu 1 - o 2 mg w 8. dniu cyklu 1 - o 60 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2 - o 30 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnych Premedykacja kortykosteroidami (deksametazon 20 mg lub metyloprednizolon 80 mg) była podawana dożylnie 1 h przed każdą dawką mosunetuzumabu w cyklach 1 i 2, a od cyklu 3 była opcjonalna. Przyjęcie do szpitala w celu monitorowania po infuzji mosunetuzumabu nie było obowiązkowe. Opóźnienia i modyfikacje dawki były dozwolone w celu zarządzania zdarzeniami niepożądanymi. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Dozwolono ponowne leczenie chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź, którzy mieli progresję po początkowym leczeniu. Czas wlewu dożylnego MOS wynosił 4h ± 15 min w cyklu 1 i 2h ± 15 min w każdym kolejnym. Po wlewie pacjentów obserwowano przez 90 minut.
Zabronione leczenie dodatkowe	▪ jednoczesna terapia przeznaczona do leczenia raka (w tym m.in. chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia, radioterapia i terapia ziołowa), zarówno zatwierdzona

Oceniana charakterystyka	Opis
	przez władze sanitarne, jak i eksperymentalna, jest zabroniona w różnych okresach przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, w zależności od środka, oraz w trakcie leczenia w ramach badania, do czasu udokumentowania progresji choroby lub do czasu przerwania przez uczestnika leczenia w ramach badania ▪ dopuszczono stosowanie adjuwantowego leczenia hormonalnego w leczeniu nieprzerzutowego, HR+ raka piersi
Dozwolone leczenie dodatkowe	▪ terapia towarzysząca obejmuje wszelkie leki (np. leki na receptę, leki dostępne bez recepty, szczepionki, leki ziołowe lub homeopatyczne, suplementy diety) stosowane przez pacjenta od 7 dni przed badaniem przesiewowym do 90 dni po podaniu ostatniej dawki leczenia w ramach badania lub rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – każde użycie takiego leczenia powinno zostać zgłoszone lekarzowi prowadzącemu badanie (w tym również użycie kortykosteroidów, poza premedykacją przed wlewem MOS) ▪ doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza oraz inne stałe terapie powinny być kontynuowane w trakcie badania ▪ stosowanie leków hematopoetycznych (np. erytropoetyna, G-CSF, trombopoetyna) nie powinno być rozpoczynane (lub dawka stosowanego leczenia nie powinna być zmieniana) w trakcie okresu oceny wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących modyfikacją dawki stosowanego leczenia – po tym okresie, rozpoczęcie leczenia tymi lekami lub zmiana ich dawkowania była dozwolona ▪ profilaktyka przeciw zakażeniom wirusowym, bakteryjnym oraz grzybicznym powinna być stosowana według praktyk danego ośrodka ▪ objawowe leczenie zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem MOS było dozwolone

5.4 Farmakokinetyka

Wykazanie niegorszej farmakokinetyki (PKNI, z ang. *pharmacokinetic non-inferiority*) mosunetuzumabu do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych oparto na wspólnych głównych punktach końcowych. PKNI zdefiniowano jako dolną granicę 90% CI dla stosunku średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric mean ratio*) dla obserwowanego stężenia minimalnego (przed podaniem kolejnej dawki leku) w cyklu 3 w surowicy ($C_{\text{trough}(C3)}$) oraz dla skumulowanego pola pod krzywą w okresie 0-84 dni (AUC_{0-84}) powyżej wartości 0,8. Dane zaprezentowano w publikacji pełnotekstowej *Bartlett 2026* i doniesieniu *Bartlett 2024* (w pierwszej z nich zaznaczono, że za datę odcięcia danych dla analizy farmakokinetycznej w kohorcie MOS IV przyjęto 27.08.2021 r., a w drugiej, że porównanie analizowanych kohort przeprowadzono z datą odcięcia danych 3.01.2022 r.).

W badaniu *GO29781* wykazano, że właściwości farmakokinetyczne podskórnej formy podania mosunetuzumabu są nie gorsze (*non-inferiority*) w odniesieniu do podania dożylnego. Analiza objęła 68/94 pacjentów z kohorty MOS SC i 90/90 chorych z kohorty MOS IV. Potwierdzono spełnienie kryterium nie gorszej farmakokinetyki w zakresie wspólnych głównych punktach końcowych: C_{trough} wyniosła 1,39 (90% CI: 1,18; 1,63), a AUC_{0-84} 1,06 (90% CI: 0,92; 1,21). Informacje te podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 10. Ocena farmakokinetyczna w badaniu *GO29781* – mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych.

Oceniany parametr	MOS SC (N = 68)	MOS IV (N = 90)
$C_{\text{trough}(C3)}$, GM (CV%)	2,4 (52,3)	1,7 (45,6)
GMR (90% CI)	1,39 (90% CI: <u>1,18</u> ; 1,63)	
AUC_{0-84} , GM (CV%)	262,8 (49,6)	248,3 (57,8)
GMR (90% CI)	1,06 (90% CI: <u>0,92</u> ; 1,21)	

5.5 Skuteczność kliniczna

Informacje umożliwiające zestawienie skuteczności MOS SC i MOS IV przedstawiono z datą odcięcia danych 3.01.2022 r. w drugiej z kohort, co zapewniło podobny okres obserwacji do kohorty mosunetuzumabu podawanego podskórnie. Inne daty odcięcia przedstawione w poniższym opisie dotyczą kohorty MOS SC.

5.5.1 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu GO29781 (publikacja *Bartlett 2026* i doniesienie *Bartlett 2024*; data odcięcia danych: 24.07.2024) mediana przeżycia całkowitego w żadnym z wyróżnionych sposobów podania MOS nie została osiągnięta. 18-miesięczne przeżycie całkowite w obu kohortach wyniosło 88%. Dla dłuższego okresu obserwacji w kohorcie MOS SC mediana OS także nie została osiągnięta, a 30-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 82,8%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne OS wyniosło 92,4% (95% CI: 85,2%; 99,6%).

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przeżycie całkowite w badaniu GO29781 – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych.

Oceniany parametr	MOS SC, N = 94	MOS IV [^] , N = 90
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (<i>Bartlett 2026</i> i <i>Bartlett 2024</i>)		
Mediana (95% CI) [miesiące]*	no. (no.; no.)	no. (no.; no.)
18-miesięczne przeżycie całkowite, % (95% CI)*	88,0 (81,3; 94,6)	88,0 (80,9; 95,0)
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (<i>Assouline 2025</i>)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	no. (no.; no.)	bd.
30-miesięczne przeżycie całkowite, % (95% CI)	82,8 (74,8; 90,8)	bd.

[^] data odcięcia danych: 3.01.2022;

* wyniki otrzymane w ramach analizy wrażliwości wyniosły w kohorcie MOS SC no. (no.; no.) i 91,1% (95% CI: 85,3%; 97,0%) (publikacja *Bartlett 2026*).

5.5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W publikacji *Bartlett 2026* i doniesieniu *Bartlett 2024* (data odcięcia danych: 24.07.2024) podano, że w kohorcie MOS SC mediana PFS wyniosła 23,7 miesiąca, natomiast w MOS IV – 17,9 miesiąca. 18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło natomiast odpowiednio 56,8% i 49,7%. W dłuższym

okresie obserwacji w kohorcie MOS SC mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 18,5 miesiąca, natomiast 30-miesięczne przeżycie bez progresji choroby 37,3%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne PFS wyniosło 55,5% (95% CI: 41,7%; 69,3%), a mediana przeżycia bez progresji choroby 35,9 miesiąca (95% CI: 25,3; no.).

Uzyskane wyniki odnośnie do tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji w badaniu GO29781 – do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych.

Oceniany parametr	MOS SC, N = 94	MOS IV [^] , N = 90
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (Bartlett 2026 i Bartlett 2024)		
Mediana (95% CI) [miesiące]*	23,7 [#] (14,6; no.)	17,9 (10,9; no.)
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)*	56,8 (46,4; 67,2)	49,7 (38,1; 61,2)
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	18,5 (11,3; 28,3)	bd.
30-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	37,3 (26,8; 47,8)	bd.

[^] data odcięcia danych: 3.01.2022;

[#] mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 18,7 miesiąca (doniesienie *Assouline 2025*);

* wyniki otrzymane w ramach analizy wrażliwości wyniosły w kohorcie MOS SC 24,0 (14,9; no.) i 59,5% (95% CI: 49,0%; 69,9%) (publikacja *Bartlett 2026*).

5.5.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach

W publikacji *Bartlett 2026* oraz doniesieniach konferencyjnych *Hess 2025* (data odcięcia danych: 24.07.2024) i *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) przedstawiono dodatkowo informacje na temat oceny PFS wśród pacjentów zdefiniowanych jako wysokiego ryzyka (*high-risk*).

Tabela 13. Przeżycie bez progresji choroby w podgrupach wysokiego ryzyka w badaniu GO29781 – mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych.

Oceniany parametr	MOS SC
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (Bartlett 2026 i Hess 2025)	
Stadium Ann Arbor III/IV (N = 82)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	23,7 (11,3; 35,9)
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	56,7 (45,5; 67,9)
Podwójna oporność (N = 44)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	18,5 (5,8; 24,0)
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	50,1 (34,5; 65,8)

Lunsumio
(mosunetuzumab)

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

Oceniany parametr	MOS SC
POD24 (N = 41)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	24,0 (8,3; 35,9)
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	53,8 (38,0; 69,6)
Podwyższone LDH (N = 28)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	no. (3,25; no.)
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	50,8 (30,8; 70,8)
Masa guza > 7 cm (N = 22)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	20,3 (5,7; no.)
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	51,0 (29,2; 72,8)
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)	
POD24 (N = 41)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	15,7 (5,8; no.)
30-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	41,1 (25,3; 56,9)
Masa guza > 7 cm (N = 22)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	28,3 (5,7; no.)
30-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	42,1 (18,3; 65,9)

5.5.3 Odpowiedź na leczenie

W kolejnej tabeli zaprezentowano dane na temat odsetka chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi na leczenie w dwóch rozpatrywanych sposobach podawania mosunetuzumabu (publikacja *Bartlett 2026* i doniesienie *Bartlett 2024*; data odcięcia danych: 24.07.2024). Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie, jak i całkowitej odpowiedzi na leczenie między MOS SC, a MOS IV. Badacze podali, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była krótsza podczas podania dożylnego niż podskórnego, odpowiednio 1,5 (zakres: 1-15) vs 2,8 (zakres: 1-21) miesiąca. Odsetki pacjentów z ORR i CR były w kohorcie MOS SC zbliżone pomiędzy krótszym i dłuższym okresem obserwacji (odpowiednio 76,6% i 61,7% vs 74,5% i 62,8%) zgodnie z danymi z doniesienia *Assouline 2025*.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie w badaniu *GO29781* – mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych.

Oceniany parametr	MOS SC, N = 94	MOS IV ^{^^} , N = 90	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (Bartlett 2026 i Bartlett 2024)				
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR), (%; 95% CI)	72 (76,6%; 66,7%; 84,7%)**	73 (81,1%; 71,5%; 88,6%)**	0,94 (0,81; 1,10) p = 0,4535	-0,05 (-0,16; 0,07) p = 0,4523

Oceniany parametr	MOS SC, N = 94	MOS IV ^{^^} , N = 90	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), (%; 95% CI)	58 (61,7%, 51,%; 71,5%)**	54 (60,0%, 49,1%; 70,2%)	1,03 (0,82; 1,30) p = 0,8132	0,02 (-0,12; 0,16) p = 0,8131
Liczba pacjentów z odpowiedzią częściową (PR), % [^]	14* (14,9%)	bd.	-	-
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)				
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR), %	70 (74,5%)	bd.	-	-
Liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), %	59 (62,8%)	bd.	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** analiza wrażliwości uwzględniająca pandemię COVID-19 wykazała ORR = 77,4% (90% CI: 67,6%; 85,5%), a CR = 62,4% (90% CI: 51,7%; 72,2%) (publikacja Bartlett 2026);

[^] dane z doniesienia Hess 2025;

^{^^} data odcięcia danych: 3.01.2022.

Dodatkowo w doniesieniu Assouline 2025 podano, że 7/9 chorych leczonych ponownie (*re-treatment*) miało ORR (78%), a wśród nich odpowiedź całkowitą 6 (67%) pacjentów. W dacie odcięcia danych 4 z tych 7 pacjentów wciąż pozostawało w remisji.

5.5.3.1 Odpowiedź na leczenie w wybranych podgrupach

W kolejnej tabeli zestawiono informacje na temat odsetka chorych z ORR i CR w ramach wybranych podgrup. Ogółem rezultaty w nich były zgodne z wynikami w populacji ogólnej (publikacja Bartlett 2026 i doniesienie Bartlett 2024; data odcięcia danych: 24.07.2024).

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie w wybranych podgrupach w badaniu GO29781 – mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych.

Podgrupa	CR, % (95% CI)	ORR, % (95% CI)
Wiek [lata]		
<65 (n = 46)	65,0 (50,0; 79,0)	78,0 (64,0; 89,0)
≥65 (n = 48)	58,0 (43,0; 72,0)	75,0 (60,0; 86,0)
Liczba wcześniejszych terapii		
2 (n = 43)	63,0 (47,0; 77,0)	81,0 (67,0; 92,0)
≥3 (n = 51)	61,0 (46,0; 74,0)	73,0 (58,0; 84,0)
Podwójna oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 i leki alkilujące		
Tak (n = 44)	50,0 (35,0; 65,0)	70,0 (55,0; 83,0)
Nie (n = 50)	72,0 (58,0; 84,0)	82,0 (69,0; 91,0)

Podgrupa	CR, % (95% CI)	ORR, % (95% CI)
POD24		
Tak (n = 41)	56,1 (40,0; 72,0)	73,2 (57,0; 86,0)
Nie (n = 53)	66,0 (52,0; 78,0)	79,2 (66,0; 89,0)
Wyjściowy stopień ECOG		
0 (n = 63)	60 (47; 72)	bd.
≥ 1 (n = 31)	65 (45; 81)	bd.
Oporność na ostatnią linię terapii		
Tak (n = 59)	54 (41; 67)	bd.
Nie (n = 35)	74 (57; 88)	bd.
Wcześniejsze otrzymanie terapii CAR-T		
Tak (n = 4)	50 (7; 93)	bd.
Nie (n = 90)	62 (51; 72)	bd.
Oporność na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie anti-CD20		
Tak (n = 62)	53 (40; 66)	bd.
Nie (n = 32)	78 (60; 91)	bd.
Czas od ostatniego leczenia anti-CD20		
≤ 3 miesiące (n = 11)	55 (23; 83)	bd.
> 3 miesiące (n = 81)	63 (52; 73)	bd.
Czynniki ryzyka wg FLIPI		
Niskie (0-1) (n = 14)	79 (49; 95)	bd.
Średnie (2) (n = 28)	71 (51; 87)	bd.
Wysokie (3-5) (n = 52)	52 (38; 66)	bd.
Oporność na jakiegokolwiek wcześniejsze leki alkilujące		
Tak (n = 50)	54 (39; 68)	bd.
Nie (n = 44)	70 (55; 83)	bd.

5.5.3.2 Odpowiedź na leczenie w podgrupach wysokiego ryzyka

W publikacji *Bartlett 2026* i doniesieniu konferencyjnym *Hess 2025* (data odcięcia danych: 24.07.2024) oraz doniesieniu *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) przedstawiono informacje na temat odsetka odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów zdefiniowanych jako wysokiego ryzyka (*high-risk*). Co najmniej jeden czynnik wysokiego ryzyka stwierdzono u 96,8% analizowanych chorych. Ogółem odsetek k odpowiedzi był zbliżony w poszczególnych podgrupach wysokiego ryzyka, zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji. Szczegółowe informacje podsumowano w następnej tabeli.

Tabela 16. Odsetek poszczególnych odpowiedzi w podgrupach wysokiego ryzyka w badaniu GO29781 – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych.

Podgrupa	ORR, n, % (95% CI)	CR, n, % (95% CI)	PR, n, % (95% CI)
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (Bartlett 2026 i Hess 2025)			
Stadium Ann Arbor III/IV (n = 82)	63, 76,8% (66,2%; 85,4%)	50, 61,0% (49,6%; 71,6%)	15,8%
Podwójna oporność (n = 44)	31, 70,5% (55,0%; 83,2%)	22, 50,0% (35,0%; 65,0%)	20,5%
POD24 (n = 41)	30, 73,2% (57,0%; 86,0%)	23, 56,1% (39,7%; 72,0%)	17,1%
Podwyższone LDH (n = 28)	17, 60,7% (40,6%; 78,5%)	12, 42,9% (24,5%; 62,8%)	17,8%
Masa guza > 7 cm (n = 22)	16, 72,7% (49,8%; 89,3%)	13, 59,1% (36,4%; 79,3%)	13,6%
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)			
POD24 (n = 40)	70,0% (bd.)	57,5% (bd.)	bd.
Masa guza > 7 cm (n = 22)	68,2% (bd.)	54,5% (bd.)	bd.

5.5.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W tabeli poniżej zestawiono informacje na temat czasu trwania poszczególnych rodzajów odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*) na leczenie analizowanych w próbie GO29781 (publikacja Bartlett 2026 i doniesienie Bartlett 2024; data odcięcia danych: 24.07.2024). Mediana DOR była taka sama w obu analizowanych kohortach i wyniosła 22,8 miesiąca, natomiast mediana DOCR (z ang. *duration of complete response*) została osiągnięta jedynie w kohorcie podskórnego podania i wyniosła 34,6 miesiąca. 18-miesięczny DOCR był bliski 70%. W dłuższym okresie obserwacji w kohorcie MOS SC mediana trwania ORR wyniosła 25,1 miesiąca, a CR 33,6 miesiąca, natomiast 30-miesięczny DOR i DOCR odpowiednio 47,9% i 53,0%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR mediana DOR wyniosła 33,6 (95% CI: 22,6; no.) miesiąca, a mediana DOCR 33,6 (95% CI: 21,8; no.) miesiąca.

Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi w badaniu GO29781 – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych.

Oceniany parametr	MOS SC, N = 94	MOS IV^, N = 90
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (Bartlett 2026 i Bartlett 2024)		
ORR		
Mediana (95% CI) [miesiące]*	22,8 (18,8; no.)	22,8 (22,4; no.)
18-miesięczne DOR, % (95% CI)*	64,1 (52,1; 76,1)	58,5 (46,4; 70,7)
CR		
Mediana (95% CI) [miesiące]**	34,6 (20,7; no.)	no. (18,7; no.)

Oceniany parametr	MOS SC, N = 94	MOS IV^, N = 90
18-miesięczne DOCR, % (95% CI)**	69,7 (57,1; 82,3)	67,6 (53,7; 81,5)
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)		
ORR		
Mediana (95% CI) [miesiące]	25,1 (21,0; 39,2)	bd.
30-miesięczne DOR, % (95% CI)	47,9 (35,0; 60,8)	
CR		
Mediana (95% CI) [miesiące]	33,6 (21,8; no.)	bd.
30-miesięczne DOCR, % (95% CI)	53,0 (38,7; 67,4)	

[^] data odcięcia danych: 3.01.2022;

^{*} analiza wrażliwości uwzględniająca pandemię COVID-19 wykazała medianę DOR wynoszącą 22,8 (95% CI: 22,4; no.) i 18-miesięczny DOR 66,2% (95% CI: 54,2%; 78,2%) (publikacja Bartlett 2026);

^{**} analiza wrażliwości uwzględniająca pandemię COVID-19 wykazała medianę DOCR wynoszącą 34,6 (95% CI: 20,7; no.) i 18-miesięczny DOR 70,9% (95% CI: 58,3%; 83,5%) (publikacja Bartlett 2026).

5.5.4.1 Czas trwania odpowiedzi na leczenie w podgrupach wysokiego ryzyka

W publikacji Bartlett 2026 i doniesieniach konferencyjnych Hess 2025 (data odcięcia danych: 24.07.2024) oraz Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) odnaleziono też dane na temat trwania DOR i DOCR w podgrupach chorych wysokiego ryzyka w kohorcie MOS SC, które zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Czas trwania DOCR w podgrupach wysokiego ryzyka w badaniu GO29781 – mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych.

Oceniany parametr	DOCR	DOR
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (Bartlett 2026 i Hess 2025)		
Stadium Ann Arbor III/IV (N = 82)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	22,6 (20,7; no.)	bd.
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	71,9 (58,9; 84,9)	bd.
Podwójna oporność (N = 44)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	20,8 (15,5; no.)	bd.
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	69,1 (48,3; 90,0)	bd.
POD24 (N = 41)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	22,6 (15,5; no.)	bd.
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	66,4 (43,4; 89,4)	bd.
Podwyższone LDH (N = 28)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	no. (no.; no.)	bd.

Oceniany parametr	DOCR	DOR
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	90,9 (73,9; 100,0)	bd.
Masa guza > 7 cm (N = 22)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	18,8 (8,5; no.)	bd.
18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby, % (95% CI)	67,1 (40,7; 93,6)	bd.
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)		
POD24 (N = 40)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	34,6 (21,0; no.)	34,6 (21,0; no.)
Masa guza > 7 cm (N = 22)		
Mediana (95% CI) [miesiące]	no. (21,8; no.)	no. (21,8; no.)

5.5.5 Czas do następnej terapii

W doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* podano, że mediana czasu do następnej terapii (TTNT, z ang. *time to next treatment*) wyniosła 39,7 miesiąca w kohorcie MOS SC. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Czas do następnej terapii w badaniu *GO29781* – mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych.

Oceniany parametr	MOS SC, N = 94
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)	
Mediana (95% CI) [miesiące]	39,7 (35,5; no.)

5.5.6 Jakość życia

W ramach oceny jakości życia w badaniu *GO29781* wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i podskalę FACT-Lym – ogólny odsetek wypełnienia ich przez pacjentów był wysoki w trakcie trwania terapii ($\geq 70\%$). Średnia wyjściowa punktacja domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie w ramach pierwszego wymienionego kwestionariusza wynosiła odpowiednio 85,4 (SD: 20,3) i 25,8 (SD: 24,0) i wskazywała na prawidłową sprawność fizyczną, przy nieznacznie podwyższonym poziomie zmęczenia. Z kolei średni początkowy wynik podskali FACT-Lym wyniósł 48,1 (SD: 9,6), co dowodziło pewnego obciążenia objawami specyficznymi dla chłoniaka. Podczas trwania analizowanego leczenia podane wyniki utrzymały swoją wartość, co potwierdziło, że leczenie MOS w formie podania podskórnego nie powoduje dodatkowego obciążenia dla chorych.

5.6 Bezpieczeństwo

Informacje umożliwiające zestawienie bezpieczeństwa MOS SC i MOS IV przedstawiono z datą odcięcia danych 3.01.2022 r. w drugiej z kohort, co zapewniło podobny okres obserwacji do kohorty mosunetuzumabu podawanego podskórnie. Inne daty odcięcia przedstawione w poniższym opisie dotyczą kohorty MOS SC.

5.6.1 Ogólne kategorie AEs

W kolejnej tabeli zamieszczono zestawienie danych na temat zestawienie profilu bezpieczeństwa mosunetuzumabu podawanego dożylnie lub podskórnie (publikacja *Bartlett 2026*; data odcięcia danych: 24.07.2024). Nie odnotowano znamiennych różnic w ocenie AEs ogółem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, SAEs w 3-5 stopniu, AEs prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia, przerwania czy modyfikacji dawki terapii MOS. Z kolei AEs 3-4 stopnia występowały istotnie rzadziej podczas terapii MOS podawanym podskórnie w porównanie do jego podania dożylnego, RR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), p = 0,0045. Badacze zaznaczyli, że AEs w 5 stopniu nasilenia, jak i AEs prowadzących do przerwania terapii były niskie, ale liczbowo wyższe w przypadku MOS SC, co tłumaczą brakiem jednoczesnej rekrutacji pacjentów do badania w obu kohortach oraz wpływem pandemii COVID-19, szczególnie w kohorcie chorych otrzymujących mosunetuzumab podawany podskórnie.

Tabela 20. Zestawienie profilu bezpieczeństwa mosunetuzumabu do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, badanie GO29781.

Zdarzenie niepożądane	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	93 (98,9%)	90 (100%)	0,99 (0,96; 1,02) p = 0,4922	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4768
AEs 3-4 stopnia	46 (48,9%)	63 (70,0%)	0,70 (0,55; 0,89) p = 0,0045	-0,21 (-0,35; -0,07) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0029
SAEs	37 (39,4%)	42 (46,7%)	0,84 (0,60; 1,18) p = 0,3182	-0,07 (-0,22; 0,07) p = 0,3159
SAEs w 3-5 stopnia	25 (26,6%)	26 (28,9%)	0,92 (0,58; 1,47) p = 0,7284	-0,02 (-0,15; 0,11) p = 0,7284
AEs prowadzące do zgonu**	5 (5,3%)^	1 (1,1%)^	4,79 (0,57; 40,18) p = 0,1491	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1009
AEs prowadzące do zakończenia leczenia MOS	7 (7,4%)^^	4 (4,4%)	1,68 (0,51; 5,53) p = 0,3969	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3871

Zdarzenie niepożądane	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do modyfikacji dawki MOS	0 (0%)	5 (5,6%)	0,09 (0,00; 1,55) p = 0,0968	-0,06 (-0,11; 0,00) NNT = 18 (10; 224) p = 0,0330
AEs prowadzące przerwanie dawko- wania MOS	38 (40,4%)*	33 (36,7%)	1,10 (0,76; 1,59) p = 0,6012	0,04 (-0,10; 0,18) p = 0,6002

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** z wyłączeniem progresji chłoniaka;

*** głównie z powodu COVID-19 (12,8%) i neutropenii (10,6%);

^ w kohorcie MOS IV przyczynę określono jako nieznaną, natomiast w kohorcie MOS SC AEs prowadzące do zgonu obejmowały: zapalenie płuc związane z COVID-19 (2 chorych), COVID-19 (1), ogólne pogorszenie stanu zdrowia (1) i limfocytopenia z hemofagocytarną (1);

^^ w grupie MOS S.C. poza AEs prowadzącymi do zgonu powodem były także: zapalenie płuc (*pneumonitis*) i zapalenie płuc spowodowane COVID-19 (*COVID-19 pneumonia*).

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków AE prowadzących do zgonu, ciężkich, jak i ≥ 3 stopnia nasilenia względem wcześniejszej analizy. Dodatkowo wskazano, że profil bezpieczeństwa podczas ponownego leczenia (*re-treatment*) był zgodny z tym dla terapii wyjściowej – AEs stwierdzono u 88,9% chorych (8/9), w tym odnotowano 2 przypadki zespołu uwalniania cytokin (10%), 1 ciężkie AEs, 3 zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia i brak jakichkolwiek zdarzeń prowadzących do zgonu, jak i przerwania leczenia.

5.6.2 Poszczególne AEs

Szczegółowe informacje na temat zestawienia poszczególnych AEs ($\geq 15\%$ w kohorcie MOS SC) w obu analizowanych kohortach z podziałem na stopnie nasilenia ogółem i 3-5 stopnia na podstawie publikacji *Bartlett 2026* (data odcięcia danych: 24.07.2024) zbiera tabela zamieszczona poniżej.

Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV odnotowano na niekorzyść formy podskórnej w kontekście reakcji w miejscu iniekcji oraz COVID-19, co w pierwszym przypadku wprost wynika ze sposobu podawania mosunetuzumabu w obu kohortach, a w drugim z faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania. Stwierdzono natomiast istotnie niższe ryzyko bólu głowy i zespołu uwalniania cytokin w jakimkolwiek stopniu nasilenia podczas leczenia MOS SC w porównaniu do terapii MOS IV, odpowiednio RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), p = 0,0292, NNT = 8 (95% CI: 4; 54) i RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99), NNT = 7 (95% CI: 4; 119), p = 0,0426. Nie odnotowano istotnych różnic między oba analizowanymi sposobami podania MOS w zakresie najczęstszych AEs w 3-5 stopniu nasilenia. W oddzielnym rozdziale zaprezentowano informacje na temat zakażeń.

Ponadto w publikacji *Bartlett 2026* oraz doniesieniach konferencyjnych *Bartlett 2024* i *Bartlett 2025* (data odcięcia danych: 24.07.2024) podano, że najczęstszymi AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia w grupie MOS SC były: reakcje związane ze wstrzyknięciem (60,6%; najczęściej w stopniu 1/2 nasilenia i nie będące ciężkimi, żadne z nich nie doprowadziło do zakończenia leczenia), zmęczenie (35,1%), zespół uwalniania cytokin (29,8%) i biegunka (20,2%). W dacie odcięcia danych 1.05.2025 (doniesienie *Assou-line 2025*) reakcje w miejscu wstrzyknięcia nadal pozostały najczęstszym AE (69,1%) – wszystkie w stopniu 1 lub 2 nasilenia (odpowiednio 59,6% i 9,6%). U prawie wszystkich pacjentów, poza jednym, zdarzenia te ustąpiły i żaden chory nie przerwał leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 21. Poszczególne AEs, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych, badanie GO29781.

Rodzaj AEs	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakikolwiek stopień nasilenia				
Reakcje w miejscu iniekcji ^{***}	57 (60,6%)	0 (0%)	110,16 (6,91; 1756,12) p = 0,0009	0,61 (0,51; 0,71) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Zmęczenie	33 (35,1%)	33 (36,7%)	0,96 (0,65; 1,41) p = 0,8254	-0,02 (-0,15; 0,12) p = 0,8254
Zespół uwalniania cytokin	28 (29,8%)	40 (44,4%)	0,67 (0,46; 0,99) p = 0,0426	-0,15 (-0,28; -0,01) NNT = 7 (4; 119) p = 0,0376
Biegunka	19 (20,2%)	15 (16,7%)	1,21 (0,66; 2,24) p = 0,5368	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5345
COVID-19	18 (19,1%)	3 (3,3%)	5,74 (1,75; 18,84) p = 0,0039	0,16 (0,07; 0,25) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0004
Ból głowy	16 (17,0%)	28 (31,1%)	0,55 (0,32; 0,94) p = 0,0292	-0,14 (-0,26; -0,02) NNT = 8 (4; 54) p = 0,0238
3-5 stopień nasilenia				
Reakcje w miejscu iniekcji	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zmęczenie	0 (0%)	0 (%)	-	-
Zespół uwalniania cytokin	2 (2,1%)	2 (2,2%)	0,96 (0,14; 6,65) p = 0,9649	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9649
Biegunka	0 (0%)	0 (%)	-	-
COVID-19	3 (3,2%*)	2 (2,2%)	1,44 (0,25; 8,40) p = 0,6878	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6848
Ból głowy	0 (0%)	1 (1,1%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4827	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4669

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** obejmuje wynaczynienie w miejscu iniekcji, ból w miejscu wstrzyknięcia, zakrzepicę związaną z urządzeniem, rumień w miejscu cewnika, krwotok w miejscu cewnika lub wysypkę w miejscu cewnika w kohorcie dożylniej;

^ reakcje w miejscu wstrzyknięcia o wysokim stopniu nasilenia (obejmuje reakcję w miejscu wstrzyknięcia, wydzielinę w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia i wysypkę w miejscu wstrzyknięcia) wystąpiły u 69,1% pacjentów (stopień 1: 59,6%; stopień 2: 9,6%).

5.6.2.1 Zespół uwalniania cytokin

W kolejnej tabeli podsumowano szczegółowe informacje na temat zespołu uwalniania cytokin dla mosunetuzumabu podawanego dożylnie lub podskórnie na podstawie publikacji *Bartlett 2026* i doniesienia konferencyjnego *Bartlett 2025* (data odcięcia danych: 24.07.2024). W większości analizowanych kategorii CRS nie odnotowano różnic między wyróżnionymi sposobami podania MOS. Mediana czasu do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin od ostatniej dawki MOS SC wyniosła 2 dni (zakres: 1-8), podobnie jak czasu jego trwania 2 dni (zakres: 1-15). Podano także, że wszystkie przypadki zespołu uwalniania cytokin wystąpiły podczas pierwszego cyklu leczenia (C1D1-7: 19,1%, C1D8-14: 12,8% i C1D15-21: 2,1%).

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków zespołu uwalniania cytokin względem wcześniejszej analizy. W przypadku analizy zespołu uwalniania cytokin stwierdzono go u 30% chorych, w tym stopnia 3 u 2 pacjentów, a wszystkie z nich ustąpiły.

Tabela 22. Zespół uwalniania cytokin, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych, badanie GO29781.

Kategorie dotyczące zespołu uwalniania cytokin	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	
1 stopień	19 (20,2%)	23 (25,6%)	0,79 (0,46; 1,35) p = 0,3897	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,3879	
2 stopień	7 (7,4%)	15 (16,7%)	0,45 (0,19; 1,04) p = 0,0630	-0,09 (-0,19; 0,00) p = 0,0533	
3 stopień	2 (2,1%)	1 (1,1%)	1,91 (0,18; 20,75) p = 0,5931	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5834	
4 stopień	0 (0%)	1 (1,1%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4827	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4669	
Ciężkie (<i>serious</i>)	15 (16,0%)	21 (23,3%)	0,68 (0,38; 1,24) p = 0,2116	-0,07 (-0,19; 0,04) p = 0,2068	
Mediana czasu trwania (zakres) [dni]	2 (1-15)	2 (1-6)	-		
Wprowadzona terapia	Kortykosteroidy	6 (6,4%)	11 (12,2%)	0,52 (0,20; 1,35) p = 0,1810	-0,06 (-0,14; 0,03) p = 0,1720
	Tocilizumab	8 (8,5%)	7 (7,8%)	1,09 (0,41; 2,89) p = 0,8560	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8558
	Kortykosteroidy + tocilizumab	2 (2,1%)	4 (4,4%)	0,48 (0,09; 2,55) p = 0,3880	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3790

Kategorie dotyczące zespołu uwalniania cytokin	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii	1 (1,1%)	5 (5,6%)	0,19 (0,02; 1,61) p = 0,1278	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,0884
Ustąpienie	28 (100%)	40 (100%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.6.2.2 Zakażenia

W publikacji *Bartlett 2026* i doniesieniu konferencyjnym *Hess 2025* (data odcięcia danych: 24.07.2024) podano szczegółowe informacje na temat zakażeń w grupie MOS SC, które odnotowano u 54,3% chorych, z czego większość występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia (35,1% analizowanych pacjentów). W publikacji *Bartlett 2026* i doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2024* (data odcięcia danych: 24.07.2024) odnaleziono także informację, że u 15 (16,0%) zakażenia miały 3-4 stopień nasilenia, a u 3 (3,2%) doprowadziły do zgonu. Zakażenia niezwiązane z COVID-19 stwierdzono u 39,4% pacjentów. Podobny odsetek zakażeń ogółem odnotowano także dla dłuższego okresu obserwacji (55,3%; w tym w 1 lub 2 stopniu nasilenia 36,2%, w 3 lub 4 16%, a w 5 stopniu 3,2%) (doniesienie *Assouline 2025*; data odcięcia danych: 1.05.2025).

Większość odnotowanych zakażeń miała charakter wtórny do zakażeń wirusowych (36,2%), z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19/zapalenie płuc związane z COVID-19 u 27,0% pacjentów lub wynikała z zakażenia nieswoistym patogenem (27,7%), z zakażeniem górnych dróg oddechowych stwierdzonym u 5,3% chorych.

Ciężkie (*serious*) zakażenia wystąpiły u 17,0% chorych, a wśród nich te w stopniu 5. (3,2%) były zawsze związane z zapaleniem płuc spowodowanym COVID-19/COVID-19. Zakażenia COVID-19 odnotowane w próbie odzwierciedlają rekrutację chorych w okresie pandemii.

W publikacji *Bartlett 2026* (data odcięcia danych: 24.07.2024) podano też, że ogółem 66,0% analizowanych chorych otrzymało jakąkolwiek profilaktykę przeciwdrobnoustrojową. Spośród nich 37,2% pacjentów stosowało trimetoprim/sulfametoksazol, a 45,7% chorych acyklowir/walacyklowir. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zakażenia i pierwszego ciężkiego zakażenia wyniosła odpowiednio 64 dni i 190 dni. 91% stwierdzonych zakażeń ustąpiło. Ponadto wskazano, że COVID-19 odnotowano u 19,1% pacjentów, z czego większość zdarzeń wystąpiła w 1-2 stopniu nasilenia (16,0%). Trzy zdarzenia związane z COVID-19 doprowadziły do zgonu pacjenta – 2 przypadki zapalenia płuc spowodowane COVID-19 i 1 przypadek zapalenia płuc.

W publikacji *Bartlett 2026* i doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2024* (data odcięcia danych: 24.07.2024) podano także, że w kohorcie MOS SC wystąpiły trzy podejrzone (*suspected*) zdarzenia zespołu neurotoksyczności związane z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, w tym: le-targ (stopień 1, 2 chorych) i zaburzenia pamięci (stopień 1, 1 pacjent). Neutropenia wystąpiła u 20 (21,3%) chorych (większość zdarzeń w stopniu 3-4 [18,0%]; stopień 1-2: 3,2%), a gorączkę neutropeniczną zgłoszono u dwóch pacjentów (w stopniu 3) – u obu z nich ustąpiła. Wszyscy 14 pacjenci z neutropenią otrzymało terapię czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Niedokrwistość stwierdzono u 12,8% chorych (stopień 1: 5,3%; stopień 2: 1,1%; stopień 3: 6,4%), a trombocytopenię u 11,7% pacjentów (stopień 1: 4,3%; stopień 2: 3,2%; stopień 3: 3,2%; stopień 4: 1,1%). W doniesieniu *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) nie zgłoszono żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. Zaznaczono również, że gorączka neutropeniczna w 3 stopniu nasilenia wystąpiła u 2 pacjentów.

Szczegółowe informacje na temat analizy zakażeń wśród pacjentów otrzymujących MOS SC w badaniu *GO2978* podsumowuje poniższa tabela. Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV dotyczyły tylko wirusowych zakażeń i COVID-19, dla których RR wyniosło odpowiednio 2,39 (95% CI: 1,38; 4,14), $p = 0,0018$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11) i 5,74 (95% CI: 1,75; 18,84), $p = 0,0039$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11), co wynika pewnie z faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania.

Tabela 23. Zakażenia, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych, badanie *GO2978*1.

Kategorie dotyczące zakażeń, n (%)		MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Data odcięcia danych 24.07.2024 r. (<i>Bartlett 2026</i> i <i>Bartlett 2024</i>)					
Jakiegokolwiek zakażenia i zarażenia		51 (54,3%)	46 (51,1%)	1,06 (0,81; 1,40) $p = 0,6698$	0,03 (-0,11; 0,18) $p = 0,6692$
1-2 stopnia		33* (35,1%)	bd.		nd.
3-4 stopnia		15 (16,0%)	bd.		nd.
5 stopnia		3* (3,2%)	bd.		nd.
Poszczególne (występujące z częstością $\geq 1\%$)	Bakteryjne	5 (5,3%)	7 (7,8%)	0,68 (0,23; 2,08) $p = 0,5025$	-0,02 (-0,10; 0,05) $p = 0,5006$
	Zanokcica	1 (1,1%)	2 (2,2%)	0,48 (0,04; 5,19) $p = 0,5446$	-0,01 (-0,05; 0,03) $p = 0,5378$
	Zakażenia oportunistyczne grzybicze	2 (2,1%)	1 (1,1%)	1,91 (0,18; 20,75) $p = 0,5931$	0,01 (-0,03; 0,05) $p = 0,5834$

Kategorie dotyczące zakażeń, n (%)		MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Zakażenia oportunistyczne mykobakteryjne	1 (1,1%)	0 (0%)	2,87 (0,12; 69,63) p = 0,5163	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4768
	Zakażenia oportunistyczne wirusowe	6 (6,4%)	0 (0%)	12,45 (0,71; 217,89) p = 0,0842	0,06 (0,01; 0,12) NNH = 16 (9; 93) p = 0,0182
	Wirusowe	35 (37,2%)	14 (15,6%)	2,39 (1,38; 4,14) p = 0,0018	0,22 (0,09; 0,34) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0006
	COVID-19	18 (19,1%)	3 (3,3%)	5,74 (1,75; 18,84) p = 0,0039	0,16 (0,07; 0,25) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0004
	Grzybicze	6 (6,4%)	7 (7,8%)	0,82 (0,29; 2,35) p = 0,7126	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7125
	Kandydoza jamy ustnej	2 (2,1%)	2 (2,2%)	0,96 (0,14; 6,65) p = 0,9649	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9649
	Patogen nieokreślony	26 (27,7%)	28 (31,1%)	0,89 (0,57; 1,39) p = 0,6075	-0,03 (-0,17; 0,10) p = 0,6073
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (5,3%)	8 (8,9%)	0,60 (0,20; 1,76) p = 0,3511	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3461
Ciężkie (<i>serious</i>)		16 (17,0%)	18 (20,0%)	0,85 (0,46; 1,56) p = 0,6033	-0,03 (-0,14; 0,08) p = 0,6030
Poszczególne ciężkie (występujące z częstością ≥1%)	Zakażenia wirusowe	9 (9,6%)	bd.		nd.
	COVID-19 lub zapalenie płuc spowodowane COVID-19	6 (6,4%)	bd.		nd.
	Półpasiec	1 (1,1%)	bd.		nd.
	Niesprecyzowany patogen	6 (6,4%)	bd.		nd.
	Związane z urządzeniem	2 (2,1%)	bd.		nd.
	Posocznica	2 (2,1%)	bd.		nd.
	Zapalenie płuc	1 (1,1%)	bd.		nd.
	Bakteryjne zapalenie zatok	1 (1,1%)	bd.		nd.
	Zakażenia oportunistyczne	1 (1,1%)	bd.		nd.
	Reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem	2 (2,1%)	bd.		nd.
	Posocznica <i>candida</i>	1 (1,1%)	bd.		nd.

Kategorie dotyczące zakażeń, n (%)	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Data odcięcia danych 1.05.2025 r. (Assouline 2025)				
Jakiegokolwiek zakażenia i zarażenia	52* (55,3%)	bd.		nd.
1-2 stopnia	34* (36,2%)	bd.		nd.
3-4 stopnia	15 (16,0%)	bd.		nd.
5 stopnia	3* (3,2%)	bd.		nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.6.3 AEs specjalnego zainteresowania

W publikacji Bartlett 2026 (data odcięcia danych: 24.07.2024) przedstawiono również informację na temat AESI (z ang. *adverse events of special interest*), które zebrano w tabeli poniżej. Nie stwierdzono istotnych różnic dla żadnego z nich między analizowanymi kohortami – zarówno w jakimkolwiek, jak i w 3-5 stopniu nasilenia.

Tabela 24. AEs specjalnego zainteresowania, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych, badanie GO29781.

Rodzaj AESI	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek stopień nasilenia				
Gorączka neutropeniczna	2 (2,1%)	0 (0%)	4,79 (0,23; 98,41) p = 0,3098	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2413
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	1 (1,1%)	0 (0%)	2,87 (0,12; 69,63) p = 0,5163	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4768
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenia	51 (54,3%)	46 (51,1%)*	1,06 (0,81; 1,40) p = 0,6698	0,03 (-0,11; 0,18) p = 0,6692
Neutropenia	20 (21,3%)*	26 (28,9%)*	0,74 (0,44; 1,22) p = 0,2364	-0,08 (-0,20; 0,05) p = 0,2325
Trombocytopenia	11 (11,7%)*	9 (10%)*	1,17 (0,51; 2,69) p = 0,7112	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,7103
Reakcja rozbłysku guza (<i>tumor flare</i>)	1 (1,1%)	3 (3,3%)*	0,32 (0,03; 3,01) p = 0,3186	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,2952
Zespół rozpadu guza	0 (0%)	1 (1,1%)	0,32 (0,01; 7,74) p = 0,4827	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4669
3-5 stopień nasilenia				
Gorączka neutropeniczna	2 (2,1%)	0 (0%)	4,79 (0,23; 98,41) p = 0,3098	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2413

Rodzaj AESI	MOS SC, N = 94	MOS IV, N = 90	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	1 (1,1%)	0 (0%)	2,87 (0,12; 69,63) p = 0,5163	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4768
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenia	18 (19,1%)	15 (16,7%)	1,15 (0,62; 2,14) p = 0,6614	0,02 (-0,09; 0,14) p = 0,6603
Neutropenia	17 (18,1%)	24 (26,7%)	0,68 (0,39; 1,18) p = 0,1664	-0,09 (-0,21; 0,03) p = 0,1610
Trombocytopenia	4 (4,2%)	4 (4,4%)	0,96 (0,25; 3,71) p = 0,9499	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9499
Reakcja rozbłysku guza (<i>tumor flare</i>)	0 (0%)	2 (2,2%)	0,19 (0,01; 3,94) p = 0,2840	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2340
Zespół rozpadu guza	-	1 (1,1%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ związany z terapią MOS.

6 Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych – badanie JO40295 w populacji japońskiej

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono dodatkowo wieloośrodkowe badanie JO40295 (publikacja Makita 2026), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo formy podskórnej mosunetuzumabu stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z lenalidomidem u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym z populacji japońskiej. W próbie wyróżniono 2 kohorty – FLMOON-2, w której uwzględniono chorych z ≥ 1 linią poprzedniej terapii, którzy otrzymywali mosunetuzumab w skojarzeniu i FLMOON-3, do której włączono pacjentów z ≥ 2 liniami wcześniejszego leczenia, którzy stosowali mosunetuzumab w monoterapii. Z uwagi na przyjęte w niniejszym raporcie kryteria włączenia w opisie tego badania uwzględniono jedynie grupę FLMOON-3.

W kohorcie tej oceniono tylko 5 pacjentów, którzy otrzymywali mosunetuzumab SC w 21-dniowych cyklach, które składały się z następującego dawkowania: 5 mg w 1. dniu cyklu 1, 45 mg w 8. i 15. dniu cyklu 1 oraz 45 mg w 1. dniu cyklu 2 i następnych. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Terapię przerywano w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) oceniany przez niezależną komisję (IRF, z ang. *independent review facility*) z wykorzystaniem kryteriów Lugano 2014. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) w ocenie badaczy; ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) według IRF i oceny badacza, a także analiza przeżycie całkowitego (OS) oraz bezpieczeństwo i farmakokinetykę. Analizę skuteczności wykonano u wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni i mieli wykonaną ocenę nowotworu w 6 miesiącu. Z kolei analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę stosowanej terapii.

Chorych włączano do kohorty FLMOON-3 z próby JO40295 zgodnie z kryteriami selekcji zaprezentowanymi w tabeli poniżej.

Tabela 25. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z kohorty FLMOON-3 w badaniu JO40295.

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
Włączenia	▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Wynik stanu sprawności w skali ECOG równy 0, 1 lub 2 ▪ Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni od włączenia do badania ▪ Diagnoza nawrotowo-opornego chłoniaka grudkowego w stopniu 1-3A ▪ Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe chłoniaka z ≥ 2 schematami leczenia, obejmującymi terapię celowaną anty-CD20 i lek alkilujący ▪ Możliwość dostarczenia próbek tkanki guza spełniających wszystkie kryteria: utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie bloczki próbek tkanki guza lub trzy niebarwione preparaty; próbki pobrane po ostatniej dawce poprzedniego leczenia (jednak jeśli nie można wykonać tej procedury, dopuszcza się próbkę pobraną przed ostatnią dawką poprzedniego leczenia); brak dowodów transformacji lub zmiany typu histologicznego od momentu pobrania próbki tkanki guza ▪ ≥ 1 mierzalna zmiana (mierzalna w dwóch prostopadłych kierunkach za pomocą tomografii komputerowej [TK] lub rezonansu magnetycznego [MRI] i $>1,5$ cm w najdłuższej średnicy w przypadku zmiany węzłowej lub $>1,0$ cm w przypadku zmiany pozawęzłowej) ▪ Funkcja narządów życiowych spełniająca wszystkie poniższe kryteria (z wyjątkiem tych, które badacz uzna za związane z chorobą podstawową lub innymi chorobami [np. małopłytkowość immunologiczna i/lub zajęcie szpiku kostnego]); jeżeli w okresie dostępny jest więcej niż jeden wynik badania, zostanie wykorzystany ostatni przed włączeniem do badania: ○ Liczba neutrofilów: $\geq 1000/\mu\text{l}$ ○ Liczba płytek krwi: $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$ ○ Hemoglobina: 9,0 g/dl ○ Aktywność aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej: ≤ 3-krotność górnej granicy normy w miejscu badania ○ Bilirubina całkowita: $\leq 1,5$-krotność górnej granicy normy w miejscu badania; pacjenci z zespołem Gilberta w wywiadzie są dopuszczeni do badania, jeśli podwyższonej bilirubiny całkowitej towarzyszy podwyższone stężenie bilirubiny pośredniej ○ Stężenie kreatyniny w surowicy: $\leq$ górna granica wartości referencyjnej dla ośrodka badawczego lub klirens kreatyniny 40 ml/min (wartości zmierzone lub klirens kreatyniny obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) ▪ Do zaplanowanego dnia 1. cyklu musi upłynąć co najmniej jeden z poniższych okresów od daty zakończenia poprzedniego leczenia lub zabiegu: ○ Zabiegi chirurgiczne: 4 tygodnie (obejmuje to duże operacje, takie jak torakotomia, laparotomia lub laparoskopowa resekcja narządu; jeśli jednak w tym okresie wykonano biopsję określoną w protokole [biopsję guza lub biopsję szpiku kostnego], pacjent może zostać włączony do badania, jeśli zdarzenie ustąpiło do tego stopnia, że badacz uzna, że w momencie włączenia do badania nie występuje ryzyko krwawienia) ○ Chemioterapia i inne terapie przeciwnowotworowe: pięciokrotność okresu półtrwania leku lub 4 tygodnie, w zależności od tego, który okres jest krótszy (w tym leki ukierunkowane molekularnie) ○ Terapia przeciwciałami w leczeniu nowotworów złośliwych: 4 tygodnie (w tym przeciwciała monoklonalne, radioimmunokonjugaty lub koniugaty przeciwciało-lek); z wyłączeniem następujących terapii immunonkologicznych: immunoterapia nowotworów: pięciokrotność okresu półtrwania leku lub 12 tygodni, w zależności od tego, który okres jest krótszy (leki przeciwciałowe anty-PD-1/PD-L1, leki przeciwciałowe anty-CTLA-4 itp.); agoniści kostymulatorowi (leki przeciwciałowe anty-CD137, przeciwciało anty-CD27). leki przeciwnowotworowe, leki przeciw przeciwciałom GITR lub leki przeciw przeciwciałom CD40 itp.) oraz wszystkie inne terapie immuno-onkologiczne (w tym immunomodulatory, takie jak IFN-α, IFN-γ, IL-2, terapia BRM, terapia szczyponką przeciwnowotworową itp.)

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	○ Radioterapia: 2 tygodnie (jeśli występuje tylko jedna mierzalna zmiana i nie ma jednoznacznej progresji w napromieniowanej zmianie: 4 tygodnie) ○ Autologiczny przeszczep komórek macierzystych: 12 tygodni ○ Transfuzja płytek krwi: 2 tygodnie ○ Transfuzja krwinek czerwonych: 3 tygodnie ○ Terapia immunosupresyjna: 2 tygodnie (w tym prednizolon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, leki przeciwnowotworowe TNF-α, w tym analizowany produkt leczniczy; jednakże dozwolone jest dalsze stosowanie następujących terapii immunosupresyjnych: wziewne kortykosteroidy, 10 mg/dobę lub mniej prednizolon lub odpowiednik, leki immunosupresyjne stosowane ogólnoustrojowo w przypadku ostrej choroby (nudności, objawy B itp.), mineralokortykosteroidy w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego czy Kortykosteroidy w leczeniu niewydolności nadnerczy) ○ Szczepionki żywe, szczepionki atenuowane, szczepionki inaktywowane, toksoidy: 4 tygodnie ○ Alemtuzumab, fludarabina, kładrybina i pentostatyna: 24 tygodnie (chyba że fludarabina była stosowana jako terapia limfodeplecyjna przed terapią komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym [CAR]) ○ Inne produkty w fazie badań: pięciokrotność okresu półtrwania leku lub 4 tygodnie, w zależności od tego, który okres jest krótszy ○ Terapia komórkami CAR-T: 30 dni
Wykluczenia	■ Nadwrażliwości na substancje pomocnicze mosunetuzumabu, w tym octan histydyny, sacharozę, polisorbata i L-metioninę w wywiadzie ■ Znane ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na terapię przeciwciałami monoklonalnymi (przeciwciała chimeryczne, przeciwciała humanizowane i przeciwciała ludzkie) lub białka fuzyjne ■ Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (obecnie lub w wywiadzie) ■ Nowotworem złośliwym w wywiadzie, który może wpłynąć na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników, z wyjątkiem nowotworów złośliwych, które były wcześniej leczone w intencję wyleczenia: wyleczony rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak <i>in situ</i> szyjki macicy lub rak przewodowy <i>in situ</i> piersi z pomyślnym rokowaniem; czerniak złośliwy w stadium I, nowotwór prostaty o niskim stopniu złośliwości we wczesnym stadium; Wszelkie inne wcześniej leczone nowotwory złośliwe, które pozostawały w remisji bez leczenia przez co najmniej 2 lata przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu ■ Utrzymujące się zdarzenia niepożądane związane z wcześniejszym leczeniem w ≥ 2 stopniu nasilenia zgodnie z kryteriami NCI CTCAE wersja 4.03 (dopuszczono pacjentów z łysieniem i zmniejszeniem liczby limfocytów) ■ Wystąpienie w wywiadzie następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z wcześniejszym leczeniem immunoterapią: zdarzenia ≥ 3 stopnia zgodnie z NCI CTCAE wersja 4.03 (z wyłączeniem endokrynopatii możliwych do leczenia hormonalną terapią zastępczą) i stopnia 1-2 zgodnie z NCI CTCAE wersja 4.03, które nie ustąpiły po przerwaniu immunoterapii ■ Aktywne zakażenia wymagające leczenia systemowego lekami przeciwdrobnoustrojowymi, przeciwgrzybiczymi, przeciwwirusowymi itp. lub występowanie tych chorób w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania (dopuszczono pacjentów z powierzchownymi zakażeniami grzybiczymi; załecano potwierdzenie zakażenia za pomocą testu PCR lub testu antygenowego na obecność SARS-CoV-2) ■ Obecność lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, z wyjątkiem: pacjentów z historią choroby autoimmunologicznej lub dobrze kontrolowaną chorobą autoimmunologiczną, z co najmniej 12-miesięcznym okresem od ostatniej terapii immunosupresyjnej, którzy mogą kwalifikować się do badania, jeśli badacz uzna to za bezpieczne; niedoczynności tarczycy w wywiadzie kontrolowanej stałymi dawkami hormonalnej terapii zastępczej; immunologicznej plamicy małopłytkowej lub autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej związanej z chorobą oraz wysypki skórnej obejmującej $\leq 10\%$ powierzchni ciała (pozostającej w zmianach skórnych, takich jak egzema, łuszczyca, przewlekły niepokrwiany liszaj, bielactwo itp.), kontrolowanej miejscowym steroidem o niskiej mocy, bez ostrego zaostrzenia w ciągu 12 miesięcy od włączenia do badania i bez konieczności sto-

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	sowania psoralenu, naświetlania światłem ultrafioletowym A, metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub steroidów o wysokiej mocy ▪ Aktualna, czynna gruźlica ▪ Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego lub przeszczep narządu ▪ Dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi niedoboru odporności ludzkiej ▪ Dodatnie wyniki testów na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBs), przeciwciał HBs lub przeciwciał HBc przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (pacjenci z dodatnimi przeciwciałami HBs, które są ewidentnie spowodowane szczepieniem, lub pacjenci z dodatnimi przeciwciałami HBs i/lub przeciwciałami HBc i niewykrywalnym DNA wirusa zapalenia wątroby typu B kwalifikują się do badania) ▪ Dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV); pacjenci z dodatnim wynikiem przeciwciał HCV i ujemnym wynikiem HCV-RNA mogą zostać włączeni do badania ▪ Dowiedzione lub podejrzewane przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina-Barr ▪ Potwierdzone rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii ▪ Wcześniejsze występowanie lub obecność limfohistiocytozy hemofagocytarnej lub zespołu aktywacji makrofagów w wywiadzie ▪ Obecność istotnej, niekontrolowanej choroby płuc, która może utrudniać interpretację wyników badania, takiej jak aktualna lub przebyta obturacyjna choroba płuc lub choroba płuc wymagająca leczenia, taka jak objawowy skurcz oskrzeli ▪ Aktualne choroby serca, zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa klasy III lub wyższej według New York Heart Association, lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ Aktualna lub przebyta choroba ośrodkowego układu nerwowego (np. udar mózgu, padaczka, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, choroba neurodegeneracyjna); do badania mogli zostać włączeni decyzją badacza pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie, którzy nie doświadczyli udaru ani przemijającego ataku niedokrwiennego w ciągu ostatnich 2 lat i bez reszkowego deficytu neurologicznego oraz chorzy z padaczką w wywiadzie, którzy nie mieli napadów w ciągu ostatniego roku i nie byli leczeni lekami przeciwpadaczkowymi ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią (z wyjątkiem kobiet karmiących piersią, które wyraziły zgodę na zaprzestanie karmienia od początku interwencji badawczej do 90 dni po podaniu mosunetuzumabu lub ostatniej dawki tocilizumabu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy) ▪ Kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego (kobiety, które nie osiągnęły statusu pomenopauzalnego [brak miesiączki przez ≥ 12 miesięcy bez zidentyfikowanej alternatywnej przyczyny] i które nie przeszły ooforektomii i/lub histerektomii, będą uznawane za kobiety w wieku rozrodczym i zostaną poddane testom ciążowym; kobiety, u których wystąpił brak miesiączki w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, ale które nadal mogą być w ciąży, ponieważ brak miesiączki został wywołany chemicznie lub z innych istotnych przyczyn, muszą również wykonać test ciążowy; jeśli wynik testu ciążowego jest ujemny, ciąża jest uznawana za możliwą na podstawie wywiadu przeprowadzonego przez badacza) ▪ Kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą powstrzymać się od stosunków heteroseksualnych lub stosować odpowiednich metod antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzeń $<1\%$ rocznie lub chcą być dawcami komórek jajowych przez cały okres badania i przez 90 dni po ostatniej dawce mosunetuzumabu lub tocilizumabu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy ▪ Mężczyźni, którzy nie chcą powstrzymać się od stosunków heteroseksualnych lub stosować odpowiednich metod antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzeń $<1\%$ rocznie lub chcą być dawcami nasienia w trakcie badania i przez 60 dni po ostatniej dawce mosunetuzumabu lub 90 dni po ostatniej dawce tocilizumabu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy ▪ Wcześniejsze leczenie bispecyficznym przeciwciałem anti-CD20 skierowanym zarówno przeciwko CD20, jak i CD3

Kryterium	Kryteria włączenia/wykluczenia
	Każdy pacjent uznany przez badacza za niekwalifikującego się do udziału w badaniu z jakiegokolwiek innego powodu

Mediana okresu obserwacji w kohorcie FLMOON-3 badania JO40295 wyniosła 6,4 miesiąca (zakres: 5,7-8,5) dla daty odcięcia danych w dniu 4 marca 2024 r. Mediana wieku analizowanych pacjentów wyniosła 72,0 lata (zakres: 43-83). Wśród nich 2 linie wcześniejszego leczenia otrzymało 3/5 (60%) chorych. Mediana czasu leczenia MOS SC wyniosła 4,9 miesiąca (zakres: 4,9-7,2), a mediana cykli leczenia 8,0 (zakres: 8-8). Mediana intensywności dawki wyniosła z kolei 98,7% (zakres: 67,6-100%). Szczegółową charakterystykę 5 chorych z kohorty FLMOON-3 podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 26. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne pacjentów uwzględnionych w kohorcie FLMOON-3 w badaniu JO40295.

Charakterystyka	MOS SC, N = 5
Mediana wieku (zakres) [lata]	72,0 (43-83)
Mężczyźni (%)	1 (20,0%)
Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	24,4 (19,8-27,7)
Mediana linii wcześniejszego leczenia (zakres)	2 (2-4)
Oporność na wcześniejszą terapię anty-CD20 (%)	2 (40,0%)
Podwójna oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 i leki alkilujące (%)	2 (40,0%)
Masa guza > 6 cm (%)	3 (60,0%)
Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I linii (POD24) (%)	1 (20,0%)
Stopień sprawności wg ECOG (%)	
0	5 (100,0%)
1	0 (0%)
2	0 (0%)
Stadium Ann Arbor (%)	
I	0 (0%)
II	1 (20,0%)
III	2 (40,0%)
IV	2 (40,0%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia	
1	0 (0%)
2	3 (60,0%)
3	1 (20,0%)
4	1 (20,0%)

Charakterystyka	MOS SC, N = 5
Punktacja FLIPI (%)	
1	1 (20,0%)
2	1 (20,0%)
3	2 (40,0%)
4	1 (20,0%)

W ramach oceny skuteczności wykazano, że całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało wszystkich 5 pacjentów z kohorty FLMOON-3, a mediana czasu do pierwszej CR wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 2,6-2,8). Nie osiągnięto mediany DOCR, ani PFS, jak również OS. 3-miesięczne DOCR, PFS i OS wyniosło 100%. Wyniki były podobne w ocenie wykonanej przez niezależną komisję i badaczy. Szczegółowe rezultaty zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 27. Ocena skuteczności w kohorcie FLMOON-3 w badaniu JO40295.

Oceniany parametr	MOS SC, N = 5	
	Ocena IRF	Ocena badaczy
ORR, n (%), 95% CI	5 (100%), 47,8%; 100%	5 (100%), 47,8%; 100%
CR, n (%), 95% CI	5 (100%), 47,8%; 100%	5 (100%), 47,8%; 100%
PR, n (%), 95% CI	0 (0%), 0,0%; 52,2%	0 (0%), 0,0%; 52,2%
Mediana DOR (95% CI) [miesiące]	no. (no.; no.)	no. (no.; no.)
Mediana DOCR (95% CI) [miesiące]	no. (no.; no.)	no. (no.; no.)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	no. (no.; no.)	no. (no.; no.)
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	no. (no.; no.)	-

W analizie bezpieczeństwa wskazano, że jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u wszystkich analizowanych pacjentów z kohorty FLMOON-3. Najczęstszym z nich (100%) były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które charakteryzowały się 1. stopniem nasilenia. Nie stwierdzono żadnych AEs prowadzących do zakończenia leczenia MOS SC, ale u jednego pacjenta (20%) odnotowano zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do modyfikacji/przerwania prowadzonej terapii. Ciężkie (*serious*) AEs zaobserwowano u jednego pacjenta (wirusowe zapalenie płuc), podobnie jak u 1 pacjenta odnotowano AE 3. stopnia nasilenia (wirusowe zapalenie płuc). Nie wystąpiły żadne AEs w 4., jak i w 5. stopniu nasilenia. Poza wirusowym zapaleniem płuc u pojedynczych pacjentów stwierdzono także trombocytopenię, zakażenie koronawirusem, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, a u dwóch pacjentów bezsenność. Nie odnotowano żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanym z komórkami układu od-

pornościowego. U jednego pacjenta (20,0%) wystąpiło zdarzenie CRS o 1. stopnia nasileniu, które wystąpiło między 8. a 14. dniem cyklu 1 – pacjent ten nie wymagał leczenia, a mediana czasu zdarzenia wynosiła 1,0 dzień (zakres: 1-1). Ocena bezpieczeństwa została podsumowana w następującej tabeli.

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa w kohorcie FLMOON-3 w badaniu JO40295.

Rodzaj AE	MOS SC, N = 5
Jakiegokolwiek	5 (100,0%)
3/4. stopień nasilenia	1 (20,0%)
5. stopień nasilenia	0 (0%)
Prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0%)
Prowadzące do modyfikacji/przerwania leczenia	1 (20,0%)
Ciężkie (<i>serious</i>)	1 (20,0%)
Prowadzące do zakończenia leczenia	0 (0%)
Prowadzące do modyfikacji/przerwania leczenia	1 (20,0%)
Związane z prowadzoną terapią	1 (20,0%)

W ocenie farmakokinetycznej wykazano, że w cyklach 1-2 średnie C_{max} wynosiło 8,64 (SD: 2,30) $\mu\text{g/ml}$, a mediana T_{max} 18,5 dnia po pierwszej dawce. W cyklu 4 średnie C_{max} wyniosło 9,60 (SD: 2,31) $\mu\text{g/ml}$, a mediana T_{max} 6,9 dnia po podaniu dawki. Średnie minimalne stężenie w surowicy w dniu 1. cyklu 3 i cyklu 4 wynosiły odpowiednio 5,86 (SD: 0,334) $\mu\text{g/ml}$ i 5,60 (SD: 1,62) $\mu\text{g/ml}$.

We wnioskach badacze zaznaczyli, że mosunetuzumab SC stosowany w monoterapii wśród japońskich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym charakteryzuje się dobrą skutecznością przy kontrolowanym profilu bezpieczeństwa.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lunsumio (5 mg i 45 mg roztwór do wstrzykiwań) z dnia 18 listopada 2025 roku (*ChPL Lunsumio 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały zidentyfikowane na podstawie wyników kluczowego badania klinicznego GO29781 u pacjentów leczonych zalecaną dawką dożylną (n=218) i zalecaną dawką podskórną (n=139). U pacjentów występował chłoniak grudkowy (51,8%), chłoniak rozlany z dużych komórek B (26,9%), transformacja chłoniaka grudkowego (9,8%), chłoniak z komórek płaszczka (7,3%), transformacja Richtera (3,9%) oraz inne zmiany histologiczne (0,3%).

Mediana liczby otrzymanych cykli podskórnego podania produktu leczniczego Lunsumio wynosiła 8 (zakres: 1-17), 47,5% pacjentów otrzymało 8 cykli, a 16,6% pacjentów otrzymało więcej niż 8 cykli, ale nie więcej niż 17 cykli.

Dane dotyczące pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, którzy otrzymali zalecaną dawkę dożylną (n=218) oraz podskórną (n=139), zostały podane zbiorczo (n=357). W tej zbiorczej populacji ocenianej pod kątem bezpieczeństwa najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: zespół uwalniania cytokin, neutropenia, wysypka i zakażenie górnych dróg oddechowych oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych mosunetuzumabem podawanym podskórnym. Najczęściej obserwowane ciężkie działania niepożądane ($\geq 2\%$) obejmowały: zespół uwalniania cytokin (CRS) (17% według klasyfikacji ASTCT), gorączkę (3%), posocznicę (3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3%) i zapalenie płuc (5%). U 5,8% (21/357) pacjentów trwale zakończono leczenie produktem leczniczym Lunsumio ze względu na ciężkie działanie niepożądane. U pacjentów, którzy otrzymali zalecaną dawkę podskórną (n=139), działania niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia u więcej niż jednego pacjenta, obejmowały: COVID-19 – 1,4% (2/139) i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 – 3,6% (5/139).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawiane w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 29. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio (ChPL Lunsumio 2025).

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie stopnie ¹⁹	Zdarzenia w stopniu 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych ¹	Bardzo często	Często
Zakażenie dróg moczowych ²	Często	Często
Zapalenie płuc ³	Często	Często
Zapalenie dolnych dróg oddechowych ⁴	Często	Niezbyt często
Posocznica ⁵	Często	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Zaostrzenie objawów nowotworu ⁶	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia ⁷	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość	Bardzo często	Często
Trombocytopenia ⁸	Bardzo często	Często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin ⁹	Bardzo często	Często
Limfohistiocytoza hemofagocytarna ^{10, 17}	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipofosfatemia ¹¹	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia ¹²	Bardzo często	Często
Hipomagnezemia ¹³	Często	Bardzo rzadko
Zespół rozpadu guza	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy ¹⁴	Bardzo często	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie stopnie ¹⁹	Zdarzenia w stopniu 3-4
Zawroty głowy ¹⁵	Często	Niezbyt często
Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ^{16/17}	Często	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ¹⁸	Bardzo często	Często
Świąd	Bardzo często	Bardzo rzadko
Suchość skóry	Bardzo często	Bardzo rzadko
Łuszczenie się skóry	Często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Dreszcze	Bardzo często	Niezbyt często
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często

1 Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje: zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, zapalenie zatok, zakażenie rinowirusem, bakteryjne zapalenie zatok, wirusowe zapalenie zatok, zakażenie dróg oddechowych, COVID-19 oraz zakażenie wirusowe dróg oddechowych;

2 Zakażenie układu moczowego (ZUM) obejmuje: zakażenie układu moczowego, zakażenie układu moczowego wywołane przez *Escherichia coli* oraz ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek;

3 Zapalenie płuc obejmuje: zapalenie płuc i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19;

4 Zakażenie dolnych dróg oddechowych obejmuje: zakażenie dolnych dróg oddechowych i zapalenie oskrzeli;

5 Posocznica obejmuje: posocznice, wstrząs septyczny, bakteriemie, posocznice wywołaną przez grzyby z rodzaju *Candida*;

6 Zaostrzenie objawów nowotworu obejmuje zaostrzenie objawów nowotworu, wysięk opłucnowy, zapalenie guza i ból w boku;

7 Neutropenia obejmuje: neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii;

8 Małopłytkowość obejmuje: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi;

9 Według Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych;

10 Limfocytopenia z hemofagocytarą (HLH) obejmuje HLH;

11 Hipofosfatemia obejmuje: hipofosfatemie i zmniejszenie stężenia fosforu we krwi;

12 Hipokaliemia obejmuje: hipokaliemię i zmniejszenie stężenia potasu we krwi;

13 Hipomagnezemia obejmuje: hipomagnezemię i zmniejszenie stężenia magnezu we krwi;

14 Ból głowy obejmuje: ból głowy, migrenę i uczucie dyskomfortu w głowie;

15 Zawroty głowy obejmują: zawroty głowy oraz zawroty głowy pochodzenia błędnikowego;

16 Zgodnie z pojęciem medycznym ICANS przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych, z uwzględnieniem stanu splątania, ICANS, letargu, encefalopatii, obniżonego poziomu świadomości i zaburzeń pamięci;

17 Częstość występowania obliczona na podstawie dodatkowych badań klinicznych;

18 Wysypka obejmuje: wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę złuszczającą, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę krostkową, rumień, rumień dłoniowy, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową oraz wysypkę odropodobną;

19 Działania niepożądane stopnia 5. wystąpiły wyłącznie w przypadku następujących terminów działań niepożądanych: HLH, zapalenie płuc, posocznica oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym COVID-19) po podaniu mosunetuzumabu we wstrzyknięciu podskórnym (po 1 przypadku), oraz zapalenie płuc i posocznica po podaniu mosunetuzumabu w infuzji dożylniej (po 1 przypadku).

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

CRS (według klasyfikacji ASTCT) dowolnego stopnia wystąpił u 26% (36/139) pacjentów, przy czym CRS stopnia 2. wystąpił u 7,2%, a CRS stopnia 3. u 1,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio podawanym we wstrzyknięciu podskórnym.

CRS dowolnego stopnia wystąpił u 15,8% pacjentów po podaniu dawki w dniu 1. cyklu 1; 11,7% pacjentów po podaniu dawki w dniu 8. cyklu 1; 2,2% pacjentów po podaniu dawki w dniu 15. cyklu 1 oraz u 0,8% pacjentów po cyklu 2, a w cyklu 3 i kolejnych nie odnotowano żadnych przypadków (0%). Mediana czasu do wystąpienia CRS od rozpoczęcia podawania produktu leczniczego w dniu 1. cyklu 1 wyniosła 17,62 godziny (zakres: 7,2-33,4 godziny), w dniu 8. cyklu 1 – 51,5 godziny (zakres: 30,3-112,5 godziny), w dniu 15. cyklu 1 – 46,7 godziny (zakres: 23,2-61,5 godziny), a w dniu 1. cyklu 2 – 34,85 godziny (zakres: 34,8-34,8 godziny). Objawy CRS ustąpiły u wszystkich pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wynosiła 2 dni (zakres 1-15 dni).

Spośród 36 pacjentów, u których wystąpił CRS, najczęściej występujące objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały: gorączkę (97,2%), niedociśnienie (22%), niedotlenienie (19,4%), dreszcze (13,9%), ból głowy (11,1%) i tachykardię (11,1%).

W leczeniu zdarzeń CRS tocilizumab i (lub) kortykosteroidy zastosowano u 12% pacjentów: 5,7% otrzymywało tocilizumab w monoterapii, 4,3% – kortykosteroidy w monoterapii, a 1,4% – zarówno tocilizumab, jak i kortykosteroidy. Pacjenci z CRS stopnia 3. otrzymywali tocilizumab, kortykosteroidy, leki wywołujące skurcz naczyń krwionośnych i (lub) tlenoterapię.

Hospitalizacje z powodu CRS wystąpiły u 11,5% pacjentów, a mediana czasu trwania hospitalizacji z powodu ciężkich zdarzeń CRS wynosiła 4,0 dni (zakres 1-34 dni).

Neutropenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio w infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu podskórnym neutropenia dowolnego stopnia wystąpiła u 26,1% (93/357) pacjentów, w tym u 22,7% wystąpiły zdarzenia stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów neutropenii lub zmniejszenia liczby neutrofilów wynosiła 50 dni (zakres: 1-280 dni), z medianą czasu trwania wynoszącą 8 dni (zakres: 1-487 dni). Spośród 93 pacjentów, u których wystąpiła neutropenia lub zmniejszenie liczby neu-

trofili, 68% (63/93) zostało poddanych leczeniu czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Ciężkie zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio w infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu podskórnym ciężkie zakażenia dowolnego stopnia wystąpiły u 17% (60/357) pacjentów. U pięciu pacjentów (1,4%) wystąpiły ciężkie zakażenia, jednocześnie z neutropenią stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia wyniosła 92 dni (zakres: 1-408 dni), a mediana czasu trwania wyniosła 15,5 dnia (zakres: 2-174 dni). Zdarzenia stopnia 5. wystąpiły u 2,5% (9/357) pacjentów. Zaliczono do nich: zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, COVID-19, zapalenie płuc, wstrząs septyczny i posocznice.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

W szerokiej populacji pacjentów włączonych do badań klinicznych zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) wystąpił u 2,1% (20/949) pacjentów, u 19 pacjentów wystąpiły objawy stopnia 1-2, a u 1 pacjenta wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Większość przypadków wystąpiła w czasie pierwszego cyklu leczenia. Większość przypadków ustąpiła. Mediana czasu do wystąpienia objawów od pierwszej dawki wyniosła 17 dni (zakres: 1-48 dni). Mediana czasu trwania wyniosła 3 dni (zakres: 1-20 dni). W referencyjnej populacji badania nie wykonywano systematycznie punktacji encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE).

Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. *tumour flare*)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio w infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu podskórnym zaostrzenie objawów nowotworu (w tym wysięk opłucnowy i zapalenie guza) wystąpiło u 3,1% (11/357) pacjentów, w tym u 1,4% pacjentów miało ono nasilenie stopnia 2., a u 1,4% – stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 13 dni (zakres 2-84 dni), a mediana czasu trwania wynosiła 36 dni (zakres 15-105 dni).

Zespół rozpadu guza (TLS)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio w infuzji dożylniej lub we wstrzyknięciu podskórnym TLS wystąpił u 0,6% (2/357) pacjentów, jednocześnie z CRS. U jednego pacjenta z chłoniakiem

grudkowym w fazie białaczkowej wystąpił zespół rozpadu guza (TLS) stopnia 4. Początek objawów TLS występował w dniach 2. i 24., natomiast objawy ustępowały odpowiednio w ciągu 3 i 6 dni.

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

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2026, URPL 2026a).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 2/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Lunsumio były: zespół uwalniania cytokin, neutropenia, wysypka i zakażenia górnych dróg oddechowych. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane obserwowane podczas terapii to najczęściej zespół uwalniania cytokin, gorączka, posocznica, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc (EMA 2026). W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat dostępnych na stronie EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu Lunsumio, a jedynie informacje na temat dopuszczenia do obrotu tego preparatu w 2022 r. i zaaprobowania nowej, podskórnej formy jego podania w 2025 r.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) działania niepożądane: reakcje w miejscu iniekcji, zmęczenie, wysypka, zespół uwalniania cytokin, zakażenie COVID-19, ból mięśniowo-szkieletowy i biegunka. Z kolei najczęściej raportowanymi ($\geq 15\%$) nieprawidłowościami laboratoryjnymi stopnia 3-4 były: zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszona liczba neutrofili i zwiększone stężenie kwasu

moczowego. W dokumencie wyróżniono zespół uwalniania cytokin jako potencjalne zdarzenie niepożądane wymagające szczególnej uwagi (tzw. „boxed warning”) (FDA 2026).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 348 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem mosunetuzumabu (produkt Lunsumio) (stan na 22 marca 2026 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu immunologicznego (n = 140; 40,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 108; 31,0%), zakażenia i zarażenia (n = 88; 25,3%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (n = 55; 15,8%) oraz zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego (n = 48; 13,8%) (*EudraVigilance* 2026).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem (tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 1047 działaniach niepożądanych u 591 chorych stosujących produkt Lunsumio (mosunetuzumab) (stan na 22 marca 2026 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 170; 16,2% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu immunologicznego (n = 165; 15,8% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 128; 12,2% wszystkich zdarzeń), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 76; 7,3% wszystkich zdarzeń) oraz zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego (n = 70; 6,7% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess* 2026).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 24 marca 2026 r.) odnotowano łącznie 634 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 516 (81,4%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 102 (16,1%) zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Lunsumio (mosunetuzumab), należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 264; 41,6%), zakażenia i zarażenia (n = 183; 28,9%), zaburzenia układu immunologicznego (n = 159; 25,1%), zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego (n = 106; 16,7%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 95; 15,0%) (*FAERS* 2026).

Data ostatniego dostępu: 24 marca 2026 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających mosunetuzumab, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (mosunetuzumab OR lunsumio) AND (SC OR subcutaneously OR subcutaneous). Poszukiwano badań klinicznych oceniających mosunetuzumab stosowany w monoterapii w podaniu podskórnym, u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, po niepowodzeniu przynajmniej 2 terapii systemowych (choroba nawrotowa lub oporna na leczenie). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 24 marca 2026 r. i otrzymano 30 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 2 wyniki w bazie clinicaltrialsregister.eu.

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

Ostatecznie uwzględniono 1 badania w toku spełniające przedstawione powyżej kryteria. Zaznaczyć należy, że odnalezione i włączone w niniejszej analizie publikacje *Bartlett 2026* i *Budde 2022* oraz doniesienia *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025* przedstawiała wyniki części badania NCT02500407 (wymienionego w tabeli poniżej), w którym oceniono m.in. podskórnie podawany mosunetuzumab w populacji pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym.

Tabela 30. Badania w toku oceniające mosunetuzumab.

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

Lunsumio
(mosunetuzumab)

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

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

Lunsumio
(mosunetuzumab)

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

10 Wyniki

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia. Odnaleziono jedno badanie kliniczne w ramach którego przeprowadzono porównanie mosunetuzumabu w monoterapii w formie do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych w docelowej populacji – *GO29781*. Dodatkowo opisano także próbę *JO40295*, w której odnaleziono informacje na temat kohorty 5 japońskich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy byli leczeni MOS SC.

Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych – badanie *GO29781*

Badanie *GO29781* jest wieloośrodkową (49 ośrodków w 7 krajach), otwartą próbą kliniczną fazy I/II, sponsorowaną przez firmę Roche/Genentech (NCT02500407). Badanie prowadzono w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. W ramach części badania fazy II dotyczącej ekspansji dawki przeprowadzono porównanie formy podskórnej mosunetuzumabu (N = 94) z dożylną (N = 90). Leki podawano w 21-dniowych cyklach – pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Czas wstrzyknięcia podskórnego MOS (0,5-1 ml objętości) wynosił 30-120 sekund, natomiast czas wlewu dożylnego MOS wynosił 4h ± 15 min w cyklu 1 i 2h ± 15 min w każdym kolejnym. Odnaleziono publikację pełnotekstową *Bartlett 2026*, w której zaprezentowano informacje na temat podskórnego podawania mosunetuzumabu (MOS SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w ramach tej próby oraz ich zestawienie z kohortą pacjentów, którzy otrzymywali mosunetuzumab podawany w postaci infuzji dożylnych (MOS IV). Do analizy włączono też cztery doniesienia konferencyjne (w przypadku trzech z nich były również dostępne postery konferencyjne): *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*. Dodatkowo w publikacji głównej oraz w jednym z abstraktów w piśmiennictwie wymieniono publikację *Budde 2022*, która przedstawiała ogólne informacje o metodyce badania *GO29781* i z tego względu także została uwzględniona w niniejszym opisie.

Mediana wieku pacjentów w kohorcie MOS SC wyniosła 65 lat, nieco mniejsza była w kohorcie MOS IV. W populacji ogółem większość analizowanych pacjentów stanowili mężczyźni (około 59%), rasy białej (około 84%), stopniem sprawności 0 wg ECOG (około 63%), ze stadium Ann Arbor III lub IV (około 82%) i medianą wcześniejszych linii leczenia wynoszącą 3. Wśród pacjentów wszyscy chorzy stosowali terapię

anty-CD20, jak i leki alkilujące. Oporność na jakiekolwiek wcześniejsze leczenie anty-CD20 występowała u 66,0% pacjentów z kohorty MOS SC i 78,9% chorych z kohorty MOS IV, natomiast podwójna oporność na wcześniejsze leczenie anty-CD20 i leki alkilujące odpowiednio u 46,8% i 53,3% chorych. Progresję choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I linii stwierdzono u około połowy pacjentów z obu analizowanych kohort.

W doniesieniu konferencyjnym *Bartlett 2024* podano, że pacjenci leczeni mosunetuzumabem podawanym podskórnie byli włączani do próby *GO29781* podczas trwania pandemii COVID-19, natomiast pacjenci, którzy byli leczeni mosunetuzumabem podawanym dożylnie, w większości zostali włączeni do badania *GO29781* przed pandemią. Z tego powodu zaplanowano analizę wrażliwości, w której wykluczono przed oceną nowotworu chorych zmarłych lub przerywających leczenie z powodu COVID-19 ($N = 1$).

W momencie daty odcięcia danych przypadającej na 24.07.2024 r. (publikacja *Bartlett 2026* i doniesienia konferencyjne *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*) mediana czasu trwania badania wyniosła 26,1 miesiąca (zakres: 1-40). Z kolei dla daty odcięcia danych 1.05.2025 r. wyniosła ona 35,5 miesiąca (zakres: 1-48) (doniesienie konferencyjne *Assouline 2025*). Informacje umożliwiające zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa MOS SC i MOS IV przedstawiono z datą odcięcia danych 3.01.2022 r. w drugiej z kohort, co zapewniło podobny okres obserwacji do kohorty mosunetuzumabu podawanego podskórnie.

Głównym punktem końcowym badania *GO29781* w zakresie zestawienia MOS SC z MOS IV było wykazanie niegorszej farmakokinetyki (PKNI, z ang. *pharmacokinetic non-inferiority*) mosunetuzumabu do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi całkowitej i ocenę przeżycia bez progresji choroby (wszystkie te punkty w ocenie niezależnej komisji) oraz ocenę innych rodzajów odpowiedzi na leczenie, analizę przeżycia całkowitego i ocenę bezpieczeństwa. W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 1.05.2025 r.) analizy były przeprowadzane przez badaczy.

Farmakokinetyka

W badaniu *GO29781* potwierdzenie niegorszej farmakokinetyki oparto na wspólnych głównych punktach końcowych, zdefiniowanych jako dolną granicę 90% CI dla stosunku średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric mean ratio*) dla obserwowanego stężenia minimalnego (przed podaniem kolejnej

dawki leku) w cyklu 3 w surowicy ($C_{\text{trough}(C3)}$) oraz dla skumulowanego pola pod krzywą w okresie 0-84 dni (AUC_{0-84}) powyżej wartości 0,8.

Analiza objęła 68/94 pacjentów z kohorty MOS SC i 90/90 chorych z kohorty MOS IV. Potwierdzono spełnienie kryterium nie gorszej farmakokinetyki w zakresie wspólnych głównych punktach końcowych: C_{trough} wyniosła 1,39 (90% CI: 1,18; 1,63), a AUC_{0-84} 1,06 (90% CI: 0,92; 1,21).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Dla daty odcięcia danych 24.07.2024 r. mediana przeżycia całkowitego w żadnej z wyróżnionych dróg podania MOS nie została osiągnięta. 18-miesięczne przeżycie całkowite w obu kohortach wyniosło 88%.

Dla dłuższego okresu obserwacji w kohorcie MOS SC mediana OS także nie została osiągnięta, a 30-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 82,8%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne OS wyniosło 92,4% (95% CI: 85,2%; 99,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby. W dacie odcięcia danych 24.07.2024 r. w kohorcie MOS SC mediana PFS wyniosła 23,7 miesiąca, natomiast w kohorcie MOS IV – 17,9 miesiąca. 18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło odpowiednio 56,8% i 49,7%. Wyniki w MOS SC w podgrupach chorych wysokiego ryzyka były zbliżone do odnotowanych w populacji ogólnej.

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 1.05.2025) w kohorcie MOS SC mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 18,5 miesiąca, natomiast 30-miesięczne przeżycie bez progresji choroby 37,3%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne PFS wyniosło 55,5% (95% CI: 41,7%; 69,3%), a mediana przeżycia bez progresji choroby 35,9 miesiąca (95% CI: 25,3; no.).

Odpowiedź na leczenie. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie, jak i całkowitej odpowiedzi na leczenie między MOS SC, a MOS IV. Badacze podali, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 1,5 (zakres: 1-15) vs 2,8 (zakres: 1-21) miesiąca. Ogółem w MOS SC odsetek odpowiedzi był zbliżony w poszczególnych podgrupach wysokiego ryzyka, jak i podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych. Odsetki pacjentów z ORR i CR były

w kohorcie MOS SC zbliżone pomiędzy krótszym i dłuższym okresem obserwacji (odpowiednio 76,6% i 61,7% vs 74,5% i 62,8%).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana DOR (z ang. *duration of response*) była taka sama w obu analizowanych kohortach i wyniosła 22,8 miesiąca, natomiast mediana DOCR (z ang. *duration of complete response*) została osiągnięta jedynie w kohorcie podskórnego podania i wyniosła 34,6 miesiąca. 18-miesięczne DOCR był bliski 70%. W kohorcie MOS SC wyniki w podgrupach chorych wysokiego ryzyka były zbliżone do tych odnotowanych w populacji ogólnej.

W dłuższym okresie obserwacji w kohorcie MOS SC mediana trwania ORR wyniosła 25,1 miesiąca, a CR 33,6 miesiąca, natomiast 30-miesięczny DOR i DOCR odpowiednio 47,9% i 53,0%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR mediana DOR wyniosła 33,6 (95% CI: 22,6; no.) miesiąca, a mediana DOCR 33,6 (95% CI: 21,8; no.) miesiąca.

Czas do następnej terapii. W doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* podano, że mediana czasu do następnej terapii (TTNT) wyniosła 39,7 miesiąca (95% CI: 36; no.) w kohorcie MOS SC.

Jakość życia. Średnia wyjściowa punktacja domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosiła odpowiednio 85,4 (SD: 20,3) i 25,8 (SD: 24,0) i wskazywała na prawidłową sprawność fizyczną, przy nieznacznie podwyższonym poziomie zmęczenia. Z kolei średni początkowy wynik podskali FACT-Lym wyniósł 48,1 (SD: 9,6), co dowodziło pewnego obciążenia objawami specyficznymi dla chłoniaka. Podczas trwania analizowanego leczenia podane wyniki utrzymały swoją wartość, co potwierdziło, że leczenie MOS w formie podania podskórnego nie powoduje dodatkowego obciążenia dla chorych.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie AEs. Nie odnotowano znamiennych różnic w ocenie AEs ogółem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, SAEs w 3-5 stopniu, AEs prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia, przerwania czy modyfikacji dawki terapii MOS. Z kolei AEs 3-4 stopnia występowały istotnie rzadziej podczas terapii MOS podawanym podskórnie w porównaniu do jego podania dożylnego, RR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), p = 0,0045. Badacze zaznaczyli, że AEs w 5 stopniu nasilenia, jak i AEs prowadzących do przerwania terapii były niskie, ale liczbowo wyższe w przypadku MOS SC, co tłumaczy brakiem jednoczesnej rekrutacji pacjentów do badania w obu kohor-

tach oraz wpływem pandemii COVID-19, szczególnie w kohorcie chorych otrzymujących mosunetuzumab podawany podskórnie.

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków AE prowadzących do zgonu, ciężkich, jak i ≥ 3 stopnia nasilenia względem wcześniejszej analizy.

Poszczególne AEs. Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV odnotowano w kontekście reakcji w miejscu iniekcji oraz COVID-19, co wprost wynika ze sposobu podania mosunetuzumabu w obu kohortach, jak i faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania. Stwierdzono natomiast istotnie niższe ryzyko bólu głowy i zespołu uwalniania cytokin w jakimkolwiek stopniu nasilenia podczas leczenia MOS SC w porównaniu do terapii MOS IV, odpowiednio $RR = 0,55$ (95% CI: 0,32; 0,94), $p = 0,0292$, $NNT = 8$ (95% CI: 4; 54) i $RR = 0,67$ (95% CI: 0,46; 0,99), $NNT = 7$ (95% CI: 4; 119), $p = 0,0426$. Nie odnotowano istotnych różnic między oba analizowanymi sposobami podania MOS w zakresie najczęstszych AEs w 3-5 stopniu nasilenia.

Podano, że najczęstszym AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia w grupie MOS SC były: reakcje związane ze wstrzyknięciem (60,6%; najczęściej w stopniu 1/2 nasilenia i nie będące ciężkimi, żadne z nich nie doprowadziło do zakończenia leczenia), zmęczenie (35,1%), zespół uwalniania cytokin (29,8%) i biegunka (20,2%). W dacie odcięcia danych 1.05.2025 (doniesienie *Assouline 2025*) reakcje w miejscu wstrzyknięcia nadal pozostały najczęstszym AE (69,1%) – wszystkie w stopniu 1 lub 2 nasilenia (odpowiednio 59,6% i 9,6%). U prawie wszystkich pacjentów, poza jednym, zdarzenia te ustąpiły i żaden chory nie przerwał leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zespół uwalniania cytokin. W większości analizowanych kategorii CRS nie odnotowano różnic między wyróżnionymi sposobami podania MOS. Mediana czasu do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin od ostatniej dawki MOS SC wyniosła 2 dni (zakres: 1-8), podobnie jak czasu jego trwania 2 dni (zakres: 1-15). Podano także, że wszystkie przypadki zespołu uwalniania cytokin wystąpiły podczas pierwszego cyklu leczenia (C1D1-7: 19,1%, C1D8-14: 12,8% i C1D15-21: 2,1%). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Assouline 2025* (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków zespołu uwalniania cytokin względem wcześniejszej analizy.

Zakażenia. W krótszym okresie obserwacji odnotowano je u 54,3% chorych z kohorty MOS SC, z czego większość występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia (35,1% analizowanych pacjentów). Podobny odsetek

odnotowano także dla dłuższego okresu obserwacji (55%,3; w tym w 1 lub 2 stopniu nasilenia 36,2%, w 3 lub 4 16%, a w 5 stopniu 3,2%) (doniesienie Assouline 2025).

Większość odnotowanych zakażeń miała charakter wtórny do zakażeń wirusowych (36,2%), z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19/zapalenie płuc związane z COVID-19 u 27,0% pacjentów lub wynikała z zakażenia nieswoistym patogenem (27,7%), z zakażeniem górnych dróg oddechowych stwierdzonym u 5,3% chorych.

Ciężkie (*serious*) zakażenia wystąpiły u 17,0% chorych, a wśród nich te w stopniu 5. (3,2%) były zawsze związane z zapaleniem płuc spowodowanym COVID-19/COVID-19. Zakażenia COVID-19 odnotowane w próbie odzwierciedlają rekrutację chorych w okresie pandemii.

Ogółem 66,0% analizowanych chorych otrzymało jakąkolwiek profilaktykę przeciwdrobnoustrojową. Spośród nich 37,2% pacjentów stosowało trimetoprim/sulfametoksazol, a 45,7% chorych acyklowir/walacyklowir. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zakażenia i pierwszego ciężkiego zakażenia wyniosła odpowiednio 64 dni i 190 dni. 91% stwierdzonych zakażeń ustąpiło. Ponadto wskazano, że COVID-19 odnotowano u 19,1% pacjentów, z czego większość zdarzeń wystąpiła w 1-2 stopniu nasilenia (16,0%). Trzy zdarzenia związane z COVID-19 doprowadziły do zgonu pacjenta – 2 przypadki zapalenia płuc spowodowane COVID-19 i 1 przypadek zapalenia płuc.

Podano także, że w kohorcie MOS SC wystąpiły trzy podejrzanym (*suspected*) zdarzenia zespołu neurotoksyczności związane z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, w tym: letarg (stopień 1, 2 chorych) i zaburzenia pamięci (stopień 1, 1 pacjent). Neutropenia wystąpiła u 20 (21,3%) chorych (większość zdarzeń w stopniu 3-4 [18,0%]; stopień 1-2: 3,2%), a gorączkę neutropeniczną zgłoszono u dwóch pacjentów (w stopniu 3) – u obu z nich ustąpiła. Wszyscy 14 pacjenci z neutropenią otrzymali terapię czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Niedokrwistość stwierdzono u 12,8% chorych (stopień 1: 5,3%; stopień 2: 1,1%; stopień 3: 6,4%), a trombocytopenię u 11,7% pacjentów (stopień 1: 4,3%; stopień 2: 3,2%; stopień 3: 3,2%; stopień 4: 1,1%). W doniesieniu Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) nie zgłoszono żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. Zaznaczono również, że gorączka neutropeniczna w 3 stopniu nasilenia wystąpiła u 2 pacjentów.

Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV dotyczyły tylko wirusowych zakażeń i COVID-19, dla których RR wyniosło odpowiednio 2,39 (95% CI: 1,38; 4,14), $p = 0,0018$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11) i 5,74 (95% CI: 1,75; 18,84), $p = 0,0039$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11), co wynika pewnie z faktu, że pacjenci z kohorty mo-

sunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania.

AEs specjalnego zainteresowania. W krótszym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic dla żadnego z nich między analizowanymi kohortami – zarówno w jakimkolwiek, jak i w 3-5 stopniu nasilenia.

Mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych – badanie JO40295 w populacji japońskiej

Badanie JO40295 (publikacja Makita 2026) jest wieloośrodkową próbą kliniczną, w której odnaleziono informacje dla kohorty FLMOON-3, obejmującej 5 japońskich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. W kohorcie tej chorzy otrzymywali mosunetuzumab SC w 21-dniowych cyklach, które składały się z następującego dawkowania: 5 mg w 1. dniu cyklu 1, 45 mg w 8. i 15. dniu cyklu 1 oraz 45 mg w 1. dniu cyklu 2 i następnych. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Terapię przerywano w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności.

Mediana okresu obserwacji w kohorcie FLMOON-3 badania JO40295 wyniosła 6,4 miesiąca (zakres: 5,7-8,5) dla daty odcięcia danych w dniu 4 marca 2024 r. Mediana wieku analizowanych pacjentów wyniosła 72,0 lata (zakres: 43-83). Wśród nich 2 linie wcześniejszego leczenia otrzymało 3/5 (60%) chorych. Mediana czasu leczenia MOS SC wyniosła 4,9 miesiąca (zakres: 4,9-7,2), a mediana cykli leczenia 8,0 (zakres: 8-8). Mediana intensywności dawki wyniosła z kolei 98,7% (zakres: 67,6-100%).

Farmakokinetyka

W cyklach 1-2 średnie C_{max} wynosiło 8,64 (SD: 2,30) $\mu\text{g/ml}$, a mediana T_{max} 18,5 dnia po pierwszej dawce. W cyklu 4 średnie C_{max} wyniosło 9,60 (SD: 2,31) $\mu\text{g/ml}$, a mediana T_{max} 6,9 dnia po podaniu dawki. Średnie minimalne stężenie w surowicy w dniu 1. cyklu 3 i cyklu 4 wynosiły odpowiednio 5,86 (SD: 0,334) $\mu\text{g/ml}$ i 5,60 (SD: 1,62) $\mu\text{g/ml}$.

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało wszystkich 5 pacjentów z kohorty FLMOON-3, a mediana czasu do pierwszej CR wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 2,6-2,8). Nie osiągnięto mediany DOCR, ani PFS, jak również OS. 3-miesięczne DOCR, PFS i OS wyniosło 100%. Wyniki były podobne w ocenie wykonanej przez niezależną komisję i badaczy.

Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u wszystkich analizowanych pacjentów. Najczęstszym z nich (100%) były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które charakteryzowały się 1. stopniem nasilenia. Nie stwierdzono żadnych AEs prowadzących do zakończenia leczenia MOS SC, ale u jednego pacjenta (20%) odnotowano zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do modyfikacji/przerwania prowadzonej terapii. Ciężkie (*serious*) AEs zaobserwowano u jednego pacjenta (wirusowe zapalenie płuc), podobnie jak u 1 pacjenta odnotowano AE 3. stopnia nasilenia (wirusowe zapalenie płuc). Nie wystąpiły żadne AEs w 4., jak i w 5. stopniu nasilenia. Poza wirusowym zapaleniem płuc u pojedynczych pacjentów stwierdzono także trombocytopenię, zakażenie koronawirusem, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, a u dwóch pacjentów bezsenność. Nie odnotowano żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanym z komórkami układu odpornościowego. U jednego pacjenta (20,0%) wystąpiło zdarzenie CRS o 1. stopnia nasileniu, które wystąpiło między 8. a 14. dniem cyklu 1 – pacjent ten nie wymagał leczenia, a mediana czasu zdarzenia wynosiła 1,0 dzień (zakres: 1-1).

11 Dyskusja

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, FL, z ang. *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, z ang. *non-Hodgkin lymphoma*) rozpoznawanym w Europie (PTOK 2020). Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2022 r. w Polsce na FL zachorowało 599 osób, przy czym szacuje się, że kobiety chorują 1,54 razy częściej od mężczyzn. W tym samym roku z powodu FL zmarło w Polsce 125 osób (KRN 2025).

W obrazie klinicznym analizowanego schorzenia najczęściej obserwuje się uogólnione, bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatię) oraz powiększenie śledziony, przy czym zajęte węzły mogą okresowo samoistnie się powiększać i zmniejszać. Często dochodzi do zajęcia szpiku kostnego (u około 60-70% pacjentów), natomiast obecność komórek chłoniaka we krwi obwodowej jest rzadka i stwierdzana głównie w badaniu mikroskopowym rozmazu krwi. Nacieki pozawęzłowe występują znacznie rzadziej i mogą lokalizować się m.in. w przewodzie pokarmowym, skórze, tkankach miękkich, sutkach oraz przydatkach oka. Postać zlokalizowaną choroby (I-II stopień) rozpoznaje się u mniej niż 25% chorych (PTOK 2020, Warzocha 2025). Przebieg kliniczny choroby jest heterogeny (PTOK 2020). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia (AOTMiT 5/2022). Grupą chorych o szczególnie złym rokowaniu są pacjenci po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia. Zwykle pacjenci ci otrzymywali już schematy zawierające przeciwciało anty-CD20 i chemioimmunoterapię, a nawet immunoterapię krzyżową, a PFS i OS skracają się z każdym kolejnym nawrotem i linią terapii (Alperovich 2016, Rivas-Delgado 2019, Batlevi 2020). W odniesieniu do chorych na FL w badaniach wykazano, że jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) w domenach dotyczących funkcjonowania fizycznego, zawodowego i społecznego pogarsza się wraz ze wzrostem liczby linii terapii, a wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L były niższe u pacjentów będących w trakcie aktywnego leczenia w porównaniu z okresem remisji (Shah 2023).

Z badań rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonych w ośmiu amerykańskich ośrodkach akademickich wynika, że u pacjentów z opornym/nawrotowym FL po ≥ 2 wcześniejszych terapiach systemowych (w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący, przy czym 94% miało dokładnie dwie wcześniejsze linie) mediana PFS wynosiła około 1,4 roku (Casulo 2022). Dlatego tak ważne jest udostępnienie terapii,

które nie tylko minimalizują skutki uboczne, ale przede wszystkim wydłużają czas przeżycia, szczególnie w grupach, gdzie stwierdza się niekorzystane czynniki prognostyczne jak np. POD24 lub choroba masywna. Najbardziej pożądane są terapie, które uwzględniają nie tylko aspekty fizyczne choroby, ale także kwestie psychiczne i emocjonalne, przy czym bardzo istotne jest uwzględnienie ich indywidualnych priorytetów, możliwości pracy i utrzymania aktywności fizycznej. Znaczącym problemem dla chorych jest wysiłek i koszty związane z leczeniem, w tym częste wizyty szpitalne, podróże do ośrodków oraz czas podawania terapii. Pacjenci wskazują, że nadmierne obciążenie logistyczne i finansowe obniża ich jakość życia. Istotne jest więc planowanie leczenia w sposób ograniczający te trudności, przy zachowaniu skuteczności terapii (Tsang 2024). Formy podskórne (SC) leków onkologicznych mogą oferować mniej czasochłonną i bardziej wygodną alternatywę w porównaniu z podawaniem dożylnym (IV), co dodatkowo zmniejsza obciążenie leczeniem. Czas wstrzyknięcia podskórnego MOS (0,5-1 ml objętości) wynosił 30-120 sekund, natomiast czas wlewu dożylnego MOS wynosił 4h ± 15 min w cyklu 1 i 2h ± 15 min w każdym kolejnym. Forma podskórna może być też potencjalnie bardziej bezpieczna.

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Lunsumio (substancja czynna: mosunetuzumab), stosowanego w monoterapii w postaci wstrzyknięć podskórnych w leczeniu pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniej stosowanych linii leczenia, w porównaniu do infuzji dożylnych. Mosunetuzumab jest nowoczesnym lekiem biologicznym – bispecyficznym przeciwciałem jednocześnie wiążącym się z antygenem CD20 na docelowych komórkach B i CD3 na cytotoksycznych komórkach T, prowadząc do aktywacji komórek T i ukierunkowanej śmierci komórek B (ChPL Lunsumio 2025). Lek ten jest zarejestrowany w Unii Europejskiej jako lek sierocy, decyzją z 12 listopada 2021 roku (EMA 2021). Obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych jest produkt leczniczy Lunsumio podawany dożylnie.

W celu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania mosunetuzumabu w docelowej populacji chorych i podskórnej formie podania, przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych, a także przejrano aktualnie prowadzone badania kliniczne nad wspomnianym lekiem oraz doniesienia z konferencji towarzystw naukowych zajmujących się badaniem nowotworów, w tym chłoniaków.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie bez randomizacji GO29781. Jest to większy projekt o numerze NCT02500407, w którym oceniono także stosowanie dożylnie lub podskórnie mosunetuzumabu (w monoterapii lub skojarzeniu z atezolizumabem) w populacji dorosłych chorych z nawrotowymi/opornymi (R/R) chłoniakami nieziarniczymi komórek B (B-NHL), po

niepowodzeniu 2 wcześniejszych linii leczenia, w tym zawierających leki ukierunkowane przeciw antygenowi CD20 oraz leki alkilujące. W odnalezionych źródłach danych, które porównywały MOS SC z MOS IV lub prezentowały dane na temat podskórnego podania tego leku, głównym punktem końcowym było wykazanie niegorszej farmakokinetyki (PKNI, z ang. *pharmacokinetic non-inferiority*) w zakresie wspólnych głównych punktach końcowych, zdefiniowanych jako dolną granicę 90% CI dla stosunku średnich geometrycznych (GMR, ang. *geometric mean ratio*) dla obserwowanego stężenia minimalnego (przed podaniem kolejnej dawki leku) w cyklu 3 w surowicy ($C_{trough(C3)}$) oraz dla skumulowanego pola pod krzywą w okresie 0-84 dni (AUC_{0-84}) powyżej wartości 0,8. Choć próba była prowadzona bez randomizacji i nie zastosowano w niej zaślepienia, to w krótszym okresie obserwacji większość punktów końcowych analizowanych było poprzez niezależną komisję. W ramach zaprezentowanej analizy w próbie GO29781 uwzględniono 94 pacjentów, którzy otrzymywali MOS podskórnie i 90 chorych, którzy stosowali analizowany lek dożylnie.

Zestawienie wymienionych form podania mosunetuzumabu wykazało, że właściwości farmakokinetyczne podskórnej formy podania mosunetuzumabu są nie gorsze (*non-inferiority*) w odniesieniu do podania dożylnego. Podobnie było w ocenie skuteczności – mediana przeżycia całkowitego w żadnym z wyróżnionych sposobów podania MOS nie została osiągnięta, mediana PFS była dłuższa (o około 6 miesięcy) wśród chorych, którzy otrzymywali mosunetuzumab podskórnie oraz nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi kohortami w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie, jak i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odnotowano przy tym, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była krótsza (o około 1,5 miesiąca) podczas podania dożylnego. Natomiast mediana DOR była taka sama w obu analizowanych kohortach i wyniosła 22,8 miesiąca, z kolei mediana DOCR została osiągnięta jedynie w kohorcie podskórnego podania i wyniosła 34,6 miesiąca. Podczas trwania analizowanego leczenia wyniki dotyczące jakości życia utrzymały swoją wartość, co potwierdziło, że leczenie MOS w formie podania podskórnego nie powoduje dodatkowego obciążenia dla chorych. W ocenie bezpieczeństwa w większości przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między podskórnym, a dożylnym podaniem MOS. Jednak częstość zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, bólu głowy i zespołu uwalniania cytokin bez względu na stopień nasilenia była istotnie niższa u pacjentów, którym mosunetuzumab podawano podskórnie. Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV odnotowano na niekorzyść pierwszej formy podania w kontekście reakcji w miejscu iniekcji oraz COVID-19, co jednak wprost wynika ze sposobu podania mosunetuzumabu w obu kohortach, jak i faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania. Nie odnotowano istotnych różnic między obydwo-

analizowanymi sposobami podania MOS w zakresie najczęstszych AEs w 3-5 stopniu nasilenia. Najczęstszym AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia w grupie MOS SC były: reakcje związane ze wstrzyknięciem (60,6%; najczęściej w stopniu 1/2 nasilenia i nie będące ciężkimi, żadne z nich nie doprowadziło do zakończenia leczenia), zmęczenie (35,1%), zespół uwalniania cytokin (29,8%) i biegunka (20,2%). Ogółem, zdarzenia niepożądane miały zwykle łagodny charakter, występowały głównie podczas pierwszego cyklu i ustępowały całkowicie w ciągu mediany 2 dni. Co ważne, dane dla dłuższego okresu obserwacji w kohorcie MOS SC w ocenie badaczy dowodzą, że skuteczność tej drogi podania analizowanego leku została utrzymana, a profil bezpieczeństwa był podobny do raportowanego w krótszym okresie obserwacji.

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia (opracowania wtórne o cechach przeglądu systematycznego, oceniające mosunetuzumab podawany podskórnie w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym), co może wynikać z faktu, że taka forma podania analizowanego leku jest stosunkowo nowa i nie była jeszcze przedmiotem analizy podsumowującej jakościowo lub ilościowo dostępne dane kliniczne. Co więcej, wyniki analizy badań w toku ponadto sugerują, że poza uwzględnionym w niniejszej analizie badaniem NCT02500407, nie jest obecnie prowadzona inna próba kliniczna, która oceniałaby mosunetuzumab w monoterapii podawany podskórnie w populacji docelowej przyjętej w niniejszej analizie. Przeprowadzone w raporcie wyszukiwanie pozwoliło na odnalezienie jeszcze jedynie niewielkiego populacyjnie badanie JO40295, które przeprowadzono w populacji japońskiej. Wyróżniono w nim kohortę 5 pacjentów otrzymujących MOS SC w monoterapii. We wnioskach badacze zaznaczyli, że taka terapia u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym charakteryzuje się dobrą skutecznością przy kontrolowanym profilu bezpieczeństwa, co jest zgodne z wynikami większego liczebnie badania GO29781, w którym w grupie leczonej MOS SC większość pacjentów (85,1%) stanowili chorzy rasy białej.

Z tego względu wskazać trzeba, że dane odnośnie do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianego leku są nieliczne, i w celu pełniejszej i bardziej wiarygodnej oceny należy oczekiwać kolejnych badań, w tym prób oceniających podskórne podanie MOS i jego zestawienie z dożylną formą tego leku. Należy przy tym pamiętać, że Lunsumio ma status leku sierociego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (EMA 2021), a ocena dotyczy jego zastosowania w dalszych liniach leczenia, gdzie są ograniczone opcje terapeutyczne i silne niezaspokojone potrzeby medyczne.

Niemniej jednak w stosunkowo dużej i dobrej jakości metodologicznej próbie GO29781 dowiedziono, że podskórna forma podania MOS w odniesieniu do dostępnej już w ramach refundacji dla polskich pa-

pacjentów formy dożylniej charakteryzuje się podobnymi właściwościami farmakokinetycznymi i zbliżoną skutecznością w zakresie oceny przeżycia całkowitego, analizy przeżycia bez progresji choroby, jak i oceny odpowiedzi na leczenie. Z kolei profil bezpieczeństwa wskazuje na potencjalnie większą korzyść podskórnej formy podania. Co więcej, taka postać analizowanego leku znacząco skraca czas jego podania z kilku godzin w przypadku wlewu dożylnego do około jednej minuty, co wprost ogranicza obciążenie pacjentów związane z wizytami w szpitalu. Tym samym zasadne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych, poza dożylną formą podania, także podskórnego podania mosunetuzumabu, gdyż jest to terapia ograniczona czasowo – trwa około 6-12 miesięcy w zależności od odpowiedzi na leczenie – i może być rozpoczynana w warunkach ambulatoryjnych, dając pacjentom wyraźnie określony horyzont leczenia i możliwość okresu wolnego od terapii.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie prezentujące dowody kliniczne umożliwiające porównanie mosunetuzumabu do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych. Jest to część otwartego, wieloośrodkowe badanie fazy I/II dotyczące mosunetuzumabu u pacjentów z opornymi/nawrotowymi nowotworami hematologicznymi z komórek B, opublikowanego pełnotekstowo – *GO29781* (NCT02500407). W ramach części badania fazy II dotyczącej ekspansji dawki przeprowadzono w obrębie badania porównanie formy podskórnej mosunetuzumabu z dożylną. Należy jednak pamiętać, że Lunsumio ma status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (*EMA 2021*), a ocena dotyczy jego zastosowania w dalszych liniach leczenia, gdzie są ograniczone opcje terapeutyczne i silne niezaspokojone potrzeby medyczne. Ponadto ocena porównawcza objęła nie tylko farmakokinetykę, ale także skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo.
- W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia, co ogranicza możliwość weryfikacji wyników prowadzonego przeglądu – niemniej jednak, dostępne źródła (*ChPL Lunsumio 2025*, analiza nieopublikowanych badań w toku) wskazują na obecność tylko jednego wiarygodnego badania eksperymentalnego dotyczącego stosowania MOS podskórnie w rozpatrywanym wskazaniu. Wykonany przegląd systematyczny umożliwił też opis 5-osobowej kohorty japońskich pacjentów FLMOON-3 z badania *JO40295*, w którym oceniono taką interwencję u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym – próba potwierdziła wnioski o dobrej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa z badania *GO29781*.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Odnalezione i opisane badanie *GO29781* było próbą kliniczną bez randomizacji i bez zaślepienia, co ograniczało możliwość pełnego porównawczego wnioskowania na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mosunetuzumabu w monoterapii stosowanego podskórnie vs dożylnie;

- W badaniu *GO29781* nie zastosowano zaślepienia, ale w krótszym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 24.07.2024 r.) ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi całkowitej i ocenę przeżycia bez progresji choroby przeprowadziła niezależna komisja celem obiektywizacji wyników, z kolei przeżycie całkowite należy uznać za obiektywny punkt końcowy; natomiast w dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 1.05.2025 r.) analizy były przeprowadzane przez badaczy;
- Odnaleziona druga próba *JO40295* prezentowała jedynie szczątkowe dane dotyczące stosowania MOS SC w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, gdyż kohorta spełniająca kryteria włączenia niniejszego raportu obejmowała zaledwie 5 pacjentów z Japonii.

13 Wnioski końcowe

Mosunetuzumab, bispecyficzne przeciwciało jednocześnie wiążące antygen CD20 na docelowych komórkach B i CD3 na cytotoksycznych komórkach T, prowadząc do aktywacji komórek T i ukierunkowanej śmierci komórek B, jest nową opcją terapeutyczną dostępną dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, u których uprzednio zastosowano co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwciało anti-CD20 oraz lek alkilujący. Obecnie refundacją w docelowym wskazaniu objęta jest jedynie postać do infuzji dożylnych. Tymczasem czas wstrzyknięcia formy podskórnej wynosi 30-120 sekund, natomiast czas wlewu dożylnego około 4h w cyklu 1 i 2h w każdym kolejnym.

Mosunetuzumab w postaci wstrzyknięć podskórnych charakteryzuje się nie gorszą farmakokinetyką od infuzji dożylnych, przy podobnej skuteczności klinicznej w zakresie przeżycia całkowitego, analizy przeżycia bez progresji choroby, jak i oceny odpowiedzi na leczenie oraz potencjalnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, bólu głowy i zespołu uwalniania cytokin bez względu na stopień nasilenia.

Udostępnienie w ramach refundacji dla polskich pacjentów także podskórnej formy mosunetuzumabu jest zasadne i dodatkowo umotywowane faktem, że ta postać leku znacząco skraca czas jego podania z kilku godzin w przypadku wlewu dożylnego do około jednej minuty, co ogranicza obciążenie systemu ochrony zdrowia i pacjentów związane z wizytami w szpitalu. Co więcej, terapia jest ograniczona czasowo – trwa około 6-12 miesięcy w zależności od odpowiedzi na leczenie – i może być rozpoczynana w warunkach ambulatoryjnych, dając pacjentom wyraźnie określony horyzont leczenia i możliwość okresu wolnego od terapii.

14 Załączniki

14.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.1.1 Skala NICE

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

Tabela 31. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

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

14.2 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Assouline 2025 (doniesienie konferencyjne + poster)	Assouline S, Bartlett N, Sehn L, et al. Fixed-duration subcutaneous mosunetuzumab continues to demonstrate high rates of durable responses in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after ≥ 2 prior therapies: 3 year follow-up from a pivotal Phase II study. <i>Blood</i> 2025; 146: 5353-5354
Budde 2022	Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> 2022; 23(8):1055-1065
Bartlett 2026	Bartlett NL, Sehn LH, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Schuster SJ, Yoon SS, Fay K, Hess G, Dreyling M, Gutierrez NC, Cybulski E, Sabalvaro F, Penuel E, Teodoro V, Tracy S, Kuruvilla D, Chen J, Wiebking V, Wei MC, Budde LE. Fixed-Duration Subcutaneous Mosunetuzumab in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Pivotal Phase 2 Primary Analysis. <i>Am J Hematol</i> 2026
Bartlett 2025 (doniesienie konferencyjne)	Bartlett NL, Sehn LH, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Schuster SJ, Yoon S-S, Fay K, Hess G, Dreyling M, Gutierrez NC, Cybulski E, Kwan A, Penuel E, Tracy S, Kuruvilla D, Chen J, Wiebking V, Wei MC, Budde LE. IBCL-482: Fixed-Duration Subcutaneous Mosunetuzumab (Mosun SC) Leads to High Rates of Durable Responses, Low Rates of Cytokine Release Syndrome (CRS), and Non-Inferior Exposure Compared With Intravenous Administration in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL): Primary Analysis of a Pivotal Phase 2 Study. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leukemia</i> 2025; 25:S821. DOI:10.1016/S2152-2650(25)02418-8
Bartlett 2024 (doniesienie konferencyjne + poster)	Bartlett NL, Sehn LH, Assouline SE, Giri P, Kuruvilla J, Schuster SJ, Yoon S-S, Fay K, Hess G, Dreyling M, Gutierrez NC, Cybulski E, Kwan A, Penuel E, Tracy S, Kuruvilla D, Chen J, Wiebking V, Wei MC, Budde LE. Subcutaneous Mosunetuzumab Leads to High Rates of Durable Responses, Low Rates of Cytokine Release Syndrome, and Non-Inferior Exposure Compared with Intravenous Administration in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Primary Analysis of a Pivotal Phase II. <i>Blood</i> 2024; 144:1645.
Hess 2025 (doniesienie konferencyjne + poster)	Hess G, Sehn LH, Budde E, et al. (Ps1872) fixed-duration subcutaneous mosunetuzumab demonstrates clinically relevant efficacy in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma with high-risk features: pivotal phase ii study update. <i>HemaSphere</i> 2025;9(S1):3283.
Makita 2026	Makita S, Izutsu K, Mishima Y, Kumode T, Kuroda J, Kanemura N, Fukuhara N, Shimada K, Mori C, Kawasaki A, Miyake T, Maruyama D. Efficacy and safety of subcutaneous mosunetuzumab in combination with lenalidomide and as a monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. <i>Int J Clin Oncol</i> 2026

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

Graff T, Flinn I, Sharman JP, Liu S, Anz BM, Gandhi M, Ayed A, Zuniga R, Mansoor AH, Cassoli LM, Wu M, Jani P, Biondo JML, Lin T, Burke JM. Care Coordination for Mosunetuzumab Therapy in Patients With Follicular Lymphoma in Community Practices: Learnings From the MorningSun Study Investigators. <i>Cancer Med</i> 2025; 14(11):e70936. DOI:10.1002/cam4.70936	Nieprawidłowa interwencja – publikacja do badania MorningSun, w którym analizowano pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych
Le X, Zhang Y, Ma J. Comprehensive analysis of adverse events associated with T-cell engagers using the FAERS database.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza na podstawie bazy FAERS, w tym dotycząca MOS, ale nie określono

Expert Opin Drug Saf 2025; 24(7):821-830.
DOI:10.1080/14740338.2025.2470875

czy przedstawiane wyniki dotyczą jego podania dożylnego
czy podskórnego

14.4 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia do raportu.

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

Danilov AV, Kambhampati Thiruvengadam S, Linton K, Cummings K, Chirikov V, Mutebi A, Bains Chawla S, Chhibber A, Rivas Navarro F, Marques Gonçalves F, Wang A, Ding Z, Al-shreef A, Favaro E, Hoehn D, Sureda A. Indirect comparison of epcoritamab vs chemoimmunotherapy, mosunetuzumab, or odronextamab in follicular lymphoma. Blood Adv 2025; 9(15):3754-3765. DOI:10.1182/bloodadvances.2024015274

Brak znamion przeglądu systematycznego

Lutfi FG, Ahmed N, Hoffmann MS, Tun A, McGuirk JP. The Emergence of Bispecific T-Cell Engagers in the Treatment of Follicular and Large B-Cell Lymphomas. Clin Adv Hematol Oncol 2024; 22(10):510-519

Brak znamion przeglądu systematycznego

Matarasso S, Assouline S. Mosunetuzumab and the emerging role of T-cell-engaging therapy in follicular lymphoma. Future Oncol 2023; 19(31):2083-2101. DOI:10.2217/fon-2023-0274

Brak znamion przeglądu systematycznego

Shirouchi Y, Maruyama D. Recent advances and future perspectives of T-cell engagers in lymphoid malignancies. Jpn J Clin Oncol 2024; 54(4):376-385. DOI:10.1093/jjco/hyad186

Brak znamion przeglądu systematycznego

14.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 27 kwietnia 2026 roku.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mosunetuzumab[all]	142
2	subcutaneous[all]	235547
3	#1 AND #2	7

Tabela 33. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('mosunetuzumab'/exp OR mosunetuzumab) AND [embase]/lim	560
2	subcutaneous AND [embase]/lim	473645
3	#1 AND #2	81

Tabela 34. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mosunetuzumab	40
2	subcutaneous	39250
3	#1 AND #2	5

14.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 35. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GO29781.

GO29781 (NCT02500407, publikacje Bartlett 2026 i Budde 2022, doniesienia konferencyjne Assouline 2025, Bartlett 2024, Bartlett 2025 i Hess 2025)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy bez randomizacji		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 (1.+; 2.+; 3.+; 4.+; 5.+; 6.-; 7.+; 8.+)	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	49 w 7 krajach (Australia, Kanada, Niemcy, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche/Genentech, INC.
Okres obserwacji	W momencie daty odcięcia danych przypadającej na 24.07.2024 r. mediana czasu trwania badania wyniosła 26,1 miesiąca (zakres: 1-40). Z kolei dla daty odcięcia danych 1.05.2025 r. wyniosła ona 35,5 miesiąca (zakres: 1-48). Informacje umożliwiające zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa MOS SC i MOS IV przedstawiono z datą odcięcia danych 3.01.2022 r. w drugiej z kohort, co zapewniło podobny okres obserwacji do kohorty mosunetuzumabu podawanego podskórnie.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie.		
Analiza statystyczna	Wszyscy pacjenci zostali włączeni zarówno do analizy skuteczności, jak i bezpieczeństwa.		
Punkty końcowe	Głównym punktem końcowym badania GO29781 w zakresie zestawienia MOS SC z MOS IV było wykazanie niegorszej farmakokinetyki (PKNI, z ang. <i>pharmacokinetic non-inferiority</i>) w obrębie obserwowanego minimalnego stężenia C3 w surowicy (C _{trough}) i skumulowanego pola pod krzywą w okresie 0-84 dni (AUC ₀₋₈₄). Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi całkowitej i ocenę przeżycia bez progresji choroby (wszystkie te punkty w ocenie niezależnej komisji) oraz ocenę innych rodzajów odpowiedzi na leczenie, analizę przeżycia całkowitego i ocenę bezpieczeństwa		
Interwencja i komparatory			
▪ Mosunetuzumab podawany podskórnie (MOS SC) w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: o 5 mg w 1. dniu cyklu 1 o 45 mg w 8. i 15. dniu cyklu 1 o 45 mg w 1. dniu cyklu 2 i następnych Profilaktyka kortykosteroidami była wymagana w cyklu 1. Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Czas wstrzyknięcia podskórnego MOS (0,5-1 ml objętości) wynosił 30-120 sekund. Po wstrzyknięciu pacjentów obserwowano przez 30 minut po pierwszej dawce i 15 minut po każdej kolejnej.			
▪ Mosunetuzumab podawany dożylnie (MOS IV) w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: o 1 mg w 1. dniu cyklu 1			

GO29781 (NCT02500407, publikacje Bartlett 2026 i Budde 2022, doniesienia konferencyjne Assouline 2025, Bartlett 2024, Bartlett 2025 i Hess 2025)

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

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

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

Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Dozwolono ponowne leczenie chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź, którzy mieli progresję po początkowym leczeniu.

Czas wlewu dożylnego MOS wynosił $4\text{h} \pm 15\text{ min}$ w cyklu 1 i $2\text{h} \pm 15\text{ min}$ w każdym kolejnym.

Po wlewie pacjentów obserwowano przez 90 minut.

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

Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Wynik stanu sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1 ▪ Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni ▪ Diagnoza chłoniaka grudkowego w stopniu 1-3A – z prawdopodobną ekspresją antygenu CD20 i nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym lub braku odpowiedzi na takie leczenie i bez dostępnej, która mogłaby poprawić przeżycie (np. standardowa chemioterapia, autologiczny przeszczep komórek macierzystych [SCT], terapia komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym [CAR-T]); - o nawrót występujący po przynajmniej 2 wcześniejsze linie leczenia układowego lub brak odpowiedzi na taką terapię, konieczne było otrzymanie wcześniej terapii celowanej przeciw antygenowi CD-20 oraz lekiem alkilującym - o ≥ 1 mierzalna (w dwóch wymiarach) zmiana: $\geq 1,5\text{ cm}$ w największym wymiarze w przypadku zmian w węzłach chłonnych, lub $\geq 1\text{ cm}$ w największym wymiarze w przypadku zmian poza węzłami, oceniane w obrazie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego ▪ Zgoda na dostarczenie próbek guza w następujący sposób: - o W przypadku pacjentów z więcej niż jedną zmianą mierzalną dwuwymiarowo ($>1,5\text{ cm}$ w największym wymiarze dla zmian węzłowych lub $>1,0\text{ cm}$ w największym

GO29781 (NCT02500407, publikacje Bartlett 2026 i Budde 2022, doniesienia konferencyjne Assouline 2025, Bartlett 2024, Bartlett 2025 i Hess 2025)

szym wymiarze dla zmian pozawęzłowych za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego), zgoda na poddanie się biopsji z bezpiecznie dostępnego miejsca według decyzji badacza. Dopuszczalne są biopsje uzyskane w dowolnym czasie między ostatnią dawką ostatniego wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego a pierwszą dawką mosunetuzumabu

- Pacjenci, którzy nie są w stanie poddać się procedurze biopsji, mogą zostać zakwalifikowani do badania po potwierdzeniu tego faktu przez monitora medycznego. W takich przypadkach archiwalne próbki tkanki nowotworowej (bloki parafinowe lub co najmniej 15 niebarwionych szkiełek) powinny być udostępnione sponsorowi
- Ustąpienie AEs związanych z wcześniejszą terapią przeciwnowotworową do stopnia ≤ 1
- Następujące wyniki badań laboratoryjnych:
 - Czynność wątroby:
 - Aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT): $\leq 3 \times \text{GGN}$;
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$; pacjenci z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszyło podwyższenie bilirubiny pośredniej również byli włączani do badania
 - Czynność hematologiczna:
 - Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu
 - Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$
 - Całkowita hemoglobina $\geq 10 \text{ g/dl}$ bez transfuzji w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu
 - Pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów dotyczących funkcji hematologicznych z powodu rozległego zajęcia szpiku przez NHL/CLL i/lub cytopenii związanych z chorobą (np. małopłytkowości immunologicznej), mogli zostać włączeni do badania po spełnieniu określonych kryteriów: liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu, ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ oraz brak transfuzji krwinek czerwonych w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką mosunetuzumabu
 - Kreatynina w surowicy $\leq \text{GGN}$ lub szacowany klirens kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/min}$ metodą CockcroftaGaulta lub innymi standardowymi metodami instytucjonalnymi (np. na podstawie badania nerek w medycynie nuklearnej)
- Dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi $<1\%$ rocznie, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej dawce mosunetuzumabu oraz 3 miesiące po ostatniej dawce tocilizumabu (jeśli dotyczy), w zależności od tego, który okres jest dłuższy
- W przypadku mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatywy oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia
- Do badania mogą zostać włączeni pacjenci leczeni alemtuzumabem, fludarabiną, kładrybiną lub pentostatyną w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu oraz pacjenci, którzy otrzymywali fludarabinę w ciągu 6 miesięcy w ramach schematu limfodeplecji przed terapią CAR-T
- Niezdolność do przestrzegania ograniczeń dotyczących hospitalizacji i aktywności wymaganych w protokole

Kryteria
wykluczenia

GO29781 (NCT02500407, publikacje *Bartlett 2026* i *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*)

- Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 3 miesięcy od podania ostatniej dawki mosunetuzumabu i 3 miesięcy od podania ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy)
 - Kobiety, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy braku miesiączki wywołanego terapią) lub nie są niepłodne chirurgicznie (po usunięciu jajników i/lub macicy), muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem stosowania leku badanego. Jeżeli test ciążowy z surowicy nie został wykonany w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszego badanego leczenia, musi być dostępny negatywny wynik testu ciążowego z moczu (wykonanego w ciągu 7 dni przed podaniem badanego leczenia)
- Wcześniejsze stosowanie przeciwciał przeciwchłoniakowe jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego, radioimmunokoniugatu lub koniugatu przeciwciała z lekiem w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Wcześniejsze leczenie układowymi lekami immunoterapeutycznymi, których mechanizm działania obejmuje komórki T, w tym między innymi terapia cytokinami oraz przeciwciała terapeutyczne anty-CTLA-4 (ang. *cytotoxic T cell antigen 4*), anty-PD-1 (ang. *programmed death receptor 1*) i anty-PD-L1 (ang. *programmed cell death ligand 1*), w ciągu 12 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, występujące w trakcie leczenia i związane z wcześniejszymi lekami immunoterapeutycznymi (np. terapiami inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego):
 - Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , z wyjątkiem endokrynopatii stopnia 3 leczonej terapią substytucyjną
 - Zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, które nie ustąpiły do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia
 - Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym stopnia ≥ 3 związanymi z terapią komórkami CAR-T (np. zespół uwalniania cytokin) mogą zostać włączeni do badania, jeśli objawy ustąpiły do stopnia ≤ 1
- Leczenie jakimkolwiek środkiem chemioterapeutycznym lub leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwnowotworowym (badanym lub innym) w ciągu 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Leczenie radioterapią w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. Jeśli pacjenci otrzymali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć ≥ 1 mierzalną zmianę poza polem promieniowania. Pacjenci, którzy mieli tylko jedną mierzalną zmianę, która była wcześniej napromieniana, ale następnie nastąpiła progresja, mogli być włączeni do badania
- Autologiczny przeszczep szpiku kostnego w ciągu 100 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
- Wcześniejsze przeszczepienie narządów
- Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miastenia, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek

GO29781 (NCT02500407, publikacje *Bartlett 2026* i *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*)

- Pacjenci z odległym wywiadem choroby autoimmunologicznej lub dobrze kontrolowaną chorobą autoimmunologiczną, z 12-miesięcznym okresem bez leczenia immunosupresyjnego, mogą kwalifikować się do udziału w badaniu, jeśli badacz uzna to za bezpieczne. Pacjenci z kontrolowaną cukrzycą typu 1, stosujący schemat leczenia insuliną, kwalifikują się do badania
- Pacjenci z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, przyjmujący stałą dawkę hormonu tarczycy zastępczego, mogą kwalifikować się do badania
- Pacjenci z autoimmunologiczną plamicą małopłytkową lub autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną w wywiadzie, również związaną z chorobą, mogą kwalifikować się do badania
- Pacjenci z egzemą, łuszczycą, przewlekłym liszajem prostym lub bielactwem wyłącznie z objawami dermatologicznymi (np. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów są wykluczeni) kwalifikują się do badania, pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych warunków:
 - Wysypka musi obejmować <10% powierzchni ciała
 - Choroba jest dobrze kontrolowana na początku leczenia i wymaga jedynie miejscowych kortykosteroidów o niskiej mocy
 - Brak ostrych zaostrzeń choroby podstawowej wymagających stosowania psoralenu i promieniowania ultrafioletowego A, metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub doustnych kortykosteroidów o wysokiej mocy w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- Zespół aktywacji makrofagów/limfocytoza hemofagocytarna w wywiadzie
- Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie
- Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w wywiadzie
- Historia innego nowotworu złośliwego, który mógłby mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników:
 - Pacjenci z wyleczonym rakiem podstawonokomórkowym lub płaskonabłonkowym skóry lub rakiem in situ szyjki macicy są dopuszczeni do badania
 - Pacjenci z nowotworem złośliwym leczonym z intencją wyleczenia również będą dopuszczeni, jeśli nowotwór złośliwy był w remisji bez leczenia przez ≥2 lata przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu
- Obecny lub przebyty chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
- Choroba OUN, taka jak udar, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna, występująca obecnie lub w przeszłości
 - Pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie, którzy nie doświadczyli udaru lub przemijającego ataku niedokrwinnego w ciągu ostatnich 2 lat i nie mieli resztkowych deficytów neurologicznych ocenionych przez badacza, byli dopuszczeni
 - Pacjenci z padaczką w wywiadzie, którzy nie mieli napadów w ciągu ostatnich 2 lat i nie otrzymywali żadnych leków przeciwpadaczkowych, byli dozwoleni tylko w kohortach rozszerzających (*expansion cohorts*)
- Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca klasy III lub IV według New York Heart Association, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa
- Istotna aktywna choroba płuc (np. skurcz oskrzeli i/lub obturacyjna choroba płuc)
- Znane aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, mykobakteryjne, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażenia grzybiczego łożyska paznokcia) w momencie przystąpienia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający leczenia antybiotykami

GO29781 (NCT02500407, publikacje *Bartlett 2026* i *Budde 2022*, doniesienia konferencyjne *Assouline 2025*, *Bartlett 2024*, *Bartlett 2025* i *Hess 2025*)

dożylnymi lub hospitalizacji (związanej z zakończeniem terapii antybiotykami) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu

- Znane lub podejrzewane przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina Barra
- Niedawny poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu – dopuszczalne były procedury nakazane protokołem (np. biopsje guza i biopsje szpiku kostnego)
- Dodatkowo wyniki testów serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) na ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) – w przypadku braku możliwości stwierdzenia zakażenia w badaniu serologicznym, pacjent musiał mieć potwierdzony brak infekcji w badaniu PCR, by móc uczestniczyć w badaniu
- Ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) – pacjenci, którzy mają dodatnie wyniki badań na obecność przeciwciał HCV, muszą mieć ujemne wyniki badań na obecność HCV metodą PCR, aby mogli uczestniczyć w badaniu
- Dodatkowo wyniki testów serologicznych na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
- Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku lub przewidywanie, że taka żywa, atenuowana szczepionka będzie wymagana w trakcie badania
 - Pacjentom nie wolno podawać żywych, atenuowanych szczepionek (np. FluMist®) podczas przyjmowania badanego leku lub po ostatniej dawce, do czasu powrotu liczby limfocytów B do normy. Zabite szczepionki lub toksoidy należy podawać co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku, aby umożliwić rozwój wystarczającej odporności
 - Inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie należy podawać wyłącznie w sezonie grypowym. Prosimy o zapoznanie się z protokołem w celu zapoznania się z wytycznymi dotyczącymi podawania szczepionki przeciwko COVID-19
 - Badacze powinni dokonać przeglądu statusu szczepień potencjalnych pacjentów biorących udział w badaniu i przestrzegać wytycznych amerykańskich Centrów Kontroli i Prewencji Chorób dotyczących szczepień dorosłych innymi szczepionkami nieżywymi, mającymi na celu zapobieganie chorobom zakaźnym przed rozpoczęciem badania
- Otrzymanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych (w tym cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid i leki przeciw czynnikowi martwicy nowotworów) z wyjątkiem leczenia kortykosteroidami ≤ 20 mg/dobę prednizonu lub równoważnika w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką mosunetuzumabu
 - Dozwolona jest pojedyncza dawka deksametazonu w przypadku nudności lub objawów B
 - Dozwolone jest stosowanie wziewnych kortykosteroidów
 - Dozwolone jest stosowanie mineralokortykosteroidów w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego
 - Dozwolone jest stosowanie fizjologicznych dawek kortykosteroidów w leczeniu niewydolności nadnerczy
- Wywiad dotyczący nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, w ocenie badacza
- Jakiegokolwiek poważne schorzenie lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które, w ocenie badacza, uniemożliwiają bezpiecznego udziału pacjenta w badaniu i jego ukończenia lub które mogłyby mieć wpływ na zgodność z protokołem lub interpretację wyników

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Kobiety (%)	Punktacja FLIPI ≥ 3 (%)	Stadium Ann Arbor III lub IV (%)	Mediana linii wcześniejszych terapii (zakres)
---------------------------	-------------------------------	-------------	------------------------------	----------------------------------	---

Lunsumio
(mosunetuzumab)

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

GO29781 (NCT02500407, publikacje Bartlett 2026 i Budde 2022, doniesienia konferencyjne Assouline 2025, Bartlett 2024, Bartlett 2025 i Hess 2025)

MOS SC, N = 94	65 (35-84)	41 (43,6%)	53 (56,4%)	82 (87,2%)	3 (2-8)
MOS IV, N = 90	60 (29-90)	35 (38,9%)	40 (44,4%)	69 (76,7%)	3 (2-10)
Przeptyw chorych	Dla daty odcięcia danych 3.01.2022 r. podano, że wśród pacjentów otrzymujących MOS SC 60 (63,8%) ukończyło terapię, a 34 (36,2%) zakończyło leczenie przedwcześnie. Przyczynami wcześniejszego zakończenia leczenia były: zgon (4 chorych), progresja choroby (22), zdarzenia niepożądane (4), decyzja badacza (1), wycofanie zgody (2) i utrata z obserwacji (1).				

Wyniki

Ocena farmakokinetyczna

Wykazano, że właściwości farmakokinetyczne podskórnej formy podania mosunetuzumabu są nie gorsze (*non-inferiority*) w odniesieniu do podania dożylnego. PKNI zdefiniowano jako dolne granice 90% CI GMR dla obserwowanego minimalnego stężenia C3 w surowicy (C_{trough}) i skumulowanego pola pod krzywą w okresie 0-84 dni (AUC_{0-84}) powyżej wartości 0,8. Analiza objęła 68/94 pacjentów z kohorty MOS SC i 90/90 chorych z kohorty MOS IV. C_{trough} wyniosła 1,39 (90% CI: 1,18; 1,63), a AUC_{0-84} 1,06 (90% CI: 0,92; 1,21).

Analiza skuteczności

Przeżycie całkowite. Dla daty odcięcia danych 24.07.2024 r. mediana przeżycia całkowitego w żadnej z wyróżnionych dróg podania MOS nie została osiągnięta. 18-miesięczne przeżycie całkowite w obu kohortach wyniosło 88%.

Dla dłuższego okresu obserwacji w kohorcie MOS SC mediana OS także nie została osiągnięta, a 30-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 82,8%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne OS wyniosło 92,4% (95% CI: 85,2%; 99,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby. W dacie odcięcia danych 24.07.2024 r. w kohorcie MOS SC mediana PFS wyniosła 23,7 miesiąca, natomiast w kohorcie MOS IV – 17,9 miesiąca. 18-miesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło odpowiednio 56,8% i 49,7%. Wyniki w MOS SC w podgrupach chorych wysokiego ryzyka były zbliżone do odnotowanych w populacji ogólnej.

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 1.05.2025) w kohorcie MOS SC mediana PFS w ocenie badaczy wyniosła 18,5 miesiąca, natomiast 30-miesięczne przeżycie bez progresji choroby 37,3%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR 30-miesięczne PFS wyniosło 55,5% (95% CI: 41,7%; 69,3%), a mediana przeżycia bez progresji choroby 35,9 miesiąca (95% CI: 25,3; no.).

Odpowiedź na leczenie. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie, jak i całkowitej odpowiedzi na leczenie między MOS SC, a MOS IV. Badacze podali, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 1,5 (zakres: 1-15) vs 2,8 (zakres: 1-21) miesiąca. Ogółem w MOS SC odsetek odpowiedzi był zbliżony w poszczególnych podgrupach wysokiego ryzyka, jak i podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych. Odsetki pacjentów z ORR i CR były w kohorcie MOS SC zbliżone pomiędzy krótszym i dłuższym okresem obserwacji (odpowiednio 76,6% i 61,7% vs 74,5% i 62,8%).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Mediana DOR (z ang. *duration of response*) była taka sama w obu analizowanych kohortach i wyniosła 22,8 miesiąca, natomiast mediana DOOR (z ang. *duration of complete response*) została osiągnięta jedynie w kohorcie podskórnego podania i wyniosła 34,6 miesiąca. 18-miesięczne DOOR był bliski 70%. W kohorcie MOS SC wyniki w podgrupach chorych wysokiego ryzyka były zbliżone do tych odnotowanych w populacji ogólnej.

W dłuższym okresie obserwacji w kohorcie MOS SC mediana trwania ORR wyniosła 25,1 miesiąca, a CR 33,6 miesiąca, natomiast 30-miesięczny DOR i DOOR odpowiednio 47,9% i 53,0%. Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że u 59 pacjentów z CR mediana DOR wyniosła 33,6 (95% CI: 22,6; no.) miesiąca, a mediana DOOR 33,6 (95% CI: 21,8; no.) miesiąca.

Czas do następnej terapii. W doniesieniu konferencyjnym Assouline 2025 podano, że mediana czasu do następnej terapii (TTNT) wyniosła 39,7 miesiąca (95% CI: 36; no.) w kohorcie MOS SC.

Jakość życia. Średnia wyjściowa punktacja domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosiła odpowiednio 85,4 (SD: 20,3) i 25,8 (SD: 24,0) i wskazywała na prawidłową sprawność fizyczną, przy nieznacznie podwyższonym poziomie zmęczenia. Z kolei średni początkowy wynik podskali FACT-Lym wyniósł 48,1 (SD: 9,6), co dowodziło pewnego obciążenia objawami specyficznymi dla chłoniaka. Podczas trwania analizowanego leczenia po-

GO29781 (NCT02500407, publikacje Bartlett 2026 i Budde 2022, doniesienia konferencyjne Assouline 2025, Bartlett 2024, Bartlett 2025 i Hess 2025)

dane wyniki utrzymały swoją wartość, co potwierdziło, że leczenie MOS w formie podania podskórnego nie powoduje dodatkowego obciążenia dla chorych.

Analiza bezpieczeństwa

Ogólne kategorie AEs. Nie odnotowano znamiennych różnic w ocenie AEs ogółem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, SAEs w 3-5 stopniu, AEs prowadzących do zgonu i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia, przerwania czy modyfikacji dawki terapii MOS. Z kolei AEs 3-4 stopnia występowały istotnie rzadziej podczas terapii MOS podawanym podskórnie w porównaniu do jego podania dożylnego, RR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), p = 0,0045. Badacze zaznaczyli, że AEs w 5 stopniu nasilenia, jak i AEs prowadzących do przerwania terapii były niskie, ale liczbowo wyższe w przypadku MOS SC, co tłumaczy brakiem jednoczesnej rekrutacji pacjentów do badania w obu kohortach oraz wpływem pandemii COVID-19, szczególnie w kohorcie chorych otrzymujących mosunetuzumab podawany podskórnie.

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków AE prowadzących do zgonu, ciężkich, jak i ≥ 3 stopnia nasilenia względem wcześniejszej analizy.

Poszczególne AEs. Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV odnotowano w kontekście reakcji w miejscu iniekcji oraz COVID-19, co wprost wynika ze sposobu podania mosunetuzumabu w obu kohortach, jak i faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania. Stwierdzono natomiast istotnie niższe ryzyko bólu głowy i zespołu uwalniania cytokin w jakimkolwiek stopniu nasilenia podczas leczenia MOS SC w porównaniu do terapii MOS IV, odpowiednio RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), p = 0,0292, NNT = 8 (95% CI: 4; 54) i RR = 0,67 (95% CI: 0,46; 0,99), NNT = 7 (95% CI: 4; 119), p = 0,0426. Nie odnotowano istotnych różnic między oba analizowanymi sposobami podania MOS w zakresie najczęstszych AEs w 3-5 stopniu nasilenia.

Podano, że najczęstszym AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia w grupie MOS SC były: reakcje związane ze wstrzyknięciem (60,6%; najczęściej w stopniu 1/2 nasilenia i nie będące ciężkimi, żadne z nich nie doprowadziło do zakończenia leczenia), zmęczenie (35,1%), zespół uwalniania cytokin (29,8%) i biegunka (20,2%). W dacie odcięcia danych 1.05.2025 (doniesienie Assouline 2025) reakcje w miejscu wstrzyknięcia nadal pozostały najczęstszym AE (69,1%) – wszystkie w stopniu 1 lub 2 nasilenia (odpowiednio 59,6% i 9,6%). U prawie wszystkich pacjentów, poza jednym, zdarzenia te ustąpiły i żaden chory nie przerwał leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Zespół uwalniania cytokin. W większości analizowanych kategorii CRS nie odnotowano różnic między wyróżnionymi sposobami podania MOS. Mediana czasu do wystąpienia zespołu uwalniania cytokin od ostatniej dawki MOS SC wyniosła 2 dni (zakres: 1-8), podobnie jak czasu jego trwania 2 dni (zakres: 1-15). Podano także, że wszystkie przypadki zespołu uwalniania cytokin wystąpiły podczas pierwszego cyklu leczenia (C1D1-7: 19,1%, C1D8-14: 12,8% i C1D15-21: 2,1%). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) podano, że nie odnotowano nowych przypadków zespołu uwalniania cytokin względem wcześniejszej analizy.

Zakażenia. W krótszym okresie obserwacji odnotowano je u 54,3% chorych z kohorty MOS SC, z czego większość występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia (35,1% analizowanych pacjentów). Podobny odsetek odnotowano także dla dłuższego okresu obserwacji (55%,3; w tym w 1 lub 2 stopniu nasilenia 36,2%, w 3 lub 4 16%, a w 5 stopniu 3,2%) (doniesienie Assouline 2025).

Większość odnotowanych zakażeń miała charakter wtórny do zakażeń wirusowych (36,2%), z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19/zapalenie płuc związane z COVID-19 u 27,0% pacjentów lub wynikała z zakażenia nieswoistym patogenem (27,7%), z zakażeniem górnych dróg oddechowych stwierdzonym u 5,3% chorych.

Ciężkie (*serious*) zakażenia wystąpiły u 17,0% chorych, a wśród nich te w stopniu 5. (3,2%) były zawsze związane z zapaleniem płuc spowodowanym COVID-19/COVID-19. Zakażenia COVID-19 odnotowane w próbie odzwierciedlają rekrutację chorych w okresie pandemii.

Ogółem 66,0% analizowanych chorych otrzymało jakąkolwiek profilaktykę przeciwdrobnoustrojową. Spośród nich 37,2% pacjentów stosowało trimetoprim/sulfametoksazol, a 45,7% chorych acyklowir/walacyklowir. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zakażenia i pierwszego ciężkiego zakażenia wyniosła odpowiednio 64 dni i 190 dni. 91% stwierdzonych zakażeń ustąpiło. Ponadto wskazano, że COVID-19 odnotowano u 19,1% pacjentów, z czego większość zdarzeń wystąpiła w 1-2 stopniu nasilenia (16,0%). Trzy zdarzenia związane z COVID-19 doprowadziły do zgonu pacjenta – 2 przypadki zapalenia płuc spowodowane COVID-19 i 1 przypadek zapalenia płuc.

Podano także, że w kohorcie MOS SC wystąpiły trzy podejrzanym (*suspected*) zdarzenia zespołu neurotoksyczności związane z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, w tym: letarg (stopień 1, 2 chorych) i zaburzenia pamięci (stopień 1, 1 pacjent). Neutropenia wystąpiła u 20 (21,3%) chorych (większość zdarzeń w stopniu 3-4 [18,0%]; stopień 1-2: 3,2%), a gorączkę neutropeniczną zgłoszono u dwóch pacjentów (w stopniu 3) – u obu z nich ustąpiła. Wszyscy 14 pacjenci z neutrope-

GO29781 (NCT02500407, publikacje Bartlett 2026 i Budde 2022, doniesienia konferencyjne Assouline 2025, Bartlett 2024, Bartlett 2025 i Hess 2025)

nią otrzymało terapię czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Niedokrwistość stwierdzono u 12,8% chorych (stopień 1: 5,3%; stopień 2: 1,1%; stopień 3: 6,4%), a trombocytopenię u 11,7% pacjentów (stopień 1: 4,3%; stopień 2: 3,2%; stopień 3: 3,2%; stopień 4: 1,1%). W doniesieniu Assouline 2025 (data odcięcia danych: 1.05.2025) nie zgłoszono żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. Zaznaczono również, że gorączka neutropeniczna w 3 stopniu nasilenia wystąpiła u 2 pacjentów.

Istotne różnice między MOS SC, a MOS IV dotyczyły tylko wirusowych zakażeń i COVID-19, dla których RR wyniosło odpowiednio 2,39 (95% CI: 1,38; 4,14), $p = 0,0018$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11) i 5,74 (95% CI: 1,75; 18,84), $p = 0,0039$, NNH = 5 (95% CI: 3; 11), co wynika pewnie z faktu, że pacjenci z kohorty mosunetuzumabu podawanego dożylnie zostali w większości zostali włączeni do analizowanego badania przed pandemią, a chorzy, którzy otrzymywali go podskórnie podczas jej trwania.

AEs specjalnego zainteresowania. W krótszym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic dla żadnego z nich między analizowanymi kohortami – zarówno w jakimkolwiek, jak i w 3-5 stopniu nasilenia.

Uwagi

- Brak zaślepienia – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji
- W krótszym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 24.07.2024 r.) ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi całkowitej i ocenę przeżycia bez progresji choroby przeprowadziła niezależna komisja celem obiektywizacji wyników, z kolei przeżycie całkowite należy uznać za obiektywny punkt końcowy; natomiast w dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 1.05.2025 r.) analizy były przeprowadzane przez badaczy
- W doniesieniu konferencyjnym Bartlett 2024 podano, że pacjenci leczeni mosunetuzumabem podawanym podskórnie byli włączani do próby GO29781 podczas trwania pandemii COVID-19, a mianowicie między kwietniem 2021, a lutym 2023 r. Natomiast pacjenci, którzy byli leczeni mosunetuzumabem podawanym dożylnie, w większości zostali włączeni do badania GO29781 przed pandemią, czyli w okresie od maja 2019 do września 2020 r.

Tabela 36. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania JO40295.

JO40295 (publikacja Makita 2026)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kohortowe		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 (1.+; 2.+; 3.+; 4.+; 5.+; 6.-; 7.+; 8.+)	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Japonia)	Sponsor	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji w kohorcie FLMOON-3 badania JO40295 wyniosła 6,4 miesiąca (zakres: 5,7-8,5) dla daty odcięcia danych w dniu 4 marca 2024 r.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie.		
Analiza statystyczna	Wszyscy pacjenci zostali włączeni zarówno do analizy skuteczności, jak i bezpieczeństwa.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) oceniany przez niezależną komisję (IRF, z ang. <i>independent review facility</i>) z wykorzystaniem kryteriów Lugano 2014. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) w ocenie badaczy; ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas trwania całkowitej odpowiedzi (DOCR) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) według IRF i oceny badacza, a także analiza przeżycie całkowitego (OS) oraz bezpieczeństwo i farmakokinetykę		
Interwencja i komparatory			
▪ Mosunetuzumab podawany podskórnie (MOS SC) w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: o 5 mg w 1. dniu cyklu 1 o 45 mg w 8. i 15. dniu cyklu 1 o 45 mg w 1. dniu cyklu 2 i następnych Pacjenci uzyskujący całkowitą odpowiedź na leczenie kończyli terapię po 8 cyklach, natomiast chorzy z odpowiedzią częściową lub stabilną chorobą kontynuowali leczenie do 17 cyklu. Terapię przerywano w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności			
Populacja			
Kryteria włączenia	▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek ≥18 lat ▪ Wynik stanu sprawności w skali ECOG równy 0, 1 lub 2 ▪ Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni od włączenia do badania ▪ Diagnoza nawrotowo-opornego chłoniaka grudkowego w stopniu 1-3A ▪ Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe chłoniaka z ≥ 2 schematami leczenia, obejmującymi terapię celowaną anty-CD20 i lek alkilujący ▪ Możliwość dostarczenia próbek tkanki guza spełniających wszystkie kryteria: utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie bloczki próbek tkanki guza lub trzy niebarwione preparaty; próbki pobrane po ostatniej dawce poprzedniego leczenia (jednak jeśli nie można wykonać tej procedury, dopuszcza się próbkę pobraną przed ostatnią dawką poprzedniego leczenia); brak dowodów transformacji lub zmiany typu histologicznego od momentu pobrania próbki tkanki guza		

JO40295 (publikacja Makita 2026)

- ≥ 1 mierzalna zmiana (mierzalna w dwóch prostopadłych kierunkach za pomocą tomografii komputerowej [TK] lub rezonansu magnetycznego) [MRI] i $>1,5$ cm w najdłuższej średnicy w przypadku zmiany węzłowej lub $>1,0$ cm w przypadku zmiany pozawęzłowej)
- Funkcja narządów życiowych spełniająca wszystkie poniższe kryteria (z wyjątkiem tych, które badacz uzna za związane z chorobą podstawową lub innymi chorobami [np. małopłytkowość immunologiczna i/lub zajęcie szpiku kostnego]); jeżeli w okresie dostępny jest więcej niż jeden wynik badania, zostanie wykorzystany ostatni przed włączeniem do badania:
 - Liczba neutrofilów: $\geq 1000/\mu\text{l}$
 - Liczba płytek krwi: $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$
 - Hemoglobina: 9,0 g/dl
 - Aktywność aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej: ≤ 3 -krotność górnej granicy normy w miejscu badania
 - Bilirubina całkowita: $\leq 1,5$ -krotność górnej granicy normy w miejscu badania; pacjenci z zespołem Gilberta w wywiadzie są dopuszczeni do badania, jeśli podwyższonej bilirubiny całkowitej towarzyszy podwyższone stężenie bilirubiny pośredniej
 - Stężenie kreatyniny w surowicy: $\leq$ górna granica wartości referencyjnej dla ośrodka badawczego lub klirens kreatyniny 40 ml/min (wartości zmierzone lub klirens kreatyniny obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta)
- Do zaplanowanego dnia 1. cyklu musi upłynąć co najmniej jeden z poniższych okresów od daty zakończenia poprzedniego leczenia lub zabiegu:
 - Zabiegi chirurgiczne: 4 tygodnie (obejmuje to duże operacje, takie jak torakotomia, laparotomia lub laparoskopowa resekcja narządu; jeśli jednak w tym okresie wykonano biopsję określoną w protokole [biopsję guza lub biopsję szpiku kostnego], pacjent może zostać włączony do badania, jeśli zdarzenie ustąpiło do tego stopnia, że badacz uzna, że w momencie włączenia do badania nie występuje ryzyko krwawienia)
 - Chemioterapia i inne terapie przeciwnowotworowe: pięciokrotność okresu półtrwania leku lub 4 tygodnie, w zależności od tego, który okres jest krótszy (w tym leki ukierunkowane molekularnie)
 - Terapia przeciwciałami w leczeniu nowotworów złośliwych: 4 tygodnie (w tym przeciwciała monoklonalne, radioimmunokonjugaty lub koniugaty przeciwciało-lek); z wyłączeniem następujących terapii immunonkologicznych: immunoterapia nowotworów: pięciokrotność okresu półtrwania leku lub 12 tygodni, w zależności od tego, który okres jest krótszy (leki przeciwciałowe anty-PD-1/PD-L1, leki przeciwciałowe anty-CTLA-4 itp.); agoniści kostymulatorowi (leki przeciwciałowe anty-CD137, przeciwciało anty-CD27). leki przeciwnowotworowe, leki przeciw przeciwciałom GITR lub leki przeciw przeciwciałom CD40 itp.) oraz wszystkie inne terapie immuno-onkologiczne (w tym immunomodulatory, takie jak IFN- α , IFN- γ , IL-2, terapia BRM, terapia szczepionką przeciwnowotworową itp.)
 - Radioterapia: 2 tygodnie (jeśli występuje tylko jedna mierzalna zmiana i nie ma jednoznacznej progresji w napromieniowanej zmianie: 4 tygodnie)
 - Autologiczny przeszczep komórek macierzystych: 12 tygodni
 - Transfuzja płytek krwi: 2 tygodnie
 - Transfuzja krwinek czerwonych: 3 tygodnie
 - Terapia immunosupresyjna: 2 tygodnie (w tym prednizolon, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat, talidomid, leki przeciwnowotworowe TNF- α , w tym analizowany produkt leczniczy; jednakże dozwolone jest dalsze stosowanie następujących terapii immunosupresyjnych: wziewne kortykosteroidy, 10 mg/dobę lub mniej prednizolon lub odpowiednik, leki immunosupresyjne stosowane ogólnoustrojowo w przypadku ostrej choroby (nudności, objawy B itp.), mineralokortykosteroidy w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego lub Kortykosteroidy w leczeniu niewydolności nadnerczy)

JO40295 (publikacja Makita 2026)

Kryteria
wykluczenia

- Szczepionki żywe, szczepionki atenuowane, szczepionki inaktywowane, toksoidy: 4 tygodnie
- Alemtuzumab, fludarabina, kladrybina i pentostatyna: 24 tygodnie (chyba że fludarabina była stosowana jako terapia limfodeplecyjna przed terapią komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym [CAR])
- Inne produkty w fazie badań: pięciokrotność okresu półtrwania leku lub 4 tygodnie, w zależności od tego, który okres jest krótszy
- Terapia komórkami CAR-T: 30 dni
- Nadwrażliwości na substancje pomocnicze mosunetuzumabu, w tym octan histydyny, sacharozę, polisorbit i L-metioninę w wywiadzie
- Znane ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na terapię przeciwciałami monoklonalnymi (przeciwciała chimeryczne, przeciwciała humanizowane i przeciwciała ludzkie) lub białka fuzyjne
- Chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (obecnie lub w wywiadzie)
- Nowotworem złośliwym w wywiadzie, który może wpłynąć na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników, z wyjątkiem nowotworów złośliwych, które były wcześniej leczone w intencję wyleczenia: wyleczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak *in situ* szyjki macicy lub rak przewodowy *in situ* piersi z pomyślnym rokowaniem; czerniak złośliwy w stadium I, nowotwór prostaty o niskim stopniu złośliwości we wczesnym stadium; Wszelkie inne wcześniej leczone nowotwory złośliwe, które pozostawały w remisji bez leczenia przez co najmniej 2 lata przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu
- Utrzymujące się zdarzenia niepożądane związane z wcześniejszym leczeniem w ≥ 2 stopniu nasilenia zgodnie z kryteriami NCI CTCAE wersja 4.03 (dopuszczono pacjentów z tysieniem i zmniejszeniem liczby limfocytów)
- Wystąpienie w wywiadzie następujących zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z wcześniejszym leczeniem immunoterapią: zdarzenia ≥ 3 stopnia zgodnie z NCI CTCAE wersja 4.03 (z wyłączeniem endokrynopatii możliwych do leczenia hormonalną terapią zastępczą) i stopnia 1-2 zgodnie z NCI CTCAE wersja 4.03, które nie ustąpiły po przerwaniu immunoterapii
- Aktywne zakażenia wymagające leczenia systemowego lekami przeciwdrobnoustrojowymi, przeciwgrzybiczymi, przeciwwirusowymi itp. lub występowanie tych chorób w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania (dopuszczono pacjentów z powierzchownymi zakażeniami grzybiczymi; zalecono potwierdzenie zakażenia za pomocą testu PCR lub testu antygenowego na obecność SARS-CoV-2)
- Obecność lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, z wyjątkiem: pacjentów z historią choroby autoimmunologicznej lub dobrze kontrolowaną chorobą autoimmunologiczną, z co najmniej 12-miesięcznym okresem od ostatniej terapii immunosupresyjnej, którzy mogą kwalifikować się do badania, jeśli badacz uzna to za bezpieczne; niedoczynności tarczycy w wywiadzie kontrolowanej stałymi dawkami hormonalnej terapii zastępczej; immunologicznej plamicy małopłytkowej lub autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej związanej z chorobą oraz wysypki skórnej obejmującej $\leq 10\%$ powierzchni ciała (pozostającej w zmianach skórnych, takich jak egzema, łuszczyca, przewlekły niepowikłany liszaj, bielactwo itp.), kontrolowanej miejscowym steroidem o niskiej mocy, bez ostrego zaostrzenia w ciągu 12 miesięcy od włączenia do badania i bez konieczności stosowania psoralenu, naświetlania światłem ultrafioletowym A, metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny lub steroidów o wysokiej mocy
- Aktualna, czynna gruźlica
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego lub przeszczep narządu
- Dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi niedoboru odporności ludzkiej

JO40295 (publikacja Makita 2026)

- Dodatnie wyniki testów na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBs), przeciwciał HBs lub przeciwciał HBc przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (pacjenci z dodatnimi przeciwciałami HBs, które są ewidentnie spowodowane szczepieniem, lub pacjenci z dodatnimi przeciwciałami HBs i/lub przeciwciałami HBc i nie wykrywalnym DNA wirusa zapalenia wątroby typu B kwalifikują się do badania)
- Dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV); pacjenci z dodatnim wynikiem przeciwciał HCV i ujemnym wynikiem HCV-RNA mogą zostać włączeni do badania
- Dowiedzione lub podejrzewane przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina-Barr
- Potwierdzone rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii
- Wcześniejsze występowanie lub obecność limfohistiocytozy hemofagocytarnej lub zespołu aktywacji makrofagów w wywiadzie
- Obecność istotnej, niekontrolowanej choroby płuc, która może utrudniać interpretację wyników badania, takiej jak aktualna lub przebyta obturacyjna choroba płuc lub choroba płuc wymagająca leczenia, taka jak objawowy skurcz oskrzeli
- Aktualne choroby serca, zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa klasy III lub wyższej według New York Heart Association, lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania
- Aktualna lub przebyta choroba ośrodkowego układu nerwowego (np. udar mózgu, padaczka, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, choroba neurodegeneracyjna); do badania mogli zostać włączeni decyzją badacza pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie, którzy nie doświadczyli udaru ani przemijającego ataku niedokrwinnego w ciągu ostatnich 2 lat i bez resztkowego deficytu neurologicznego oraz chorzy z padaczką w wywiadzie, którzy nie mieli napadów w ciągu ostatniego roku i nie byli leczeni lekami przeciwpadaczkowymi
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią (z wyjątkiem kobiet karmiących piersią, które wyraziły zgodę na zaprzestanie karmienia od początku interwencji badawczej do 90 dni po podaniu mosunetuzumabu lub ostatniej dawki tocilizumabu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy)
- Kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego (kobiety, które nie osiągnęły statusu pomenopauzalnego [brak miesiączki przez ≥ 12 miesięcy bez zidentyfikowanej alternatywnej przyczyny] i które nie przeszły ooforektomii i/lub histerektomii, będą uznawane za kobiety w wieku rozrodczym i zostaną poddane testom ciążowym; kobiety, u których wystąpił brak miesiączki w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, ale które nadal mogą być w ciąży, ponieważ brak miesiączki został wywołany chemicznie lub z innych istotnych przyczyn, muszą również wykonać test ciążowy; jeśli wynik testu ciążowego jest ujemny, ciąża jest uznawana za możliwą na podstawie wywiadu przeprowadzonego przez badacza)
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą powstrzymać się od stosunków heteroseksualnych lub stosować odpowiednich metod antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzeń $<1\%$ rocznie lub chcą być dawcami komórek jajowych przez cały okres badania i przez 90 dni po ostatniej dawce mosunetuzumabu lub tocilizumabu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy
- Mężczyźni, którzy nie chcą powstrzymać się od stosunków heteroseksualnych lub stosować odpowiednich metod antykoncepcji ze wskaźnikiem niepowodzeń $<1\%$ rocznie lub chcą być dawcami nasienia w trakcie badania i przez 60 dni po ostatniej dawce mosunetuzumabu lub 90 dni po ostatniej dawce tocilizumabu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy
- Wcześniejsze leczenie bispecyficznym przeciwciałem anti-CD20 skierowanym zarówno przeciwko CD20, jak i CD3
- Każdy pacjent uznany przez badacza za niekwalifikującego się do udziału w badaniu z jakiegokolwiek innego powodu

JO40295 (publikacja Makita 2026)

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mężczyźni (%)	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Mediana linii wcześniejszego leczenia (zakres)	Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I linii (POD24) (%)
MOS SC, N = 5	72,0 (43-83)	1 (20,0%)	24,4 (19,8-27,7)	2 (2-4)	1 (20,0%)

Przeptyw chorych W kohorcie FLMOON-3 uwzględniono 5 chorych – wszyscy zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Wyniki

Ocena farmakokinetyczna

W cyklach 1-2 średnie C_{max} wynosiło 8,64 (SD: 2,30) µg/ml, a mediana T_{max} 18,5 dnia po pierwszej dawce. W cyklu 4 średnie C_{max} wyniosło 9,60 (SD: 2,31) µg/ml, a mediana T_{max} 6,9 dnia po podaniu dawki. Średnie minimalne stężenie w surowicy w dniu 1. cyklu 3 i cyklu 4 wynosiły odpowiednio 5,86 (SD: 0,334) µg/ml i 5,60 (SD: 1,62) µg/ml.

Analiza skuteczności

Wykazano, że całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało wszystkich 5 pacjentów z kohorty FLMOON-3, a mediana czasu do pierwszej CR wyniosła 2,6 miesiąca (zakres: 2,6-2,8). Nie osiągnięto mediany DOCR, ani PFS, jak również OS. 3-miesięczne DOCR, PFS i OS wyniosło 100%. Wyniki były podobne w ocenie wykonanej przez niezależną komisję i badaczy.

Analiza bezpieczeństwa

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u wszystkich analizowanych pacjentów z kohorty FLMOON-3. Najczęstszym z nich (100%) były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które charakteryzowały się 1. stopniem nasilenia. Nie stwierdzono żadnych AEs prowadzących do zakończenia leczenia MOS SC, ale u jednego pacjenta (20%) odnotowano zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do modyfikacji/przerwania prowadzonej terapii. Ciężkie (*serious*) AEs zaobserwowano u jednego pacjenta (wirusowe zapalenie płuc), podobnie jak u 1 pacjenta odnotowano AE 3. stopnia nasilenia (wirusowe zapalenie płuc). Nie wystąpiły żadne AEs w 4., jak i w 5. stopniu nasilenia. Poza wirusowym zapaleniem płuc u pojedynczych pacjentów stwierdzono także trombocytopenię, zakażenie koronawirusem, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, a u dwóch pacjentów bezsenność. Nie odnotowano żadnych zdarzeń zespołu neurotoksyczności związanym z komórkami układu odpornościowego. U jednego pacjenta (20,0%) wystąpiło zdarzenie CRS o 1. stopnia nasileniu, które wystąpiło między 8. a 14. dniem cyklu 1 – pacjent ten nie wymagał leczenia, a mediana czasu zdarzenia wynosiła 1,0 dzień (zakres: 1-1).

Uwagi

- Brak zaślepienia – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji
- W próbie wyróżniono 2 kohorty – FLMOON-2, w której uwzględniono chorych z ≥ 1 linią poprzedniej terapii, którzy otrzymywali mosunetuzumab w skojarzeniu i FLMOON-3, do której włączono pacjentów z ≥ 2 liniami wcześniejszego leczenia, którzy stosowali mosunetuzumab w monoterapii. Z uwagi na przyjęte w niniejszym raporcie kryteria włączenia w opis tego badania uwzględniono jedynie grupę FLMOON-3

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
	przegląd systematyczny, przyczyny wykluczeń, opis badań pierwotnych, charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy, dodatkowa ocena bezpieczeństwa, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
	przegląd systematyczny, przyczyny wykluczeń
	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	20
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	20
Tabela 4. Charakterystyka metodyki badania <i>GO29781</i>	30
Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniu <i>GO29781</i>	30
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu <i>GO29781</i>	31
Tabela 7. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne pacjentów uwzględnionych w badaniu <i>GO29781</i> (MOS SC vs MOS IV).....	36
Tabela 8. Wiarygodność zewnętrzna badania <i>GO29781</i>	38
Tabela 9. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>GO29781</i>	42
Tabela 10. Ocena farmakokinetyczna w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych.....	44
Tabela 11. Przeżycie całkowite w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych.....	45
Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji w badaniu <i>GO29781</i> – do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych.....	46
Tabela 13. Przeżycie bez progresji choroby w podgrupach wysokiego ryzyka w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych.....	46
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych.....	47
Tabela 15. Odpowiedź na leczenie w wybranych podgrupach w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych.....	48
Tabela 16. Odsetek poszczególnych odpowiedzi w podgrupach wysokiego ryzyka w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych.....	50
Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych.....	50
Tabela 18. Czas trwania DOCR w podgrupach wysokiego ryzyka w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych.....	51
Tabela 19. Czas do następnej terapii w badaniu <i>GO29781</i> – mosunetuzumab do wstrzyknień podskórnych.....	52
Tabela 20. Zestawienie profilu bezpieczeństwa mosunetuzumabu do wstrzyknień podskórnych vs do infuzji dożylnych: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, badanie <i>GO29781</i>	53

Tabela 21. Poszczególne AEs, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych, badanie GO29781.	55
Tabela 22. Zespół uwalniania cytokin, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych, badanie GO29781.	56
Tabela 23. Zakażenia, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych, badanie GO29781.	58
Tabela 24. AEs specjalnego zainteresowania, mosunetuzumab do wstrzyknięć podskórnych vs do infuzji dożylnych, badanie GO29781.	60
Tabela 25. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z kohorty FLMOON-3 w badaniu JO40295.	63
Tabela 26. Wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne pacjentów uwzględnionych w kohorcie FLMOON-3 w badaniu JO40295.	66
Tabela 27. Ocena skuteczności w kohorcie FLMOON-3 w badaniu JO40295.	67
Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa w kohorcie FLMOON-3 w badaniu JO40295.	68
Tabela 29. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio (<i>ChPL Lunsumio 2025</i>).	70
Tabela 30. Badania w toku oceniające mosunetuzumab.	77
Tabela 31. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	95
Tabela 32. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	98
Tabela 33. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	98
Tabela 34. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	98
Tabela 35. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania GO29781.	99
Tabela 36. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania JO40295.	108

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
--	----

Piśmiennictwo

- Alperovich 2016** Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR, Joffe E, Caron P, Drulinsky P, Gerecitano JF, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Intlekofer AM, Kumar A, Matasar MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Sauter CS, Straus DJ, Zelenetz AD, Ni A, Seshan VE, Younes A. Benchmark of progression free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2016;128(22):2955. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.2955.2955>
- Assouline 2025** Assouline S, Bartlett N, Sehn L, et al. Fixed-duration subcutaneous mosunetuzumab continues to demonstrate high rates of durable responses in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after ≥ 2 prior therapies: 3 year follow-up from a pivotal Phase II study. *Blood* 2025; 146: 5353-5354
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT 5/2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 03.02.2022, Opracowanie analityczne: Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82). Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 5/2022.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2022/Copiktra_5_2022_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.01.2025 r.
- APD Lunsumio 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2026
- Bartlett 2024** Bartlett NL, Sehn LH, Assouline SE, Giri P, Kuruvilla J, Schuster SJ, Yoon S-S, Fay K, Hess G, Dreyling M, Gutierrez NC, Cybulski E, Kwan A, Penuel E, Tracy S, Kuruvilla D, Chen J, Wiebking V, Wei MC, Budde LE. Subcutaneous Mosunetuzumab Leads to High Rates of Durable Responses, Low Rates of Cytokine Release Syndrome, and Non-Inferior Exposure Compared with Intravenous Administration in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Primary Analysis of a Pivotal Phase II. *Blood* 2024; 144:1645.
- Bartlett 2025** Bartlett NL, Sehn LH, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Schuster SJ, Yoon S-S, Fay K, Hess G, Dreyling M, Gutierrez NC, Cybulski E, Kwan A, Penuel E, Tracy S, Kuruvilla D, Chen J, Wiebking V, Wei MC, Budde LE. IBCL-482: Fixed-Duration Subcutaneous Mosunetuzumab (Mosun SC) Leads to High Rates of Durable Responses, Low Rates of Cytokine Release Syndrome (CRS), and Non-Inferior Exposure Compared With Intravenous Administration in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL): Primary Analysis of a Pivotal Phase 2 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2025; 25:S821. DOI:10.1016/S2152-2650(25)02418-8
- Bartlett 2026** Bartlett NL, Sehn LH, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Schuster SJ, Yoon SS, Fay K, Hess G, Dreyling M, Gutierrez NC, Cybulski E, Sabalvaro F, Penuel E, Teodoro V, Tracy S, Kuruvilla D, Chen J, Wiebking V, Wei MC, Budde LE. Fixed-Duration Subcutaneous Mosunetuzumab in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Pivotal Phase 2 Primary Analysis. *Am J Hematol* 2026
- Batlevi 2020** Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Caron PC, Falchi L, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Joffe E, Kumar A, Matasar MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Noy A, Owens C, Palomba LM, Straus D, von Keudell G, Zelenetz AD, Seshan VE, Younes A. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of

- high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020 Jul 17;10(7):74. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Budde 2022** Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1055-1065
- Casulo 2022** Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, Habermann TM, Lossos IS, Wang Y, Nastoupil LJ, Strouse C, Chihara D, Martin P, Cohen JB, Kahl BS, Burack WR, Koff JL, Mun Y, Masaquel A, Wu M, Wei MC, Shewade A, Li J, Cerhan J, Flowers CR, Link BK, Maurer MJ. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol.* 2022 Apr;9(4):e289-e300. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00033-3.
- ChPL Lunsumio 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio z dnia 18.11.2025 r. – EMEA/H/C/005680/X/0015. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251117167778/anx_167778_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.11.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- EMA 2021** EMA. Mosunetuzumab. EU/3/21/2517 - orphan designation for treatment of follicular lymphoma. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2517>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- EMA 2026** European Medicines Agency. Lunsumio (mosunetuzumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- EudraVigilance 2026** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- FAERS 2026** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- FDA 2026** Highlights of prescribing information for Lunsumio (mosunetuzumab). 19.12.2025.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761263s006lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- Hess 2025** Hess G, Sehn LH, Budde E, et al. (Ps1872) fixed-duration subcutaneous mosunetuzumab demonstrates clinically relevant efficacy in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma with high-risk features: pivotal phase ii study update. *HemaSphere* 2025;9(S1):3283.

- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- KRN 2025** Krajowy Rejestr Nowotworów. Opracowanie własne na podstawie danych zawartych na portalu. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowo-twor Data ostatniego dostępu: 21.01.2025 r.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Makita 2026** Makita S, Izutsu K, Mishima Y, Kumode T, Kuroda J, Kanemura N, Fukuhara N, Shimada K, Mori C, Kawasaki A, Miyake T, Maruyama D. Efficacy and safety of subcutaneous mosunetuzumab in combination with lenalidomide and as a monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. *Int J Clin Oncol* 2026; 31(3):456-466.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PTOK 2020** PTOK. Lech-Marańda E. Chłoniak grudkowy. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.01.2025 r.
- Rivas-Delgado 2019** Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, Dlouhy I, Baumann T, Rovira J, González-Farre B, Martínez A, Balague O, Delgado J, Villamor N, Giné E, Campo E, Sancho-Cia JM, López-Guillermo A. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):753-759. doi: 10.1111/bjh.15708.
- Shah 2023** Shah B, Xue M, Furnback W, Seymour E, Kim J, Chuang PY, Dec M, Yang K. Global clinical, economic, health-related quality of life burden, and treatment outcomes in follicular lymphoma: a systematic review. *Value Health*. 2023;26(12):S153-S154.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P,

- Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tsang 2024** Tsang M, Durani U, Day JR, Larson MC, Holets M, Yost KJ, Cohen JB, Friedberg JW, Lossos IS, Martin P, Kahl BS, Habermann TM, Nastoupil L, Cerhan JR, Flowers CR, Link BK, Casulo C, Maurer MJ. Understanding the patient perspective on treatment preferences for follicular lymphoma. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):7598. doi:10.1182/blood-2024-210968
- URPL 2026** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty dot. produktów leczniczych.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- URPL 2026a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane do 31.12.2023 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- VigiAccess 2026** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2026 r.
- Warzocha 2025** Warzocha K. VI.G.3.2. Chłoniak grudkowy. Interna Szczeklika [wydanie online] Data weryfikacji: 3 czerwca 2025
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.