

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kymriah[®] (tisagenlecleucel)
w leczeniu dzieci, młodzieży
i młodych dorosłych w wieku
do 25 lat włącznie, z ostrą
białaczką limfoblastyczną (ALL)
z komórek B, oporną na leczenie,
która znajduje się w fazie nawrotu
po transplantacji lub w fazie
drugiego bądź kolejnego nawrotu
- analiza efektywności klinicznej

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

SPIS TREŚCI

Spis treści	2
1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
2. Streszczenie	7
3. Metodyka	19
3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	19
3.2. Pytanie kliniczne	20
3.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	20
3.4. Metody identyfikacji badań	23
3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	23
3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	24
3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	26
3.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	30
3.6. Ocena jakości danych	30
3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	30
3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	31
3.7. Analiza ilościowa	31
3.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	32
3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	32
3.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	32
3.8. Metaanaliza statystyczna.....	32
3.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	32
3.8.2. Analiza heterogeniczności	33
3.8.3. Wybór modelu oceny efektu	33
4. Opublikowane przeglądy systematyczne	35
5. Wyniki wyszukiwania	38
6. Efektywność kliniczna	43
6.1. Skuteczność kliniczna.....	43
6.1.1. Przeżycie całkowite (OS).....	44
6.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	48
6.1.3. Odpowiedź na leczenie.....	49
6.1.4. Długość remisji (DoR).....	54
6.1.5. Przeżycie wolne od nawrotu (RFS).....	55
6.1.6. Przeszczepienie allo-HSCT	58
6.1.7. Jakość życia.....	60
6.2. Bezpieczeństwo.....	63
6.2.1. Zgony.....	63
6.2.2. Działania niepożądane	64
6.2.3. Utrata pacjentów z badania.....	81
7. Analiza efektywności praktycznej	83
8. Poszerzona ocena bezpieczeństwa	90
8.1. Cel.....	90
8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa	90

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu leczniczego Kymriah®	90
8.3.1.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	90
8.3.2.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	94
8.3.3.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	98
8.4.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMI PB, WHO UMC, MHPRA.....	99
9.	Ograniczenia	103
10.	Dyskusja	104
10.1.	Wyszukiwanie.....	104
10.2.	Wybór komparatora.....	105
10.3.	Wiarygodność zewnętrzna.....	106
10.4.	Wiarygodność wewnętrzna	108
10.5.	Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami	110
11.	Wnioski	112
11.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	112
11.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	118
12.	Załączniki	120
12.1.	Strategie wyszukiwania – tisagenlecleucel	120
12.2.	Strategie wyszukiwania – blinatumomab.....	123
12.3.	Diagram wyszukiwania publikacji - tisagenlecleucel	124
12.4.	Diagram wyszukiwania publikacji – blinatumomab.....	125
12.5.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (<i>critical appraisal</i>) – Kymriah®..	127
12.6.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (<i>critical appraisal</i>) – blinatumomab.....	153
12.7.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (<i>critical appraisal</i>) – Kymriah®: efektywność praktyczna	164
12.8.	Graficzne wyniki metaanaliz	173
12.9.	Analiza wrażliwości.....	176
12.10.	Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	181
12.11.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	184
13.	Piśmiennictwo	188
13.1.	Metodyka, dyskusja, ograniczenia, wnioski.....	188
13.2.	Przeglądy systematyczne	188
13.3.	Badania włączone do analizy głównej.....	189
	Analiza efektywności praktycznej.....	190
13.4.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	190
13.5.	Badania wyłączone z analizy głównej.....	191
14.	Spis tabel	202
15.	Spis Wykresów	204

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	kwiecień 2020	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

██████████ ██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Dyskusja i ograniczenia • Ocena wiarygodności badań • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych • Korekta językowa • Dyskusja wyników i wnioski • Poszerzona analiza efektywności praktycznej • Streszczenie • Wnioski
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu
 - analiza efektywności klinicznej

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
BLIN	blinatumomab
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrom</i>)
DoR	Czas trwania remisji (ang. <i>duration fo remission</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	Elsevier's Life Science Thesaurus
EQ-5D	European Quality of Life five-dimensional questionnaire
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GVD	Global Value Dossier
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ITT	Intention-to-treat
MAIC	Porównanie wyników badań jednoramiennych po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MeSH	Medical Subject Headings
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

pB-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ang. <i>precursor B ALL</i>)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>)
r/r ALL	Oporna/nawrotowa ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>refractory/relapsed ALL</i>)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

2. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Novartis Polska sp. z o.o.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć ponadto na uwadze, iż populację docelową stanowi wąska grupa pacjentów, a ilość dowodów w takich przypadkach jest ograniczona.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)* [4]. W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność jednoramiennych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia NICE. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Efektywność kliniczna

W procesie systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, nie zidentyfikowano badań *head to head* oceniających efektywność stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z blinatumomabem w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Odnaleziono natomiast trzy jednoramienne badania kliniczne *ELIANA (B2202)* [20, 21, 22, 24, 25, 26], *ENSIGN (B2205J)* [22, 27, 28] oraz *Pedi-CART19 (B2101J)* [22, 29, 30, 31]. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących tisagenlecleucel vs adekwatny komparator, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla interwencji alternatywnej. Posiłkowano się upublicznonym przeglądem systematycznym opracowanym na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® [16], który zaktualizowano od wymienionej w analizach daty wyszukiwania w zakresie przeglądu badań dla blinatumomabu. Zidentyfikowano w ten sposób dwie próby spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu i oceniające efektywność stosowania blinatumomabu w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, tj. *MT 103-205: von Stackelberg 2016* i *Gore 2018* [32, 33] oraz *RIALTO: Locatelli 2018, Locatelli 2019* [34, 35].

Główne badanie dla ocenianej interwencji tj. próba kliniczna *ELIANA* jest eksperymentem w toku. Opublikowane do tej pory wyniki nie reprezentują pełnych, dostępnych obecnie danych, które zamieszczono w udostępnionych przez Wnioskodawcę opracowaniach [22, 23]. W przypadkach, dla których dane pochodzące z ogólnodostępnych źródeł, obejmowały zakres [REDACTED], opis wyników oparto o dane opublikowane (np. wyniki oceny profilu bezpieczeństwa w próbie klinicznej *ELIANA – Maude 2018*, wyniki z badań dla blinatumomabu). Mając na uwadze, iż analizowany problem decyzyjny dotyczy niewielkiej populacji, a znaczenie każdego dodatkowego źródła na temat skuteczności i bezpieczeństwa omawianej interwencji, którą stanowi innowacyjna wysoce zaawansowana terapia genowa, jest nie do przecenienia, zaleca się w ramach dossier refundacyjnego przedstawić możliwie najszerszy zakres wyników dla największej liczby pacjentów. Takie podejście podwyższa niewątpliwie wartość dowodową niniejszej analizy.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

Nie zidentyfikowano żadnego opublikowanego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia do analizy i zawierającego najnowsze wyniki badań z zakresu omawianego problemu decyzyjnego. [REDACTED]

Skorygowane porównanie pośrednie (MAIC ang. *matching-adjusted indirect comparison*)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- porównanie wyników badań po korekcie o różnicę w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC; ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność tisagenlecleucelu vs blinatumomab oraz brakiem możliwości przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (dostępne są jedynie badania jednoramienne), [REDACTED]

Wykorzystana metoda MAIC pozwala na porównanie populacji, dla której dostępne są dane z poziomu pacjenta, w stosunku do populacji porównawczej, dla której dostępne są tylko dane zbiorcze. Metoda MAIC umożliwia zatem przeprowadzenie porównania pośredniego, jednocześnie uwzględniając różnice populacyjne dla porównywanych terapii w różnych próbach klinicznych, gdy tradycyjne podejścia napotykać na znaczące ograniczenia, które wpłynąć mogą na interpretację wyników. Omawiana technika analityczna polega na porównaniu badań jednoramiennych poprzez wyrównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupach i odpowiednie zważenie wyników zgodnie z metodologią przedstawioną w publikacji *Signorovitch 2012* [14]. Dostosowanie różnic populacyjnych opisywaną metodą polega zatem na wprowadzeniu z poziomu pacjenta (IPD, ang. *individual patient data*) odpowiednich wag, które te różnice w znacznym stopniu niwelują. Wagi te są odpowiednio dobrane tak, aby dostosowanie dotyczyło kluczowych cech klinicznych, mających potencjalnie duży wpływ na uzyskane wyniki.

[REDACTED] mimo odnalezienia 2 badań dla blinatumomabu, wykorzystano wyniki jednego głównego badania rejestracyjnego *MT 103-205*. W związku z brakiem raportowania krzywych przeżycia (krzywe Kaplana-Meiera dla OS) w przypadku *RIALTO*, dane z tego badania nie zostały wykorzystane w ramach skorygowanego porównania pośredniego. Ponadto warto wspomnieć, iż jest kilka przesłanek wskazujących na ograniczenia badania *RIALTO* i jego porównania z próbami dla Kymriah, otóż brak jest w badaniu *RIALTO* danych o wykonanych HSCT w grupie pacjentów bez CR, do *RIALTO* włączono 5% chorych po wcześniejszym leczeniu blinatumomabem, do badań dla tisagenlecleucelu kwalifikowano chorych bez możliwości dokonania przeszczepu HSCT, a wysoki odsetek przeszczepień w grupie *RIALTO* po leczeniu BLIN wskazuje na odmienną grupę badanych względem prób klinicznych oceniających efektywność Kymriah®.

Pierwszym krokiem metody MAIC jest dopasowanie kryteriów włączenia i wykluczenia badań tak, aby pacjenci wyłączeni z jednego badania byli też wykluczeni z drugiego. Konieczny jest wybór kryteriów doboru wag, tj. cech populacji kwalifikujących się do upodobnienia pomiędzy badaniami (np. wiek pacjenta, czas od diagnozy, liczba linii leczenia itp.) oraz dobieranie na tej podstawie wagi dla każdego pacjenta z badania.

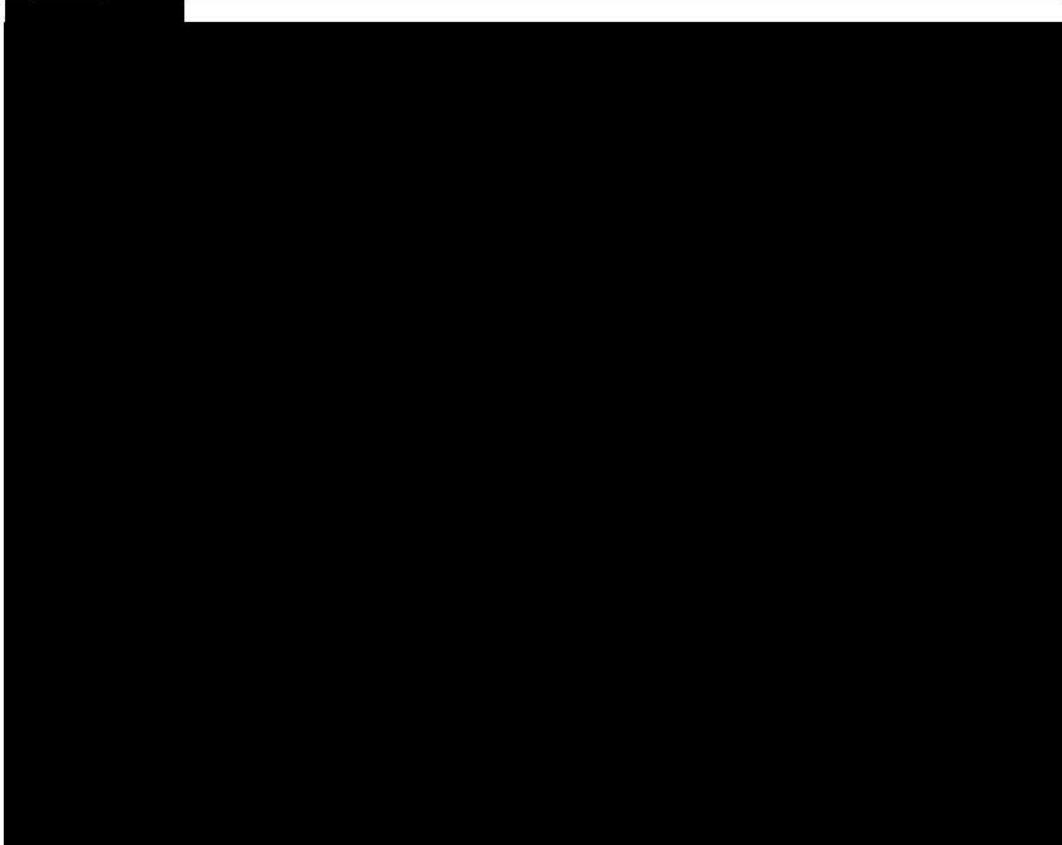
Następnie przeprowadza się skalowanie efektów zdrowotnych poszczególnych pacjentów. Po wykonaniu ważenia uzyskane wyniki można porównywać pomiędzy tak dostosowanymi populacjami. Wpływ ważenia na informację statystyczną dostępną z indywidualnych danych pacjentów jest sprawdzany poprzez oszacowanie efektywnej liczebności badanej próby. Wartość ta jest liczona jako iloraz kwadratu sumy wag i sumy kwadratów wag. Maksymalną efektywną liczebność próby badanej uzyskuje się w przypadku, gdy wszyscy pacjenci mają podobne wagi.

Ważnym założeniem analizy MAIC, podobnie do innych porównań grup terapeutycznych w badaniach bez randomizacji, jest brak niezidentyfikowanych różnic pomiędzy próbami, których wystąpienie mogłoby skutkować błędną interpretacją uzyskanych wyników. Przeprowadzenie porównywania pośredniego metod leczenia niesie za sobą ograniczenia wynikające z heterogeniczności dostępnych dowodów naukowych (kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, definicje punktów końcowych). Łącząc dane z poziomu pacjenta z opublikowanymi zagregowanymi danymi, użycie metody MAIC pozwala na zmniejszenie obserwowanych różnic między badaniami i zapewnienie decydom do porównawczych wyników dla ocenianej interwencji vs adekwatny komparator.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Innym ograniczeniem MAIC jest fakt, iż taka modyfikacja cech podatna jest na zniekształcenia spowodowane zakłóceniem wynikającym z innych efektów badania. Podejście to zakłada, bowiem, że tylko różnice w populacjach wpływają na wyniki, natomiast inne różnice, np. na etapie projektowania czy metodologii porównywanych badań pozostają nieznanne bądź nie są rozpatrywane. Ponieważ w analizie tej rozważane są próby jednoramienne, nie ma możliwości dostosowania pozostałych ewentualnych różnic poprzez porównanie wspólnych komparatorów lub przyjętych w badaniach porównawczych statystycznych metod analitycznych. Ponadto, co warto zauważyć, badania włączone do analizy były przeprowadzane w odstępie czasowym wynoszącym do dziesięciu lat, a wszelkie zmiany w zakresie standardów opieki nad pacjentem nie zostały dostosowane. Podejście związane z przyjętą metodyką analizy MAIC zakłada ponadto, brak rozważania wpływu efektów podgrupy i modyfikacji leczenia na końcowe wyniki.

Wykres 1.



Mimo ograniczeń skorygowanego porównania pośredniego, należy mieć także świadomość, iż podejście z wykorzystaniem tej metody jest szczególnie przydatne w przypadku nowych terapii z niewielką liczbą badań (także jednoramiennych). Technika ta pozwala, bowiem na wypełnienie luki w postaci braku badań *head-to-head* i zwiększenie tym samym wiarygodności przedstawionych dowodów porównawczych. Wartym podkreślenia jest także wspólny cel, zarówno wnioskodawcy jak i decydenta, w zakresie syntezy dowodów porównawczych, który polega na zapewnieniu wykorzystania wszystkich odpowiednich i dostępnych danych na temat efektywności ocenianej interwencji, co umożliwia przeprowadzenie wiarygodnej analizy, stanowiącej istotną składową wniosku w procesie refundacyjnym.

Efektywność praktyczna

Wyszukiwanie doniesień naukowych nie wykazało badań porównawczych (tisagenlecleucel vs komparator) z zakresu analizy efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICO. Zidentyfikowano natomiast nieporównawcze, dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych, doniesienia dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z r/r ALL pochodzące m.in. z Francji, Niemiec i USA, tj. *Bader 2019* i *Bader 2020* [36, 37], *Dourthe 2019* i *Dourthe 2019b* [38, 39], *Grupp 2019* i *Pasquini 2019 – CIBMTR CT registry* [40, 41] oraz *Leahy 2019* [42].

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Przygotowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wymagało rozpoczęcia prac od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [13], a następnie na przeszukaniu źródeł w postaci stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) [48], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) [46], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [49], Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [47] oraz WHO Uppsala Monitoring Centre [50]. Nie zidentyfikowano badań (niepełniających kryteriów włączenia do analizy głównej), w ramach których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Analiza efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah®, tisagenlecleucel jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Kymriah® jest zawężone względem wskazań rejestracyjnych przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah® i obejmuje, jak wspomniano powyżej pacjentów z B-ALL.

W procesie wyszukiwania, nie zidentyfikowano badań porównawczych (z lub bez randomizacji) bezpośrednio analizujących efektywność produktu leczniczego Kymriah® w zestawieniu z blinatumomabem. Odnaleziono natomiast, jak wspomniano wyżej, 3 jednoramienne badania kliniczne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (tisagenlecleucel) we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. próby kliniczne *ELIANA (B2202)*, *ENSIGN (B2205)* i *B2101J (Pedi-CART19)*. W ramach systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych dla komparatora w analizowanej populacji pacjentów odnaleziono 2 jednoramienne badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS, tj. *MT 103-205* i *RIALTO*.

Wnioskowanie niniejszej analizy oparto o wyniki punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej takich jak: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita remisja (całkowita odpowiedź na leczenie) (CR), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej, całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi, odpowiedź częściowa (PR), brak odpowiedzi na leczenie (NR), a także czas trwania remisji (DoR) oraz jakość życia - w oparciu o kwestionariusze PedsQL i EuroQoL (EQ-5D). Oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych terapii dokonano analizując wyniki dotyczące następujących parametrów: zgony, toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w podziale na stopnie nasilenia, poszczególne AEs oraz utrata pacjentów z badania lub utrata z leczenia. Przeprowadzona analiza danych z zakresu skuteczności tisagenlecleucelu oraz interwencji alternatywnej (blinatumomab) w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, wykazała, iż **leczenie z udziałem ocenianej interwencji (produkt leczniczy Kymriah®) prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia tej grupy pacjentów.**

Skuteczność

W oparciu o przeprowadzoną metaanalizę danych zaczerpniętych z trzech badań dla tisagenlecleucelu, tj. *ELIANA*, *ENSIGN* oraz *Pedi-CART19*, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla okresu 6 miesięcy wynosi 86%, po 12 miesiącach

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

odsetek ten wynosi ~74%. Również dla dalszego okresu obserwacji w próbach klinicznych dla technologii Kymriah® raportowano bardzo wysokie odsetki przeżycia całkowitego, wynoszące dla 18 m-cy 70%, natomiast dla 24 miesięcy 63%.

W głównej próbie klinicznej oceniającej analogiczny punkt końcowy w populacji pacjentów objętych leczeniem blinatumomabem, wykazano, iż w okresie półrocznym prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosi 54,5%, po 12 miesiącach odsetek ten wyniósł ~37% a dla 24 miesięcy 26%. Dane porównawcze z zakresu analizy przeżycia dla ocenianej interwencji vs blinatumomab zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego: Kymriah® vs blinatumomab

Interwencja	Prawdopodobieństwo OS			
	6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy	24 miesiące
tisagenlecleucel	86%	74%	70%	63%
blinatumomab	54,5%	37%	Brak danych	26%

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego dla 36 miesięcy w populacji pacjentów objętych terapią tisagenlecleucelem oszacowano na poziomie 57%. Wysoki odsetek przeżycia całkowitego utrzymywał się także dla 4 lat i wyniósł 48% w badaniu *Pedi-CART19* (tisagenlecleucel), w próbach dotyczących blinatumomabu nie oceniano omawianego punktu końcowego dla tak odległych punktów czasowych, co niewątpliwie stanowi ograniczenie tych badań.

Mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych technologią opartą o tisagenlecleucel wyniosła 23,8 i 37,9 miesięcy, odpowiednio w badaniach *ENSGN* i *Pedi-CART19*. Była ona znacznie dłuższa aniżeli w przypadku pacjentów leczonych interwencją alternatywną, u których wyniosła 7,5 miesięcy (*MT 103-205*) do 13,1 miesięcy (*RIALTO*).



Ze względu na brak danych na temat punktu końcowego przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniach *MT 103-205* i *RIALTO* przeprowadzenie analizy porównawczej dla tisagenlecleucelu i blinatumomabu w przypadku tego punktu końcowego było niemożliwe.



Klinicznie istotnym efektem zdrowotnym, oprócz parametrów przeżycia jest także uzyskanie odpowiedzi na leczenie, które potwierdza skuteczność zastosowanego schematu leczenia. Zdecydowana większość pacjentów objętych terapią za pomocą technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu bardzo dobrze odpowiadała na zastosowane leczenie, a wartości poszczególnych parametrów z tego zakresu były znacząco wyższe aniżeli w grupie chorych, którym podawano blinatumomab.

Metaanaliza wyników z trzech badań, tj. *ELIANA*, *ENSGN* oraz *Pedi-CART19*, wykazała, iż **odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) w populacji pacjentów leczonych tisagenlecleucelem wyniósł 83%**, natomiast dane dla blinatumomabu (*MT 103-205*) wskazują na **ORR wynoszący ~39%**. Analogicznie przeprowadzone oszacowania (badania dla Kymriah vs główne badanie *MT 103-205* dla *BLINA*) wykazały również znaczącą różnicę w odsetku pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

W związku z tym, iż minimalna choroba resztkowa stanowi ważny czynnik prognostyczny w grupie chorych z oporną na leczenie lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, podkreślić należy przewagę technologii opartej o tisagenlecleucel nad blinatumomabem w zakresie uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%). Taki typ odpowiedzi odnotowano u 80-85% pacjentów leczonych Kymriah® oraz u 52% chorych objętych leczeniem blinatumomabem w badaniu rejestracyjnym MT 103-205.

Natomiast w próbach oceniających blinatumomab nie oceniano punktu końcowego DoR.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) analizowano zarówno w badaniach dla tisagenlecleucelu jak i blinatumomabu. Wśród pacjentów stosujących tisagenlecleucel uzyskano znacznie lepsze wyniki w tym zakresie (mediana RFS: ponad 33 miesiące lub mediana nieosiągnięta). Ponadto w badaniach oceniających Kymriah, raportowano także wysokie odsetki pacjentów po 6 miesiącach (71,4 - 81,5%), po 12 m-ch (61,2-66,6%), po 24 m-ch (56,6%), lub 63,5% po 21 miesiącach – dane z badania ELIANA) i 36 miesiącu obserwacji (45%), którzy przeżyli bez nawrotów choroby.

W głównej próbie klinicznej, w ramach której oceniano efektywność terapii blinatumomabem, tj. MT 103-205 mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wśród chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia wynosi 4,4 miesiące (95% CI: 2,3; 7,6). Oszacowany 6 miesięczny wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 44%. W badaniu RIALTO mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 8,5 miesięcy (95% CI: 3,4; NE). Wśród pacjentów stosujących tisagenlecleucel uzyskano zatem znacznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia bez nawrotu (większe mediany RFS) oraz wysokie odsetki pacjentów w 6, 12, 24 i 36 miesiącu obserwacji, którzy przeżyli bez nawrotów choroby.

Dodatkowym punktem końcowym analizowanym w badaniach dla Kymriah i blinatumomabu były liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczny HSCT. W przypadku badań ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART19 dostępne są dane zbiorcze, wskazujące, iż 17% pacjentów przeżyło przeszczep HSCT po terapii tisagenlecleucelem. W obu włączonych badaniach MT103-205 oraz RIALTO odsetek chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był zbliżony i wynosił 34% (w próbie MT 103-205) i 37% (RIALTO). Podobnie w obu włączonych pracach odsetek chorych z indukowaną blinatumomabem remisją choroby, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był zbliżony i wynosił 48% (MT 103-205) i 46% (RIALTO).

Analizę wpływu badanych form leczenia na jakość życia przeprowadzono jedynie w ramach próby klinicznej ELIANA. Wyniki oparto o odpowiedzi uzyskane w kwestionariuszach PedsQL i EuroQoL (EQ-5D). Pacjenci objęci zaawansowaną terapią z udziałem tisagenlecleucelu doświadczyli klinicznie istotnej poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) już w 3 miesiącu po infuzji. Warto podkreślić, iż poprawa ta utrzymywała się przez cały rok od podania leczenia. Wielu pacjentów z odpowiedzią na leczenie raportowało jakość życia (QoL) podobną do wartości referencyjnych notowanych u zdrowych dzieci i młodych dorosłych. Podobne wyniki zanotowano w każdej z domen narzędzia PedsQL (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie w szkole). W przypadku EQ-5D leczenie z udziałem tisagenlecleucelu prowadziło do obniżenia odsetka pacjentów, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, u których raportowano problemy ze zdolnością poruszania się, samoopieką, zwykłymi czynnościami, lękiem/depresją oraz bólem/dyskomfortem. W próbach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu nie badano wpływu

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów. Brak jest zatem możliwości porównawczego zestawienia wyników ocenianej interwencji względem komparatora w tym zakresie, mimo to należy podkreślić **silny pozytywny wpływ stosowania produktu leczniczego Kymriah® na parametry jakości życia w tej jakże źle rokującej grupie pacjentów.**

Bezpieczeństwo

Analiza wyników dla punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa zastosowanego leczenia wykazała natomiast, iż terapia oparta o tisagenlecleucel jest akceptowalnie bezpieczna. Pozytywne efekty jej podawania we wnioskowanej populacji pacjentów zdecydowanie przewyższają ryzyko związane z potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpić mogą w okresie po podaniu omawianej technologii.

Kymriah®

W ramach prób klinicznych z tisagenlecleucelem, w czasie pierwszych 30 dni od infuzji w zależności od badania, nie notowano zgonów (*Pedi-CART19*) lub odsetek zgonów wynosił poniżej 5% (*ELIANA*, *ENSGN*). W przypadku raportowania zgonów w tym okresie obserwacji, nie wykazano związku ich wystąpienia z podaniem leku. Przyczyną tych zgonów, jak podali autorzy badań, były progresja choroby lub krwawienia w obrębie mózgu. Znaczna część odsetka zgonów odnotowanych na dalszym etapie okresu obserwacji również związana była z progresją choroby.

W badaniu *ELIANA* każdy z pacjentów objęty leczeniem z udziałem tisagenlecleucelu doświadczył co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Najczęściej notowanymi AEs ogółem w kluczowym badaniu *ELIANA* były: zespół uwalniania cytokin (CRS), gorączka, zmniejszony apetyt, gorączka neutropeniczna, ból głowy, hipogammaglobulinemia, anemia, obniżenie liczby płytek krwi. AEs, których wystąpienie wiązano się z zastosowanym leczeniem, a które raportowano u największej grupy chorych to CRS (~77%) oraz hipoglobulinemia (prawie 30%). Najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi w 4. stopniu nasilenia, związanymi z przyjętym leczeniem były: CRS (ok. 25%) oraz obniżenie liczby białych krwinek, nadciśnienie, obniżenie liczby neutrofilów, obniżenie liczby płytek krwi, obniżenie liczby limfocytów, małopłytkowość (wszystkie <10%). Wśród poważnych AEs, które wystąpiły podczas okresu obserwacji w badaniach z tisagenlecleucelem były: CRS (60-70%), gorączka neutropeniczna (20-35%), nadciśnienie (~10%), gorączka, ostre uszkodzenie nerek, niedotlenienie, niewydolność oddechowa (poniżej 10%). Większość zdarzeń niepożądanych raportowano w trakcie pierwszych 8 tyg., po podaniu tisagenlecleucelu. Częstość ich występowania (także poważnych AEs) znacząco malała po upływie 2 miesięcy od infuzji. Zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI, ang. *adverse events of special interest*) notowano u blisko 90% pacjentów i większość przypadków była w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Najczęściej notowanym AESI był CRS, a wśród zdarzeń niepożądanych wymagających specjalnej uwagi w 3. i 4. stopniu nasilenia także CRS oraz gorączka neutropeniczna, cytopenia hematopoetyczna, infekcje, neurologiczne zdarzenia niepożądane oraz zespół rozpadu guza (TLS). Mediana czasu do wystąpienia CRS wyniosła 3-4 dni, natomiast medianu czasu jego trwania 8 dni. U 27-50% pacjentów z CRS konieczne było podanie systemowej terapii antycytokinowej (takiej jak tocilizumab) z lub bez kortykosteroidów. Infekcje raportowano u ponad 40% chorych w ciągu 8 tyg. od podania tisagenlecleucelu. Infekcje w stopniu 3 notowano, u co piątego pacjenta. W okresie 8 tydzień – 1 rok infekcje wyąpiły u połowy pacjentów, z czego jedynie u 1/6 chorych ich wystąpienie wiązano z zastosowanym leczeniem. Neurologiczne zdarzenia niepożądane obserwowano u 40% badanych w ciągu 8 tyg. od infuzji. U 12% pacjentów zdarzenia te były w 3 stopniu nasilenia. Większość neurologicznych zdarzeń niepożądanych wystąpiło podczas CRS. Najczęściej notowanymi neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były: encefalopatia, stan zmieszania, delirium, drżenie, niepokój, senność. Większość z nich miała przejściowy charakter, a ich kontrola możliwa była dzięki leczeniu wspomagającemu. U ok. 35% pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna w ciągu pierwszych 8 tyg. od podania tisagenlecleucelu. U ¼ chorych odnotowano gorączkę neutropeniczną (maksymalnie w 3 lub 4 stopniu nasilenia), która związana była z zastosowanym leczeniem. Neutropenia utrzymująca się powyżej 28 dni w stopniu 3 lub 4 wystąpiła u ponad 50% pacjentów. Małopłytkowość utrzymująca się powyżej 28 dni obserwowano u ~40% chorych. Nie notowano wystąpienia działania onkogennego oraz natychmiastowej reakcji alergicznej po podaniu tisagenlecleucelu.

Zespół uwalniania cytokin jest wysoce specyficznym efektem związanym z przyjęciem zaawansowanej terapii w postaci CAR-T. Takich zdarzeń w badaniach, w ramach których oceniano profil bezpieczeństwa przyjętego komparatora dla Kymriah®, tj. blinatumomabu odnotowano znacznie mniej.

W próbach klinicznych, w których podawano terapię z tisagenlecleucelem utracono ok. 40% pacjentów z udziałem w badaniu, w tym z powodu zgonów, braku efektywności leczenia, złamania zapisów protokołu, wycofania zgody pacjenta lub decesji lekarza.

Blinatumomab

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Natomiast, jak raportowano w badaniach, w których stosowano blinatumomab główną przyczyną zgonów były zdarzenia niepożądane (7%) w próbie MT103-205 oraz u 8% w badaniu RIALTO lub progresja choroby (33% - RIALTO).

U 99-100% pacjentów leczonych blinatumomabem wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, a u 65-87% chorych były to zdarzenia w ≥ 3 stopniu nasilenia. Ciężkie AES raportowano u 46% pacjentów. Zdarzenia niepożądane ogółem związane z zastosowanym leczeniem raportowano u $\sim 74\%$ pacjentów, a AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia u 36% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane notowano u ok. 1/4 pacjentów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 6 pacjentów (7%) w próbie MT103-205 oraz u 9 pacjentów (8%) w badaniu RIALTO. Autorzy badania MT 103-205 wśród przyczyn zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wymienili: niewydolność wielonarządową (2 pacjentów), sepsę (1 pacjent), infekcję grzybiczą (1 pacjent), niewydolność oddechową (1 pacjent) oraz trombocytopenię (1 pacjent).

W próbie klinicznej MT 103-205 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od związku przyczynowego, były: gorączka (80% pacjentów), anemia (41%), nudności (33%) oraz ból głowy (30%). Natomiast w badaniu RIALTO: gorączka (83% pacjentów), reakcja w miejscu infuzji (67%), infekcje (44%), zdarzenia neurologiczne (43%) oraz cytopenia (40%).

Najczęściej notowanymi AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, bez związku z zastosowanym leczeniem były: cytopenia (38%), anemia (36%), trombocytopenia (21%), infekcje (18%), oraz neutropenia, gorączka neutropeniczna i hipokaliemia (po 17%). Natomiast wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (TRAE) w ≥ 3 stopnia nasilenia były: reakcja w miejscu infuzji (12%), cytopenia (9%), neutropenia (6%) oraz infekcje i zdarzenia neurologiczne (po 5%).

W przypadku badań analizujących bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu podano, iż z próby MT 103-205 utracono ogółem 80% pacjentów, z czego większość przypadków stanowiły zgony. W badaniu RIALTO podano informację o utracie: 26% pacjentów z powodu progresji choroby, 21% pacjentów z powodu przejścia do allo-HSCT, 8% pacjentów z powodu obecności $>25\%$ blastów na zakończenie pierwszego cyklu leczenia, 8% pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 7% pacjentów z powodu wznowy hematologicznej lub pozaszpikowej po uzyskaniu CR.

W tabeli poniżej zestawiono częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach dla tisagenlecleucelu i blinatumomabu.

Tabela 2. Zdarzenia niepożądane: Kymriah® vs blinatumomab

Interwencja		Zdarzenia niepożądane, %				
		AEs ogółem	AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	CRS	AEs neurologiczne
Tisa-cel	ELIANA	100%	88%	95%	77%	40%
	ENSIGN	bd	86%	$>90\%$	89%	31%
	Pedi CART19	bd	bd	bd	89%	50%
BLIN	MT 103-205	100%	87%	bd	11%	24%
	RIALTO	99%	65%	74%	16%	43%

Podsumowując, profil bezpieczeństwa obu porównywanych opcji terapeutycznych, mając na uwadze ciężki stan pacjentów, jest w dużej mierze podobny, zarówno pod względem samej toksyczności jak i częstości notowanych zgonów czy utraty pacjentów z leczenia lub z badania. Znaczącą różnicą jest obserwowanie po podaniu tisagenlecleucelu zespołu

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

uwalniania cytokin, także w wysokim stopniu nasilenia. Jego wystąpienie wiąże się z koniecznością szybkiej interwencji medycznej z hospitalizacją włącznie.

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji/doniesień konferencyjnych, w których zamieszczono wyniki badań oceniających efektywność praktyczną tisagenlecleucelu vs blinatumomab (dane porównawcze). Dostępne były natomiast nieporównawcze doniesienia konferencyjne dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z r/r ALL (*Bader 2019 i Bader 2020, Dourthe 2019 i Dourthe 2019b,, Grupp 2019 i Pasquini 2019 – CIBMTR CT registry oraz Leahy 2019*).

Wyniki badania *Bader 2019 i Bader 2020* potwierdzają wysoką skuteczność leczenia z udziałem tisagenlecleucelu w opornych/nawrotowych postaciach ALL w zakresie odpowiedzi na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie bez minimalnej choroby resztkowej uzyskano, w zależności od źródła u 80% lub 74% pacjentów. Odsetki pacjentów z istotnymi klinicznie zdarzeniami niepożądanymi (jak CRS, neurotoksyczność) były niższe niż w badaniach klinicznych.

W ramach badań *Dourthe 2019 i Dourthe 2019b* również potwierdzono wysoką skuteczność leczenia z udziałem tisagenlecleucelu w r/r ALL. Całkowitą odpowiedź na leczenie bez minimalnej choroby resztkowej uzyskano u ~87% pacjentów, a CR ogółem u 95% chorych. Żaden z pacjentów nie przeszedł przeszczepu HSCT w czasie CR po infuzji tisagenlecleulem. Nawrót choroby wystąpił u 5 pacjentów. Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń w 7,2 miesięcznym okresie obserwacji. Prawdopodobieństwo 18 m-go OS wyniosło 80%, a prawdopodobieństwo 18 m-go EFS 58%, co jest zbliżone do wyników uzyskanych w ramach badań klinicznych. Neutropenię ≥ 3 stopnia nasilenia oraz trombocytopenię ≥ 3 stopnia nasilenia notowano u 1/3 pacjentów. Warto natomiast podkreślić, iż odsetki pacjentów z istotnymi klinicznie zdarzeniami niepożądanymi (jak CRS, neurotoksyczność) były zbliżone do wyników badań klinicznych. Niemniej jednak skoordynowane działania mające na celu leczenie AEs, wraz z przyjęciem pacjenta na oddział intensywnej opieki medycznej pozwoliły zredukować częstość występowania wczesnych zgonów.

W badaniach *Grupp 2019 i Pasquini 2019* raportowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie u 88% pacjentów, prawdopodobieństwo półrocznego OS na poziomie 94%, a prawdopodobieństwo półrocznego EFS na poziomie 68%. Notowano niższe niż w badaniach klinicznych częstości występowania zespołu uwalniania cytokin w ≥ 3 stopniu nasilenia (13%), infekcje w trakcie pierwszych 3 miesięcy od podania infuzji notowano u ok 35% pacjentów. W trakcie okresu obserwacji raportowano 2 zgony z przyczyn niezwiązanych z podanym tisagenlecleulem.

Wyniki badania *Leahy 2019*, wskazują na wysokie odsetki prawdopodobieństwa 12-miesięcznego przeżycia wolnego od nawrotu, tj. ~70% oraz prawdopodobieństwa 12-miesięcznego przeżycia całkowitego na poziomie ok. 80%.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności ocenianej interwencji uzyskanych w ramach rzeczywistej praktyki względem rezultatów z prób klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Badania kliniczne vs efektywność praktyczna –wyniki leczenia tisagenlecleulem

Typ dowodów	Efekty zdrowotne						
	Mediana OS	Prawdopodobieństwo OS			Odpowiedź na leczenie – CR lub CRi	Prawdopodobieństwo DoR 6 m-cy	Prawdopodobieństwo EFS 6 m-cy
		6 m-cy	12 m-cy	18 m-cy			
Badania kliniczne	24 m-ce, 38 m-cy lub nie osiągnięto	87%	74%	70%	84%	■	■
Efektywność praktyczna	Nie osiągnięto	90-95%	80%	80%	80-95%	77%	68%

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Reasumując, **wyniki badań (dane pochodzące od ponad 270 pacjentów) z zakresu efektywności praktycznej potwierdzają wysoką skuteczność tisagenlecleucelu w obrębie parametrów przeżycia i odpowiedzi na leczenie, a profil bezpieczeństwa był lepszy aniżeli analogiczny uzyskany w ramach prób klinicznych.**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji (produkt leczniczy terapii zaawansowanej Kymriah® - tisagenlecleucel), stosowany w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, potwierdziła, że poziom tolerancji leczenia jest akceptowalny, a profil bezpieczeństwa dopuszczalny mając na uwadze stopień zaawansowania analizowanej jednostki chorobowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah®, najczęściej notowywanymi (bardzo często ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi wg klasyfikacji MedDRA podczas terapii opartej o tisagenlecleucel są: infekcje (wirusowe, bakteryjne, grzybicze, z nieokreślonym patogenem), zespół uwalniania cytokin i hipogammaglobulinemia jako zaburzenia pracy układu immunologicznego, zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci gorączki neutropenicznej, neutropenii, krwotoku, niedokrwistości i małopłytkowości, zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia), zaburzenia psychiczne (stan majaczeniowy, lęk, zaburzenia snu), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, encefalopatia), arytmia jako zaburzenie pracy serca, zaburzenia naczyniowe (hipotensja, nadciśnienie), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel, duszność, niedotlenienie narządów i tkanek), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha), wysypka jako zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów), ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk, ból, dreszcze) oraz odchylenia w badaniach diagnostycznych (zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej).

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji. Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji (bez podziału na wskazanie) zidentyfikowano natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano natomiast listę produktów poddanych dodatkowemu monitoringowi, na której znajduje się tisagenlecleucel, będący nowym lekiem biologicznym (Kymriah®), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS, polegającej na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów leczniczych.

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah®, w ramach którego zamieszczono istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w czasie terapii CAR-T z udziałem tisagenlecleucelu, opierają się na ChPL omawianej interwencji. Celem minimalizacji ryzyka wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych konieczne jest przestrzeżenie zapisów ChPL, podobnie jak w przypadku odnotowania poszczególnych AEs (w tym CSR).

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że tisagenlecleucel (Kymriah®) stosowany w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Wnioski

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) stosowanego w terapii dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, którzy stanowią populację docelową. Analiza obejmuje porównanie z refundowaną technologią opcjonalną w postaci blinatumomabu.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, a wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Kymriah® należy do technologii medycznych CAR-T CD19, w której stosuje się autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19. Tisagenlecleucel jest więc autologiczną, immunokomórkową i wysoce zaawansowaną terapią przeciwnowotworową, która polega na genetycznym przeprogramowaniu własnych komórek (limfocyty T) pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR) w celu identyfikacji złośliwych i niezłośliwych komórek B wykazujących ekspresję CD19. Autologiczny materiał pobrany od pacjenta w czasie leukaferezy jest w laboratorium produkcyjnym wzbogacany w limfocyty T, które są następnie aktywowane/transdukowane, namnażane *ex vivo* do osiągnięcia docelowej dawki, a następnie kriokonserwowane przed wysłaniem do ośrodka zajmującego się leczeniem danego pacjenta i podane, co bardzo istotne, **w postaci jednorazowej infuzji dożylniej**. Jest to szczególnie ważne w terapii pacjentów z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną, którzy najczęściej są już po wielu etapach leczenia składających się z bardzo wielu infuzji leków oraz innych zabiegów diagnostycznych. Każdy kolejny schemat leczenia z dodatkowymi infuzjami stanowi bardzo duże obciążenie dla organizmu z powodu występowania toksyczności oraz przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Zastosowanie w tej grupie pacjentów produktu leczniczego Kymriah® pozwoli na ograniczenie terapii do jednorazowej infuzji dożylniej.

Badaniami, których wyniki uwzględniono w niniejszej analizie są: *ELIANA (B2202)*, *ENSIGN (B2205J)*, *Pedi-CART19 (B2101J)* – dla ramienia tisagenlecleucelu oraz badanie rejestracyjne *MT 103-205* i próba *RIALTO* – dla blinatumomabu.

Podsumowując wyniki niniejszej analizy, stosowanie nowatorskiej, **wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem** w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, **cechuje się lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego opartego o blinatumomab**. Wykazano przewagę tisagenlecleucelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzeń, odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź ogółem oraz całkowita remisja) oraz przeżycie wolne od nawrotu. Warto również podkreślić, mimo braku danych porównawczych (brak wyników dla BLIN), iż zaobserwowano **pozytywny, klinicznie istotny wpływ terapii z tisagenlecleucelem na parametry oceny jakości życia**. Ponadto, mając na uwadze ciężki stan pacjentów źle rokujących z powodu nawrotowej/opornej postaci B-ALL, obie porównywane terapie cechują się akceptowalnym bezpieczeństwem, z niskim odsetkiem zgonów i przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z przyjętym postępowaniem terapeutycznym.

Terapie CAR-T, w tym Kymriah były już szczegółowo analizowane pod kątem oceny zasadności ich finansowania ze środków publicznych w wielu krajach, również na terenie Europy. Dokumenty opracowane przez organizacje CADTH oraz NICE na potrzeby procesów decyzyjnych, dostarczają użytecznych podsumowań kluczowych wyzwań stojących przed jednostkami HTA w ocenie terapii z wykorzystaniem CAR-T. Wymienia się wśród nich:

- **Terapie genowe często nie spełniają wymogów dowodowych i cenowych obecnych wytycznych praktyki decyzyjnej i modeli refundacyjnych** (m.in. w zakresie dostępnych badań klinicznych, trudnej do oszacowania wielkości populacji docelowej, obciążenia chorobą i znacznych niezaspokojonych potrzeb medycznych ściśle zdefiniowanej populacji pacjentów);
- **Efektywność CAR-T testowana jest najczęściej w badaniach z pojedynczym ramieniem na stosunkowo małych populacjach**, z uwagi na stopień zaawansowania nowotworowego procesu chorobowego oraz etyczne implikacje wstrzymania, bądź ograniczenia dostępu do nowego skutecznego leczenia potencjalnie ratującego życie, wynikającego z metodologii badań porównawczych, w tym eksperymentów z losowym przydziałem pacjentów do grup;
- **Konstruowanie efektywnych strategii cenowych opartych na wartości (ang. value-based pricing models) ograniczone jest przez brak porównawczych lub długoterminowych danych dotyczących skuteczności oraz niepewność co do mechanizmów kształtowania cen i zasobów niezbędnych do bezpiecznego wdrożenia technologii medycznej;**
- **Okres obserwacji badań z CAR-T często jest względnie krótki**, a znaczna część danych dotyczy oceny odpowiedzi na leczenie i/lub przeżycia, co rodzi trudności w przeprowadzaniu pełnej analizy skuteczności terapii;
- **Adekwatność wybranych komparatorów często jest niewystarczająco uargumentowana a interwencje alternatywne nie w pełni zdefiniowane**. Ponadto dostrzec należy różnice pomiędzy systemami opieki zdrowotnej w zakresie dostępnych komparatorów;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- W krajach, w których nie zatwierdzono jeszcze terapii opartej na wykorzystaniu CAR-T bądź proces przyznawania decyzji o finansowaniu z budżetu płatnika publicznego jest w toku, zasadne jest wykorzystanie doświadczeń agencji, które dostosowały przebieg procesów decyzyjnych do specyfiki wynikającej ze złożoności i innowacyjnego charakteru terapii genowych CART-T oraz znalazły rozwiązania mające na celu sprostanie wyzwaniom towarzyszącym tego typu leczeniu [17].

Znamiennym jest zwrócenie uwagi na fakt, iż pacjenci oporną/nawrotową postacią B-ALL narażeni są na istotne klinicznie pogorszenie jakości życia, co po części wynika z przedłużającej się choroby, często braku efektów leczenia, konieczności prowadzenia dalszej, zwykle bardziej intensywnej terapii i związanej z nią toksyczności oraz z kolejnymi zabiegami diagnostycznymi. Obecnie pacjenci z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach pod względem wydłużenia życia oraz poprawy i utrzymania jakości życia na oczekiwanym poziomie, a udostępnienie w ramach wnioskowanego programu lekowego, najnowocześniejszej obecnie w leczeniu postaci r/r ALL, terapii zaawansowanej Kymriah® przyczyni się do poprawy efektywności leczenia w analizowanej populacji.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

3. METODYKA

3.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o objęcie refundacją leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanym na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej (tisagenlecleucel), opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. Analizę kliniczną, tj. analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
2. Ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu rzeczywistej praktyki (opcjonalnie).

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P – ang. *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I – ang. *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C – ang. *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – w ramach tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O – ang. *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie);
 - (S – ang. *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie.

Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

1. sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
2. konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
3. przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
4. systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 1. narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 2. wykonanie zestawień tabelarycznych, pokazujących konstrukcję i wyniki badań klinicznych.
- Analiza ilościowa:
 1. ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 2. w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA.
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

3.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

3.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla Kymriah®

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Populacja dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia**
Interwencja (I)	Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji - autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory (C)	Blinatumomab	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

<p>Wyniki zdrowotne (O)</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>); • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. <i>relapse-free survival</i>); • odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), całkowita remisja (CR, ang. <i>complete remission</i>), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi) oraz całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp), odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. <i>non response</i>); • czas trwania remisji (DoR, ang. <i>duration of remission</i>); • jakość życia - w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D) (lub inne kwestionariusze); • przeszczepienie allo-HSCT; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii; • utrata pacjentów z badania /z leczenia; • zgony; 	<p>1) Badania, w których oceniano jedynie parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne tisagenlecleucelu, immunogenność, parametry oceniające biodostępność lub biochemię leku;</p> <p>2) Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</p>
<p>Typ badań (S)</p>	<p>Przeglądy systematyczne; Randomizowane badania kliniczne; Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji; Badania jednoramienne*;</p>	<p>Badania / analizy retrospektywne; Opisy oraz serie przypadków, Badania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi; Badania przedkliniczne</p>
<p>Inne kryteria</p>	<p>Badania opublikowane; Liczba pacjentów w badaniu ≥ 10; Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne; Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)</p>	<p>Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty zawierające jedynie wyniki cząstkowe), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

*praktyka ogólnie przyjęta w przypadku chorób rzadkich, ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych w tego typu jednostkach chorobowych; **w uzasadnionych przypadkach uwzględnione zostaną również wyniki dla szerszej populacji (np. ALL ogółem, tj. z komórek B lub T)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną tisagenlecleucelu i zdefiniowanego komparatora. Konieczne zatem było przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji.

Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano upubliczniony przegląd systematyczny opracowany na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® [16], który zaktualizowano, od wymienionej w analizach daty wyszukiwania, w zakresie przeglądu badań dla blinatumomabu.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 5. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Populacja dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia**
Interwencja (I)	Blinatumomab	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory (C)	Jakikolwiek komparator/ Brak komparatora	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>); • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. <i>relapse-free survival</i>); • odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), całkowita remisja (CR, ang. <i>complete remission</i>), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi) oraz całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp), odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. <i>non response</i>); • czas trwania remisji (DoR, ang. <i>duration of remission</i>); 	<p>1) Badania, w których oceniano jedynie parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne, immunogenność, parametry oceniające biodostępność lub biochemię leku;</p> <p>2) Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia - w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D) (lub inne kwestionariusze); przeszczepienie allo-HSCT; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii; utrata pacjentów z badania /z leczenia; zgony; 	
Typ badań (S)	<p>Przeglądy systematyczne;</p> <p>Randomizowane badania kliniczne;</p> <p>Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji;</p> <p>Badania jednoramienne*;</p>	<p>Badania / analizy retrospektywne;</p> <p>Opisy oraz serie przypadków,</p> <p>Badania wtórne, niebędące przeglądami systematycznymi;</p> <p>Badania przedkliniczne</p>
Inne kryteria	<p>Badania opublikowane;</p> <p>Liczba pacjentów w badaniu ≥ 10;</p> <p>Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne;</p> <p>Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)</p>	<p>Doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty zawierające jedynie wyniki częściowe), publikacje typu list, komentarz w sytuacji jeśli dostępne są wersje pełnotekstowe</p>

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Analiza efektywności praktycznej – badanie typu *real-life experience* (m.in. dane z rejestrów, dane postmarketingowe);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg Charakterystyki Produktu Leczniczego;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA, WHO UMC;
 - opublikowane badania wykluczone z analizy głównej (nie spełniające predefiniowanych kryteriów włączenia), w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

3.4. Metody identyfikacji badań

3.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano tisagenlecleucel (Kymriah®) stosowany jako zaawansowane leczenie przeciwbiałaczkowe w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. Medical Subject Headings) i Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews);
- inne przeglądy doniesień (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews).

Dodatkowo przeszukano strony internetowe czasopism *Blood* i *ASH*. (w załączniku zamieszczono wyniki tych wyszukiwań).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 12.1 (łącznie wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych).

Ostatnie przeszukiwanie w bazach medycznych przeprowadzono 4.03.2020 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (WM, MG). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

3.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (według definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. Medical Subject Headings) i EMTREE (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov;
 - www.clinicaltrialregister.eu.

Dodatkowo przeszukano strony internetowe czasopism *Blood* i *ASH*. (w załączniku zamieszczono wyniki tych wyszukiwań).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Ostatnie wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 4.03.2020 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 12.1.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (WM, MG), którzy w przypadku wystąpienia niezgodności uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

Wyszukiwanie dla komparatora: blinatumomab

W przypadku nieodnalezienia badań *head-to-head* dla porównania Kymriah® vs blinatumomab we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie dla komparatora. Jego celem była identyfikacja prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie analizy pośredniej lub badań pozwalających

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

jakościowo zestawień wyników (*naive comparison*) dla interwencji i komparatora (w przypadku niezidentyfikowania badań z grupami kontrolnymi).

Wyszukiwanie dla komparatora przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną powyżej z tą różnicą, iż przeszukano 3 główne bazy informacji medycznej, tj. Medline przez PubMed, Cochrane Library oraz EMBASE, w dniu 4.03.2020 r.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania dla blinatumomabu nie zastosowano żadnych ograniczeń (załącznik 12.2).

3.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (tisagenlecleucel, Kymriah®) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu) Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „tisagenlecleucel OR Kymriah”.

Odnaleziono odpowiednio 69 (w tym 5 dotyczy wnioskowanej populacji) oraz 10 badań klinicznych (4 dla wnioskowanej populacji).

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej.

Tabela 6. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2015-003736-13 (CCTL019B2205J) <i>(A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia)</i>	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=64)	tisagenlecleucel	Badanie z dostępnymi wynikami na stronie internetowej rejestru (ENSIGN)
EudraCT Number: 2016-001991-31 (CCTL019B2001X) <i>(Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019)</i>	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=70)	tisagenlecleucel	Zakończone; brak dostępnych wyników na stronie internetowej rejestru
EudraCT Number: 2013-003205-25 (CCTL019B2202) <i>(A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia)</i>	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=115)	tisagenlecleucel	W toku; badanie bez dostępnych wyników na stronie internetowej rejestru (ELIANA)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2017-002849-30 (CCTL019B2101J/CHP-959) <i>(A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma)</i>	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki (B-ALL) i chłoniaka (non-Hodgkin's lymphoma) (planowana liczba pacjentów, którzy zostaną włączeni do badania, N=86)	tisagenlecleucel	Badanie bez dostępnych wyników na stronie internetowej rejestru (Pedi CART19)

Data wyszukiwania: 2.03.2020r.

Tabela 7. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
NCT02228096 <i>(A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia)</i>	Populacja pediatryczna (3-21 lat) z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=64)	tisagenlecleucel	Zakończone (ENSIGN)
NCT02435849 <i>(A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia)</i>	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych (≤25 lat) z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=115)	tisagenlecleucel	Etap rekrutacji; (ELIANA)
NCT01626495 <i>(CHP 959 - A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma)</i>	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych (1-24 lata) z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=73 pacjentów aktualnie zaakwalifikowano do udziału w badaniu)	tisagenlecleucel	Zakończone (Pedi CART19)
NCT03123939 <i>(Expanded Treatment Protocol for Relapsed/Refractory Pediatric/Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients to be Treated With CTL019)</i>	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych (≤25 lat) z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=69)	tisagenlecleucel	Aktywne, brak rekrutacji
NCT04156659	Populacja pediatryczna i młodych dorosłych	tisagenlecleucel	Przed rekrutacją

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Numer NCT	Populacja	Interwencja	Status badania
(A Phase II, Single Arm, Multi-center Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia)	(≤25 lat) z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=20)		
NCT03642626 (Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies)	Populacja pediatryczna i dorosłych (0-25 lat) z nawrotową/oporną postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (N=łącznie 120; do badania włączono również dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową postacią DLBCL)	tisagenlecleucel	Etap rekrutacji

Data wyszukiwania: 2.03.2020r.

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej dla komparatora (blinatumomab), przeszukano rejestry badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: Blincyto OR blinatumomab.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 64 badania trwające, spośród których 10 posiadało status badań zakończonych (*completed*). W wyniku przeprowadzonej selekcji zidentyfikowano jedno prospektywne badanie kliniczne o numerze *NCT01471782*, będące badaniem *MT 103 - 205*. Ponadto zidentyfikowano również inne trwające badanie kliniczne o numerze *NCT02187354*, będące badaniem *RIALTO* oraz badanie *NCT02412306* będące badaniem *Horai* (które z obecnej analizy zostało wykluczone ze względu na niespełnienia kryterium PICO w postaci wymaganej liczebności pacjentów w badaniu).

W wyniku przeszukiwania rejestru [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) odnaleziono łącznie 33 badania, z czego trzy badania będące odpowiednio próbami klinicznymi *MT103-205*, *RIALTO* spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w oparciu o informacje zamieszczone na stronie internetowej rejestru oraz *Horai*, które finalnie zostało wykluczone a AKL dla Kymriah.

Poniżej w tabeli zestawiono informacje dotyczące badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną blinatumomabu, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w ramach analizy głównej.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 8. Zestawienie odnalezionych badań klinicznych - blinatumomab

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
<p>Badanie RIALTO NCT02187354 oraz EudraCT 2014-001700-21</p>	<p><i>An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</i></p>	<p>Dzieci i młodzież od 28 dnia życia do 18 rż. z BCP-ALL, Ph (-), CD 19+ z oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (bd)</p>	<p>BLIN dawkowanie 5/15 µg/m²/dzień max. liczba cykli 5</p>	<p>Badanie kliniczne typu <i>expanded access</i></p>	<p>Badanie trwające- brak wyników na stronie</p>
<p>Badanie MT 103-205 NCT01471782 oraz EudraCT 2010-024264-18</p>	<p><i>A Single-Arm Multicenter Phase II Study Preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</i></p>	<p>Dzieci i młodzież od <18 rż. (2-17 lat) z BCP-ALL, Ph (-), CD 19+ z oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu komórek allogenicznych krwiotwórczych (N = 93)</p>	<p>BLIN, dawkowanie 5-30 µg/m²/dzień max. liczba cykli 5</p>	<p>Jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy, typu <i>open-label</i></p>	<p>Badanie ukończone: maj 2016 r. Wyniki dostępne pod poniższymi linkami* oraz **</p>
<p>Badanie Horai NCT02412306 oraz EudraCT2017-003778-15</p>	<p><i>A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study)</i></p>	<p>Dzieci i młodzież od 1. r.ż. z BCP-ALL, Ph (-), CD 19+ z oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu komórek allogenicznych krwiotwórczych (bd)</p>	<p>BLIN, dawkowanie 5-15 µg/m²/dzień max. liczba cykli 5</p>	<p>Badanie kliniczne Ib/II fazy</p>	<p>Badanie trwające- brak wyników – dostępna publikacja, w oparciu o którą badanie wykluczone z niniejszej analizy</p>

*<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471782?term=blincyto+or+blinatumomab&rslt=With&rank=5>;

** <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024264-18/results>

Data wyszukiwania 3.03.2020r.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

3.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian;
 - dla danych typu „time to event” wyniki przedstawiono w postaci median oraz hazardu względnego.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

3.6. Ocena jakości danych

3.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

- wypaczenie selekcji (ang. selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. W przypadku zidentyfikowania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy wykorzystano skalę AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [11].

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [1].

3.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

3.7. Analiza ilościowa

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

3.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 7, 8, 9]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4, 7]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [10].

3.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

3.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

3.8. Metaanaliza statystyczna

3.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

3.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [4]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

3.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

(1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

4. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o objęcie refundacją oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

Wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono bez ograniczenia na datę opublikowania przeglądu.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) i innych materiałów/ stron nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniający kryteria włączenia do analizy (PICOS) i zawierających najnowsze wyniki badań z zakresu omawianego problemu decyzyjnego, tj. opublikowanych w 2019 roku.

[REDAKTOR] w ramach, której analizowano dane zebrane z poziomu pacjentów z trzech, dostępnych dla wnioskowanej populacji pacjentów, prób klinicznych *ELIANA (B2202)* i *ENSIGN (B2205J)*, *B2101J (Pedi-CART19)* oraz badania dla komparatora, tj. blinatumomabu: główna, rejestracyjna próba kliniczna *MT103-205 (von Stackelberg 2016, Gore 2018)*, została opisana w niniejszym rozdziale.

Wszystkie badania, które zawiera ww. przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji i komparatora, zostały włączony do niniejszej analizy.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

[Redacted text block]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań *head-to-head*, bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucelu z komparatorem, tj. blinatumomabem, w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Odnaleziono natomiast 3 jednoramiennie badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną Kymriah® (tisagenlecleucel) w analizowanej populacji pacjentów:

1. *ELIANA (B2202)* [20, 21, 22, 24];
2. *ENSIGN (B2205J)* [22, 27];
3. *Pedi CART19 (B2101J)* [22, 29, 30, 31].

Zbiorcze zestawienie kluczowych informacji na temat zidentyfikowanych badań dla tisagenlecleucelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Badania kliniczne - Kymriah®

Charakterystyka	Badanie		
Akronim	Pedi CART19	ENSIGN	ELIANA
Kod ID	B2101J	B2205J	B2202
Numer NCT	NCT01626495	NCT02228096	NCT02435849
Opublikowane źródła*	Maude 2016, Levine 2016	Maude 2016, Maude 2018_poster	Maude 2018, Grupp 2018, Grupp 2019, Laetsch 2019
Cel badania	Określenie bezpieczeństwa, tolerancji oraz możliwości podania tisagenlecleucelu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi z obecnością CD19. Ocena i dostosowanie dawki tis-cel	Określenie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną pB-ALL	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki komórkowej po zastosowaniu tisagenlecleucelu w populacji dzieci i młodych dorosłych z oporną/nawrotową postacią B-ALL
Typ badania	Jednoramiennie badanie kliniczne fazy I/IIa	Jednoramiennie badanie kliniczne fazy II	Jednoramiennie badanie kliniczne fazy II
Data rozpoczęcia/zakończenia	sierpień 2011/lipiec 2019	sierpień 2014/maj 2019	kwiecień 2015/listopad 2022
Status	Zakończone	Zakończone	W toku

*uwzględniono źródła przedstawiające najliczniejszą populację pacjentów z najpóźniejszymi punktami odcięcia

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

Wyniki dla głównych badań włączonych do niniejszej analizy, których jeszcze nie opublikowano, zostały udostępnione przez Wnioskodawcę [22]. W pozostałych przypadkach opis wyników oparto o dane opublikowane (m.in. część wyników dotyczących skuteczności tisagenlecleucelu, wyniki oceny profilu bezpieczeństwa w próbie klinicznej ELIANA, wyniki badań dla blinatumomabu).

W związku z powyższym, celem przedstawienia porównania tisagenlecleucel vs blinatumomab przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla komparatora. W jego wyniku zidentyfikowano łącznie 3 badania oceniające efektywność stosowania blinatumomabu w ALL:

1. MT103-205 (von Stackelberg 2016, Gore 2018) [32, 33];
2. RIALTO (Locatelli 2018_abstrakt, Locatelli 2019_abstrakt) [34, 35];
3. Horai (Horibe 2018_abstrakt) [179].

Badanie Horai (Horibe 2018) jest badaniem fazy Ib/II, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu w populacji pacjentów azjatyckich (rasa żółta). W związku z tym, iż predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu obejmowały m.in. liczbę pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu ≥ 10 , próba Horai (w publikacji Horibe 2018 przedstawiono wyniki dla 9 pacjentów) została wykluczona z ekspertyzy.

Próba kliniczna MT103-205 (von Stackelberg 2017, Gore 2018), jest badaniem I/II fazy określającym optymalne dawkowanie blinatumomabu (I faza) i jednocześnie oceniającym jego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w analizowanej populacji (II faza).

Badanie RIALTO (Locatelli 2018, Locatelli 2019) jest badaniem typu *expanded access study*.

Główne porównanie, stanowiące podstawę niniejszej analizy, to [REDACTED] oparte o dane dla ELIANA (B2202)+ENSGN (B2205I)+Pedi CART19 (B2101I) vs MT103-205 (von Stackelberg 2016). Wyniki próby RIALTO przedstawiono natomiast w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe/uzupełniające. Wynika to głównie z następujących przesłanek:

- Rekomendacje refundacyjne dla blinatumomabu wydane przez brytyjski NICE oraz francuski HAS oparto o wyniki głównego badania rejestracyjnego MT 103-205. **Próba RIALTO traktowana jest jako badanie dodatkowe, którego głównym celem jest ocena bezpieczeństwa** a dodatkową jego intencją jest potwierdzenie wyników także z zakresu oceny skuteczności osiągniętych w MT 103-205;
- Jednym z kryteriów kwalifikacyjnych pacjentów do badań dla Kymriah® było: brak kwalifikacji do alloSCT ze względu na chorobę współistniejącą, przeciwwskazania do kondycjonowania alloSCT, odpowiedniego dawcy, wcześniejszy SCT lub odrzucony alloSCT (ELIANA), brak zgody na alloHCT (Pedi CART19) lub brak kwalifikacji do alloHCT bez określenia przyczyn takiego stanu (ENSGN), W badaniach dla tisa-celu ~60% a w RIALTO 45% pacjentów otrzymało SCT przed udziałem w omawianych próbach. Natomiast finalnie, w grupie chorych otrzymujących tis-cel przeszczep allo-HCT wykonano u 17% pacjentów, a w próbie RIALTO u 37% pacjentów po zastosowanym leczeniu. Ponad dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów, którzy otrzymali przeszczep w przypadku próby RIALTO wskazuje na odmienną grupę badanych względem prób klinicznych oceniających efektywność tisagenlecleucelu oraz pomostowy charakter terapii blinatumomabem w przypadku tej dodatkowej próby klinicznej;
- Brak danych o wykonanych HSCT w grupie pacjentów bez CR w badaniu RIALTO;
- Do próby RIALTO włączono 5% chorych po wcześniejszym leczeniu blinatumomabem;
- Różnice zidentyfikowano także w zakresie ilości blastów w szpiku kostnym w momencie kwalifikacji do udziału w badaniach: 60-75% blastów w szpiku kostnym w próbach dla tisagenlecleucelu a w próbie RIALTO ~40% pacjentów miało $\geq 50\%$ blastów.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Należy mieć na uwadze, iż **oprócz analizy statystycznej dla ELIANA+ENSIGN+Pedi CART19 vs MT 103-205** (w pełni spójnej z załączonym do niniejszego wniosku modelem ekonomicznym) niniejsze opracowanie zawiera **jakościowe zestawienie wyników wszystkich badań dla Kymriah® vs dwie włączone próby dla blinatumomabu (MT 103-205, RIALTO) wraz ze stosowaną ich interpretacją, co niewątpliwie podnosi wartość i wiarygodność analizy.**

Badania dla tisagenlecleucelu oraz główne badanie dla blinatumomabu (MT 103-205) mają generalnie zbliżone kryteria kwalifikacji. Niemniej jednak dostrzec należy pewne różnice pomiędzy porównywanymi populacjami.

Do prób klinicznych dla Kymriah® oraz w MT 103-205 włączono pacjentów z ALL z chromosomem Philadelphia (mimo iż wskazanie rejestracyjne dla BLIN dotyczy osób bez chromosomu Philadelphia), jednakże w przypadku B2202 i B2205J dodatkowym kryterium wśród tych pacjentów (Ph+) była nietolerancja lub niepowodzenie leczenia dwóch linii z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) lub przeciwwskazania do TKI.

W badaniach z tis-celem uczestniczyli nieco starsi pacjenci (≥ 18 w momencie włączenia), podczas gdy do MT 103-205 kwalifikowano chorych < 18 r. Mediana wieku wynosiła odpowiednio 11 i 8 lat w badaniach dla Kymriah® i w głównej próbie dla blinatumomabu. Co ważniejsze, minimalny i maksymalny wiek jest różny - 15% pacjentów w badaniach dla tis-celu było w wieku 18 lat lub starszych, natomiast żaden z pacjentów leczonych blinatumomabem nie miał ≥ 18 lat. Spośród pacjentów objętych terapią BLIN 14% było w wieku < 2 lata, a tylko jeden (0,5%) pacjent w próbach dla Kymriah® miał mniej niż dwa lata.

Argumentację zasadności porównania obu populacji (badania dla Kymriah® vs dla BLIN) w kontekście tych samych metod leczenia przyjętych wg wytycznych klinicznych dla populacji pediatrycznej oraz młodych dorosłych zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego stanowiącej część niniejszego wniosku [12].

Ponadto w badaniu rejestracyjnym dla blinatumomabu włączano pacjentów z $> 25\%$ blastów w szpiku kostnym, natomiast w próbach B2202 i B2205J kryterium kwalifikacyjnym było $\geq 5\%$ limfoblastów, a badanie B2101J nie miało kryteriów dotyczących liczby blastów.

Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Szczegółowa ocena parametrów dotyczących heterogeniczności metodologicznej i klinicznej zidentyfikowanych badań omówiona została poniżej.

Wszystkie włączone próby, zarówno dla interwencji ocenianej jak i komparatora były badaniami nieporównawczymi (jednoramienne próby kliniczne). Badania ELIANA i ENSIGN (tisagenlecleucel) były próbami wieloośrodkowymi, fazy II. Eksperyment B2101J przeprowadzono w jednym ośrodku, był badaniem I/II fazy. Wszystkie analizowane doniesienia naukowe (dla tisagenlecleucelu i blinatumomabu) były próbami otwartymi (typu *open-label*). Obie próby oceniające efektywność BLIN były badaniami wieloośrodkowymi, badanie MT103-205 było I/II fazy.

Analizowane badania kliniczne charakteryzują się odmiennymi okresami obserwacji. Mediana czasu obserwacji w próbie ELIANA wynosiła 17,6 miesięcy (maksimum 30,1 miesięcy), dla części najnowszych danych (data odcięcia to kwiecień 2018 r.) 24 miesiące (zakres 4,5-35 miesięcy) [Grupp 2018, Grupp 2019], w badaniu ENSIGN 6,6 miesięcy (a dla danych odciętych w październiku 2017r. – 19,6 miesięcy) oraz w Pedi-CART (B2101J) 32 miesiące. W próbach oceniających blinatumomab mediana okresu obserwacji mieściła się w przedziale ~ 17 -24 miesiące. W przypadku części punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności (przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie) wyniki można było porównać dla zbliżonych pośrednich okresów obserwacji.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczo okresy obserwacji w badaniach dla tisagenlecleucelu i blinatumomabu.

Tabela 11. Długość okresów obserwacji w badaniach dla Kymriah® i BLIN

Intewencja/badanie	Okres obserwacji*	
Tisagenlecleucel	<i>ELIANA</i>	24 miesiące
	<i>ENSIGN</i>	19,6 miesięcy
	<i>Pedi CART19</i>	32 miesiące
Blinatumomab	<i>MT 103-205</i>	24 miesiące
	<i>RIALTO</i>	17,4 miesięcy

*uwzględniono mediany dla najpóźniejszych punktów odciążenia (część danych przedstawionych w analizie dotyczy krótszych okresów obserwacji)

Różnice metodologiczne w obrębie badań dla Kymriah® można również dostrzec w zakresie dawkowania. W przypadku terapii z udziałem tisagenlecleucelu, odmienne były wartości wskazujące na ilość zmienionych limfocytów T, które drogą infuzji podawano włączonym do badań pacjentom. W badaniach oceniających blinatumomab heterogeniczności w zakresie dawkowania nie zidentyfikowano. BLINA podawano w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 5 µg/m²/ p.c. pierwszy dzień w pierwszym tygodniu I cyklu oraz 15 µg/m²/ p.c w 2-4 tygodniu pierwszego cyklu oraz 1-4 tygodniu kolejnego cyklu.

Liczebnie próby oceniające efektywność leczenia tisagenlecleucelem były zbliżone do badań dla blinatumomabu. W badaniu *ELIANA* liczba chorych objętych leczeniem wynosiła 79 pts (wszyscy chorzy z B-ALL) a 58 i 56 pts odpowiednio w eksperymentach *ENSIGN* (100% pts miało B-ALL) i *B2101J* (98% chorych z B-ALL). W badaniach, w których podawano blinatumomab liczebność wynosiła 70 pacjentów w przypadku *MT103-205* oraz 110 chorych w badaniu *RIALTO*, z czego u 12 osób (11%) w momencie włączenia do próby *RIALTO* wykazano poziom blastów wynoszący <5% (pacjenci bez wznowy).

Niejednorodność kliniczną badanych populacji zaobserwowano zarówno w próbach w obrębie każdego z ramion terapeutycznych jak i pomiędzy porównywanymi interwencjami (tisagenlecleucel vs blinatumomab).

W próbach klinicznych dla tisagenlecleucelu włączono pacjentów w wieku: mediana 11 lat (zakres 3-24), średnia 12 lat w badaniu *ELIANA*, średnia 11,4 lat w badaniu *B2101J (Pedi-CART19)*, średnia 12,2 lat w próbie *ENSIGN*. Natomiast w badaniach dla blinatumomabu wiek pacjentów wynosił: mediana 8 lat (zakres <1-17 lat) w badaniu *MT103-205* oraz mediana 8,5 lata (zakres 0,4-17,0 lat) w próbie *RIALTO*.

Oporność na wcześniejsze leczenie stwierdzono u 8% pacjentów (*ELIANA*), 5,4% (*B2101J*) i 8,6% (*ENSIGN*) – ramię tisagenlecleucelu oraz u 56% (*MT103-205*) i 37% pts (*RIALTO*) – ramię blinatumomabu. Większość chorych włączonych do analizowanych badań miało nawrotową postać choroby: mediana liczby wcześniejszych terapii: 3 (*ELIANA, ENSIGN*); liczba wcześniejszych terapii w *B2101J*: 2 → 8,9%, 3 → 19,6%, 4 → 26,8%, 5 → 26,8% pacjentów – ramię tisagenlecleucelu, w przypadku BLIN nie podano bezpośrednich danych o liczbie wcześniejszych terapii; ≥2 wcześniejsze nawroty choroby u 64% (*B2101J*) – tisa-cel oraz u 52% pacjentów (*MT103-205*) i 56% chorych (*RIALTO*) – ramię BLIN. Wcześniejszy przeszczep SCT przeżyło 61% (*ELIANA*), 64,3% (*B2101J*) i 44,8% pacjentów (*ENSIGN*) – w badaniach dla tisagenlecleucelu oraz 57% (*MT103-205*) i 44% (*RIALTO*) w próbach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Różnice zidentyfikowano także w zakresie ilości blastów w szpiku kostnym w momencie kwalifikacji do udziału w badaniach: 60-75% blastów w szpiku kostnym w próbach dla tisagenlecleucelu, natomiast ~75% (MT 103-205) lub ~40% (RIALTO) pacjentów zakwalifikowanych do leczenia blinatumomabem miało $\geq 50\%$ blastów.

Podsumowując, mimo licznych heterogeniczności klinicznych i metodologicznych badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, porównanie dla tisagenlecleucelu vs blinatumomabu, oparte o jakościowe zestawienie danych ([REDACTED]) zostało przeprowadzone.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

6. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA

6.1. Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu vs blinatumomab, w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, oparto o następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*);
- Przeżycie wolne do nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*);
- Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. *overall response rate*), całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi), całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp), odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. *non response*), podano również dane dotyczące MRD;
- Czas trwania remisji (DoR, ang. *duration of remission*);
- Jakość życia - w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D);
- Przeszczepienie allo-HSCT.

Wyniki przedstawione w badaniach dla Kymriah® obejmują dane uzyskane w populacji FAS (ang. *full analysis set*), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelem, określanej niejednokrotnie jako zmodyfikowana populacja ITT (mITT). Należy w tym miejscu poruszyć kwestię pojęcia jakim jest *intention-to-treat analysis* w kontekście dostępnych badań jednoramiennych i specyficznego problemu decyzyjnego, który z uwagi na rodzaj analizowanej interwencji (zaawansowana terapia genowa) wymaga przyjęcia niestandardowego podejścia. Otóż zgodnie z definicją, analiza ITT w zamyśle dotyczy badań RCT. Jest to bowiem analiza polegająca na ocenie wystąpienia punktów końcowych w grupach, do których badane osoby były wyjściowo przydzielone przez randomizację, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie. Metoda ta pozwala zachować istotę randomizacji, czyli wyjściową równowagę znanych i nieznanych czynników rokowniczych między grupami.

Niniejszą analizę oparto na wynikach badań jednoramiennych, w których autorzy stosują, jak wspomniano wyżej, określenia FAS i mITT.

W głównej próbie klinicznej ELIANA, jak wskazują dostępne źródła, do kwietnia 2018 roku skringingowi poddano 113 pacjentów, 97 z nich została zakwalifikowana do udziału w badaniu, a 79 pacjentów poddano infuzji tisagenlecleucelem. Zatem blisko 20% chorych pierwotnie zakwalifikowanych do terapii genowej Kymriah® z przyczyn niezależnych (zgon, progresja choroby, kwestie proceduralne) nie otrzymało leczenia. Interpretacja wyników dla pacjentów niepoddanych infuzji razem z leczonymi może prowadzić do uzyskania błędnych wniosków, tym bardziej, że oczekiwać należy, iż zdecydowana większość pacjentów zakwalifikowanych do wnioskowanego programu lekowego otrzyma przeciwieństwo tisagenlecleucel. Przyjęcie zatem populacji FAS, jako obowiązującej, jest zdaniem autorów niniejszego opracowania w pełni uzasadnione.

Natomiast w ramach oceny skuteczności stosowania blinatumomabu we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS);

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- Remisja choroby (w tym całkowita oraz częściowa remisja choroby);
- Odpowiedź molekularna MRD;
- Przeszczepienie allo-HSCT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *MT 103-205* była: maksymalna tolerowana dawka oraz maksymalna dawka, przy której co najwyżej jeden pacjent doświadczył toksyczności ograniczającej dawkę (faza I badania), oraz remisja choroby (CR rate) oceniana po dwóch cyklach leczenia blinatumomabem (faza II omawianego badania). Drugorzędowymi punktami końcowymi w fazie I były farmakokinetyka i częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Natomiast w badaniu *RIALTO* pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczył oceny szeroko zdefiniowanego bezpieczeństwa terapii BLIN.

W obu badaniach włączonych do analizy ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej wyniki dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję blinatumomabu.

6.1.1. Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite było oceniane w 3 badaniach oceniających efektywność kliniczną technologii opartej o tisagenlecleucel, tj. *ELIANA*, *ENSIGN*, *Pedi-CART19* oraz w 2 badaniach oceniających efektywność kliniczną blinatumomabu: *MT 103-205*, *RIALTO*. Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań w załączniku. [REDACTED]

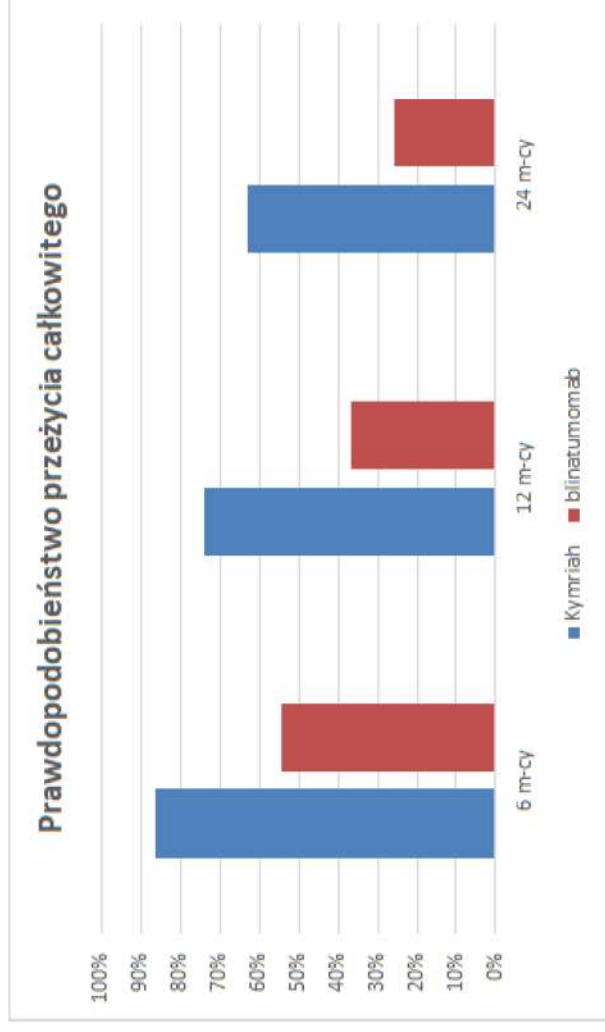
Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Przeżycie całkowite (OS)						
	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	18 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)	48 msc., % (95% CI)	Mediana, msc (95% CI)
Tisagenlecleucel							
ELIANA, N=79*	88,4 (78,8; 93,8)	75,9 (64,5; 84,1) 76 (65; 85) [Grupp 2018/Grupp 2019]	70 (58; 79)	66,2 (52,9; 76,5)	66,2 (52,9; 76,5) - dane dla 30 m-cy	bd	ne (ne; ne)
ENSIGN, N=58*	79,3 (64,9; 88,4)	62,6 (45,8; 75,6)	bd	45,7 (25,5; 63,8)	n/o	n/o	23,8 (8,8; ne)
Pedi-CART19							
Maude 2016 _abstrakt, N=59	bd	79 (60; 91)	bd	bd	bd	bd	bd
					58,4 (46,1; 70,1) [#]		bd – dostępne wyniki porównawcze względem komparatora
					Random model [test heterogeniczności: Cochrane Q: 5,875 Cochran Q p-value: 0,053 I ² : 66,0%] (kalkulacje własne)		
					63,1 (56,6; 70,4)		

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Wykres 2. Porównanie wyników spoolowanych danych dla Kymriah® vs blinatumomab (MT 103-205) dla punktu końcowego prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego



Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 36 miesiącu w populacji pacjentów objętych terapią tisagenlecleucel oszacowano na poziomie 57,1%. W badaniach dla blinatumomabu nie oceniano OS dla tego punktu czasowego. Wysoki odsetek przeżycia całkowitego w grupie leczonych Kymriah® utrzymywał się także dla 4 lat i wyniósł 46%, w badaniach dla BLIN nie oceniano omawianego punktu końcowego dla tak długiego okresu obserwacji.

Mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych technologią opartą o tisagenlecleucel wyniosła 23,8 i 37,9 miesięcy (w badaniach ENSIGN i Pedi-CART19), a w badaniu ELIANA nie została osiągnięta. Nieosiągnięcie mediany parametru z zakresu analizy przeżycia (w tym przypadku OS) w uwzględnionym okresie obserwacji (2 lata) w grupie chorych objętych leczeniem ocenianą technologią wskazuje, iż w trakcie analizowanego *follow-up* ponad połowa pacjentów przeżyła, co stanowi mocny argument potwierdzający skuteczność omawianej interwencji.

W przypadkach, w których mediana została osiągnięta była ona znacznie wyższa niż dla pacjentów leczonych blinatumomabem, w przypadku których wyniosła od 7,5 miesięcy (MT 103-205) do 13,1 miesięcy (RIALTO).

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Dodatkowo, w badaniu MT 103-205, analiza przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź MRD, wskazuje, iż mediana przeżycia całkowitego w tej grupie jest istotnie dłuższa i wynosi 14,6 miesięcy (95% CI: 4,2; 17,3), w porównaniu do mediany przeżycia całkowitego wśród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi MRD wynoszącej 5,7 miesięcy (95% CI: 3,7; NE).

[REDACTED]

6.1.1.2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) było analizowane w 3 badaniach oceniających efektywność kliniczną tisagenlecleucelu: ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19. W badaniach oceniających efektywność kliniczną blinatumomabu nie analizowano punktu końcowego EFS. Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań.

Tabela 13. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Badanie	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)				Mediana, msc. lub tyg. (95% CI)
	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

	Okres obserwacji		ORR = CR + CRi (tisagenlecleucel) ORR = CR (blinatumomab)					Brak danych, n (%)
	ORR, n (%)	CR, n (%)	CRi, n (%)	PR, n (%)	NR, n (%)			
	Tisagenlecleucel							
N=77***	63 (81,8) 95% CI (71,4; 89,7) p < 0,0001	47 (61)	16 (20,8)	bd	7 (9,1)	7 (9,1)		
ELIANA ^{AAA} , N=79	3 m-ce 65 (82) 95% CI (72-90) W tym 64 pts było MRD ujemnych (98% wśród pts z uzyskaną ORR)	49 (62)	CRi 16 (20)	bd	bd	bd		
ENSIGN ^A , N=42**	6 m-cy 29 (69) 95% CI (52,9; 82,4) p < 0,0001	27 (64,3)	CRi 2 (4,8)	bd	9 (21,4)	4 (9,5)		
Pedi-CART19 ^{AA} Maude 2016_abstrakt, N=59	1 miesiąc bd	55 (93)	bd	bd	4 (6,8) [#]	bd		
	12 m-cy bd	34 (57,6) [#]	bd	bd	bd	bd		

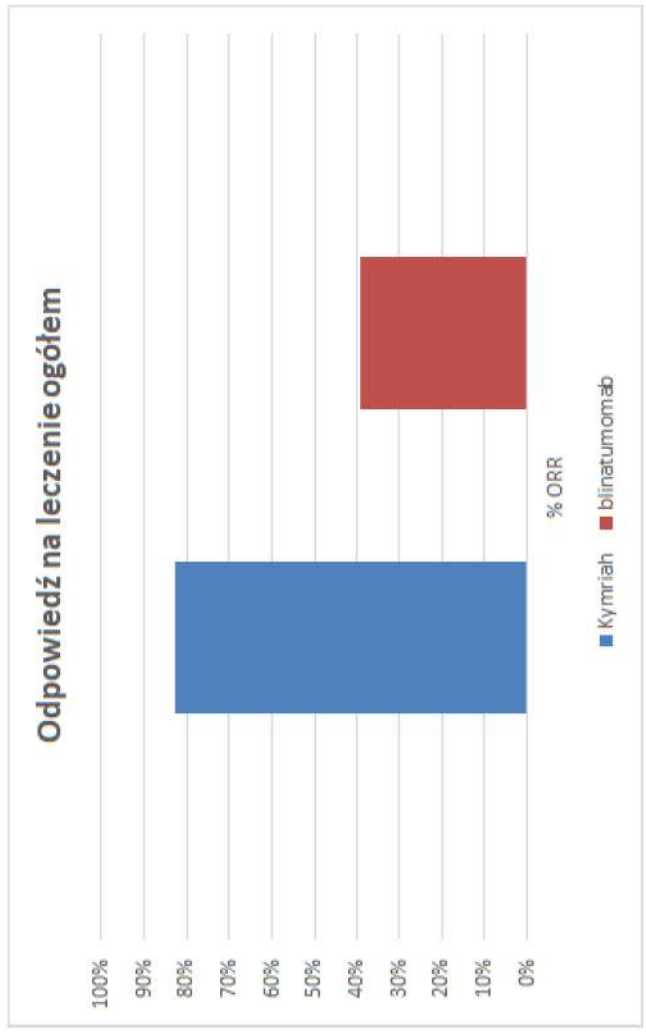
Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

<p>Wynik metaanalizy</p> <p>mITT – zmodyfikowana populacja ITT (pts poddani infuzji</p> <p>unmatched (naive)</p>	<p>83,6 (67,8; 95,0)</p> <p>Random model [test heterogeniczności: Cochran Q: 11,851 Cochran Q p-value: 0,003 I²: 83,1%] [kalkulacje własne]</p> <p>165/200 pts</p>	<p>61,1 (53,8; 68,2)</p> <p>Fixed model [test heterogeniczności: Cochran Q: 0,486 Cochran Q p-value: 0,784 I²: 0,0%] [kalkulacje własne]</p>	<p>14,6 (6,0; 25,7)</p> <p>Random model [test heterogeniczności: Cochran Q: 6,661 Cochran Q p-value: 0,036 I²: 70,0%] [kalkulacje własne]</p>	<p>matched</p>	<p>bd</p>	<p>bd</p>
<p>Blinatumomab</p>						
<p>MT 103-205, N=70</p>	<p>27/70 pts</p> <p>39% (95% CI: 27; 51)</p>	<p>27/70 pts</p> <p>38,6 (27,2; 51)</p> <p>w tym 12 (17) [9-28] → CR z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej</p>	<p>11 (16) [8-26] → CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej</p> <p>4 (6) [2-14] → CR z poziomem normalizacji parametrów morfologicznych krwi obwodowej niespełniających kryteriów całkowitej oraz częściowej normalizacji</p>	<p>21/70 (30%) → Brak odpowiedzi</p> <p>10/70 (14%) → progresja choroby</p> <p>2/70 (3%) → hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego</p>	<p>4/70 (6%)</p>	<p>6/70 (9%) – brak oceny odpowiedzi na leczenie</p>
<p>RIALTO, N=110 (pod uwagę wzięto 98 pacjentów z ≥5% blastów w momencie włączenia do badania)</p>	<p>58/98 (59%) [Locatelli 2019]</p> <p>59/98 pts</p>	<p>58/98 (59%) [Locatelli 2019]</p>	<p>0/98 (0%) [Locatelli 2019]</p>	<p>13 (13%) → Brak odpowiedzi</p>	<p>6 pacjentów (6%)* miało CR z częściową normalizacją parametrów</p>	<p>nd</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

W próbie klinicznej RIALTO u 39 pacjentów (40%) odnotowano wystąpienie remisji całkowitej z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, natomiast 20 pacjentów (20%) uzyskało remisję całkowitą z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej. Wystąpienie częściowej remisji odnotowano u 1 pacjenta (1%), hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego u 1 pacjenta (1%), progresja choroby wystąpiła u 16 pacjentów (16%), natomiast stabilizację choroby zarejestrowano u 4 pacjentów (4%).

Wykres 3. Porównanie wyników dla Kymriah® vs blinatumomab dla punktu końcowego odpowiedzi na leczenie ogółem



W przypadku wystąpienia heterogeniczności statystycznej w ramach ww. metaanaliz, przeprowadzono analizę wrażliwości, której wyniki zamieszczono w załączniku 12.9.

[Redacted content]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Mając na uwadze znaczenie redukcji minimalnej choroby resztkowej w poprawie rokowania u pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, parametr ten stanowi ważny czynnik prognostyczny w tej grupie chorych. Należy zatem podkreślić przewagę technologii opartej o tisagenlecleucel nad blinatumomabem w zakresie uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie bez pozostałości komórek białaczkowych w liczbie mogącej prowadzić w krótkim czasie do nawrotu choroby. Jak wskazują dane kliniczne, u pacjentów leczonych ocenianą interwencją całkowitą odpowiedź bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%) wystąpiła u 80-85%. Natomiast w badaniu MT 103-205 (blinatumomab) wystąpienie odpowiedzi molekularnej bez MRD raportowano u 14 pacjentów (52%), z czego 13 pacjentów (48%) uzyskało odpowiedź bez MRD do 15 dnia pierwszego cyklu leczenia. U tych pacjentów odpowiedź bez minimalnej choroby resztkowej była jednocześnie całkowitą odpowiedzią bez MRD. Odsetek pacjentów, z CR oraz całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, u których nie wystąpiła MRD wynosił 58%. Natomiast odsetek pacjentów z CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej bez MRD wynosił 46%. W próbie RIALTO spośród 58 pacjentów, którzy uzyskali CR, 39 (67%) osiągnęło CR z pełną normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, 46 (47%) (80% z ogólnej liczby pacjentów) osiągnęło odpowiedź molekularną bez MRD, a 36 (62%) przeszło HSCT po osiągnięciu CR.

6.1.4. Długość remisji (DoR)

Długość remisji (DoR) analizowano w 3 badaniach ocenających efektywność kliniczną tisagenlecleucelu: ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19. W próbach klinicznych ocenających efektywność blinatumomabu nie analizowano punktu końcowego DoR. Definicja punktu końcowego znajduje się w Charakterystyce badań.

Tabela 15. Długość remisji (DoR)

Badanie	Długość remisji (DoR) (prawdopodobieństwo utrzymania remisji w danym punkcie obserwacji)			
	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)
ELIANA	82#	67#	64#	n/o
	Tisagenlecleucel			
				Mediana, msc. (95% CI)
				ne (20; ne)

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Blinatumomab						
MT 103-205						Patrz rozdział dotyczący punktu końcowego przeżycie wolne od nawrotu (RFS)
RIALTO						Patrz rozdział dotyczący punktu końcowego przeżycie wolne od nawrotu (RFS)
n/o – nie oceniono; *EAS (efficacy analysis set); ne – not estimable (nie do oszacowania); ** FAS (full analysis set); ^dotyczy 14 pts, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie; ^oszacowano w oparciu o dostępne dane (dla 11 pts); #dane odczytane z wykresu						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

6.1.5. Przeżycie wolne od nawrotu (RFS)

Wartości przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, ang. *relapse-free survival*) oceniano w badaniach ELIANA, ENSIGN i Pedi-CART19. W przypadku próby klinicznej Pedi-CART19, [Redacted] dostępne są również wyniki z doniesienia konferencyjnego Maude 2016_abstract, w którym podano wartości liczbowe RFS dla 59 pts. Wyniki dla analizowanego parametru także dla badań oceniających skuteczność blinatumomabu we wnioskowanej populacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Badanie	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)
---------	--

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

	6 msc., % (95% CI)	12 msc., % (95% CI)	18 msc., % (95% CI)	24 msc., % (95% CI)	36 msc., % (95% CI)	Mediana, msc. (95% CI)
Tisagenlecleucel						
ELIANA, N=77**	81,5 (68,3; 89,6)	66,6 (51,6; 77,8) 66 (52; 77) dane dla 65 pts, którzy odp. na leczenie	66 (52; 77) dane dla 65 pts, którzy odp. na leczenie	63,5 (48,1; 75,5) – dane dla 21 m-cy	n/o	ne (12,1; ne)
ENSIGN, N=42*	71,4 (48,5; 85,5)	61,2 (37,8; 78,0)	bd	n/o	n/o	ne (5,9; ne)
Pedi-CART19	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maude 2016_abstrakt, N=59	76 (65; 89)	55 (42-73)	bd	bd	bd	bd
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Blinatumomab						
MT 103-205 (N=27; pacjenci, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR)	44 (27,7; 69,8)	26,4 (13,3; 52,4)	n/o	n/o	n/o	4,4 (2,3; 7,6)
RIALTO (N=59; pacjenci, którzy po 2 cyklach leczenia BLIN uzyskali CR)	n/o	n/o	n/o	n/o	n/o	8,5 (3,4; ne)***

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Porównanie tisagenlecleucel vs blinatumomab

n/o – nie oceniono; *EAS (efficacy analysis set); ne – not estimable (nie do oszacowania); ** FAS (full analysis set); *** mediana okresu follow-up 11,2 miesięcy

Wśród pacjentów stosujących tisagenlecleucel uzyskano znacznie lepsze wyniki w zakresie mediany RFS: ponad 33 miesiące lub mediana nieosiągnięta). Ponadto w badaniach oceniających Kymriah, raportowano także wysokie odsetki pacjentów po 6 miesiącach (71,4 - 81,5%), 12 m-ch (61,2-66,6%), 24 m-ch (56,6%; lub 63,5% po 21 m-ch jak w badaniu ELIANA) i 36 miesiącach obserwacji (45%), którzy przeżyli bez nawrotów choroby.

W głównej próbie klinicznej, w ramach której oceniano efektywność terapii blinatumomabem, tj. MT 103-205 mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wśród chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia wynosi 4,4 miesiące (95% Ci: 2,3; 7,6). Oszacowany 6 miesięczny wskaźnik przeżycia wolnego od wznowu choroby wynosi 44%. Analizując dane w podgrupach, wykazano, że mediana przeżycia wolnego od wznowu była znacznie dłuższa w przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź MRD i wynosiła 7,3 miesiący (95% Ci: 2,7; 16,4), podczas gdy analogiczna mediana dla populacji z brakiem odpowiedzi MRD wynosiła 1,9 miesiący (95% Ci: 0,8; 6,0). W badaniu R/ALTO mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 8,5 miesiący (95% Ci: 3,4; NE).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

6.1.6. Przeszczepienie allo-HSCT

Dodatkowym punktem końcowym analizowanym w badaniach dla Kymriah i blinatumomabu były liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczny HSCT po zastosowanym leczeniu. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)

Badanie	Interwencja	N	n (%), opcjonalnie (95% CI)
Ogółem			
Tisagenlecleucel			
<i>ELIANA+ENSIGN+Pedi-CART19</i> [O'Brien 2020]		200	Unmatched 34 (17%) (95% CI: 12,1; 22,9) Matched 17,4% (95% CI: 11,6; 24,8)
Blinatumomab			
<i>MT 103-205</i>		70	24 (34) (von Stackelberg2016)
<i>RIALTO</i>		98	36 (37)
Porównanie tisagenlecleucel vs blinatumomab (populacja ogółem)			
Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby (dane dla BLIN)			
<i>MT 103-205</i>		27	13 (48)
<i>RIALTO</i>		59	27 (46)

W przypadku badań *ELIANA*, *ENSIGN* i *Pedi-CART19* przedstawiono dane zbiorcze, wskazujące, iż 17% pacjentów przeżyło przeszczep HSCT po terapii tisagenlecleucelem.

W obu włączonych badaniach *MT103-205* oraz *RIALTO* odsetek chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT po terapii blinatumomabem był zbliżony i wynosił 34% (w próbie *MT 103-205*) i 37% (*RIALTO*). Podobnie w obu włączonych pracach odsetek chorych z indukowaną blinatumomabem remisją choroby, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był zbliżony i wynosił 48% (13/27 pts w *MT 103-205*) i 46% (27/59 pts w *RIALTO*). Wskaźnik 100-dniowej śmiertelności po allo-HSCT oszacowany w próbie klinicznej *MT 103-205* wynosił 25% (95% CI: 7; 69). Mediana czasu do przeprowadzenia allo-HSCT w badaniu *MT 103-205* wynosiła 1,84 miesiąca.



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

6.1.7. Jakość życia

Jakość życia była analizowana w jednym badaniu oceniającym efektywność kliniczną tisagenlecleucelu, tj. *ELIANA*. Nie analizowano jakości życia w ramach dostępnych prób klinicznych dla blinatumomabu.

Wyniki w eksperymencie *ELIANA* uzyskano w oparciu o: pediatryczny kwestionariusz jakości życia (**PedsQL 4.0 - Pediatric Quality of Life Inventory – Version 4**) i EuroQoL EQ-5D (**European Quality of Life five-dimensional questionnaire wg skali VAS - visual analogue scale**), których opisy zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [12].

Z grupy 75 pacjentów, którzy otrzymali tisagenlecleucel, 58 zostało uwzględnionych w analizie dotyczącej wyników oceny jakości życia. Na początku badania 86% pacjentów wypełniło kwestionariusz PedsQL, a 83% EQ-5D VAS. Liczba pacjentów, którzy pozostali w badaniu, a tym samym kwalifikowali się do przedstawienia zgłaszanych danych o jakości życia, zmniejszała się podczas każdej kolejnej wizyty w trakcie trwania eksperymentu.

Ocena QoL wg PedsQL i EQ-5D z dnia 28 udostępniona została przez 77% osób, u których uzyskano odpowiedź na leczenie. Natomiast w grupie pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, 60% chorych przesłało dane z PedsQL a od 70% pacjentów uzyskano wypełnione kwestionariusze EQ-5D.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby pacjentów, którzy wypełniali kwestionariusze oceny jakości życia w trakcie trwania badania *ELIANA*.

Tabela 18. Liczby pacjentów wypełniających kwestionariusze PedsQL i EuroQoL EQ-5D (*ELIANA* - Laetsch 2019)

Badanie/ kwestionariusz		Baseline (N=58)	28 dzień (N=57)	3 msc (N=47)	6 msc (N=34)	9 msc (N=25)	12 msc (N=14)	
<i>ELIANA</i>	PedsQL	Wszyscy pts	50	43	38	32	21	14
		Pts z odpowiedzią na leczenie	43	37	36	30	21	14
	EQ-5D VAS	Wszyscy pts	48	44	39	31	21	14
		Pts z odpowiedzią na leczenie	40	37	36	29	21	14

Średnie wartości wyjściowe z zakresu oceny jakości życia wg **PedsQL** były niższe niż średnie normatywne (tj. wartości referencyjne – patrz Tabela 19).

Również w przypadku **EQ-5D VAS** średnia wyjściowa liczba punktów była mniejsza niż średnia normatywna (Tabela 19). Odsetek pacjentów zgłaszających brak problemów (poziom 1) w każdej domenie kwestionariusza EQ-5D na początku badania wynosił od: 33% w obrębie domeny - wystąpienie bólu/dyskomfortu do 65% pacjentów w przypadku domeny - zdolność do samoopieki.

Szczegółowe wyniki uzyskane w badaniu *ELIANA* przy użyciu obu kwestionariuszy wraz ze wskazaniem wartości reprezentujących dane literaturowe dotyczące średniej normatywnej (tj. notowanej w populacji zdrowych) oraz minimalnych klinicznie istotnych różnic liczby punktów dla kwestionariusza PedsQL i EQ-5D przedstawiono w poniższej tabeli.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu – analiza efektywności klinicznej

Tabela 19. Średnie normatywne, minimalne klinicznie istotne zmiany w liczbie punktów oraz raportowane zmiany liczby punktów wg kwestionariuszy PedsQL i EuroQol EQ-5D (ELIANA - Laetsch 2019)

Kwestionariusz/domeny	Średnia (SD) liczby punktów <i>baseline</i>	Średnia normatywna*	Różnica bezwzględna	Różnica względna	MCID*	
PedsQL	Funkcjonowanie emocjonalne	61,0 (20,5)	80,9	-19,9	-25%	8,94
	Funkcjonowanie społeczne	72,4 (20,3)	87,4	-15,0	-17%	8,36
	Funkcjonowanie w szkole	57,6 (22,7)	78,6	-21,0	-27%	9,12
	Funkcjonowanie fizyczne	48,4 (27,1)	84,4	-36,0	-43%	6,66
	Psychospołeczny stan zdrowia – suma punktów	63,3 (18,6)	82,8	-19,5	-24%	5,30
	Suma liczby punktów	58,0 (20,1)	83,0	-25,0	-30%	4,36
EQ-5D VAS	66,8 (21,8)	86,2	-19,4	-23%	7-10	

* dane literaturowe dla populacji zdrowych; MCID – minimalna klinicznie istotna różnica w liczbie punktów (ang. *minimal clinically important difference*). Różnica bezwzględna obliczono jako różnicę pomiędzy wartością wyjściową a średnią normatywną, natomiast różnica względna to iloraz różnicy względnej i średniej normatywnej.

Wyniki uzyskane w kwestionariuszu EQ-5D wskazują, iż odsetek pacjentów zgłaszających brak problemów był większy w dniu 28 i miesiącach 3, 6, 9 i 12 po podaniu tisagenlecleucelu aniżeli w punkcie początkowym dla wszystkich ocenianych domen z wyjątkiem zdolności do samoopieki.

Średnia zmiana po 3 miesiącach względem wartości wyjściowej w zakresie całkowitej liczby punktów uzyskanych w kwestionariuszu PedsQL wyniosła 13,3 (95% CI: 8,9; 17,6). Średnia zmiana liczby punktów w 28 dniu w porównaniu do baseline w przypadku PedsQL była największa dla funkcjonowania emocjonalnego (7,3 (95% CI: 1,6; 13,1)), a najmniejsza dla funkcjonowania w szkole (0,2 (95% CI: -8,3; 8,8)). Pomiędzy 3 a 12 miesiącem zaobserwowano poprawę jakości życia zgłaszaną przez pacjentów we wszystkich domenach kwestionariusza PedsQL, która z czasem rosła.

W przypadku kwestionariusza EQ-5D średnie zmiany liczby punktów wzrosły względem wartości wyjściowej i wyniosły 16,8 (95% CI: 9,4; 24,3) w 3 miesiącu, 17,4 (95% CI: 9,0; 25,7) w 6. miesiącu, 18,8 (95% CI: 7,8; 29,9) w 9. miesiącu i 24,7 (95% CI: 13,5; 35,9) w 12. miesiącu.

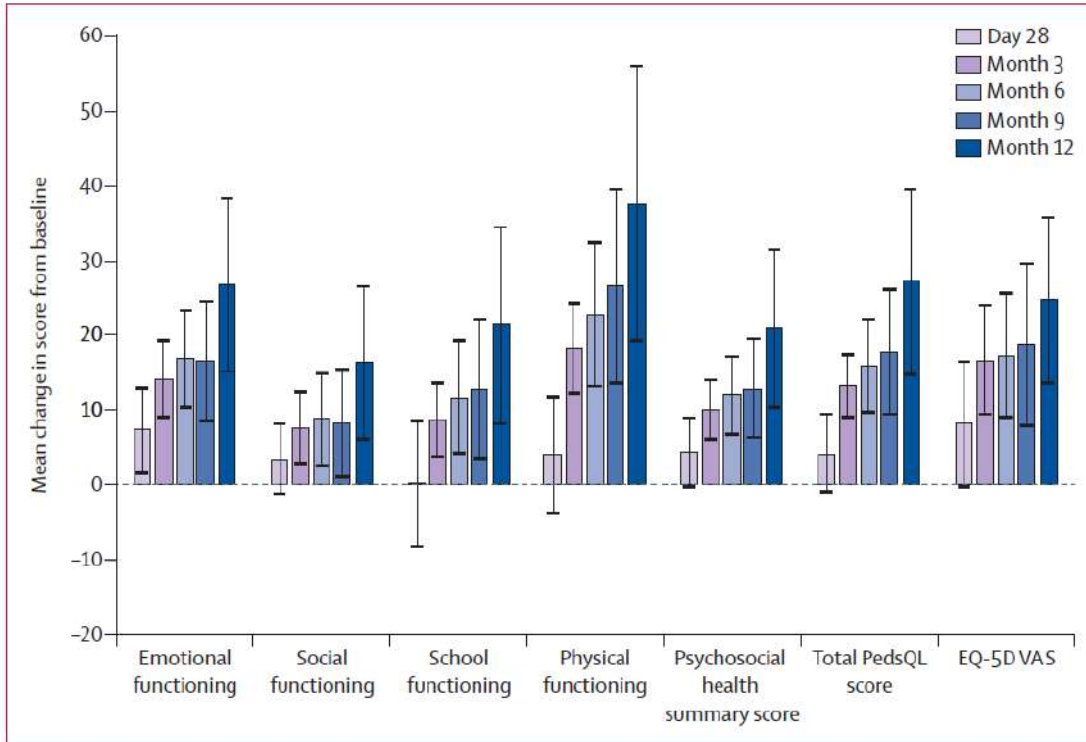
Poprawa średnich zmian liczby uzyskanych punktów w kwestionariuszu PedsQL w miesiącach 3, 6, 9 i 12 była wyższa niż minimalne klinicznie istotne różnice liczby punktów w PedsQL dla sumy punktów (*total score*), punktów dla domeny zdrowia psychospołecznego oraz podskal funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego. Ponadto w przypadku podskal funkcjonowania społecznego i szkolnego, średnie zmiany liczby punktów były dodatnie i zbliżone do MCID.

Podobnie, poprawa w zakresie średnich zmian liczby punktów dla EQ-5D w miesiącach 3 do 12 była większa niż minimalna klinicznie istotna różnica liczby punktów.

Na wykresie poniżej przedstawiono średnie zmiany liczby punktów dla obu analizowanych kwestionariuszy służących do oceny jakości życia w badaniu ELIANA.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Rysunek 1. Zmiana liczby punktów wg kwestionariuszy PEDsQL i EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych - ELIANA.



Na podstawie zaobserwowanych danych, **MCID** dla całkowitego wyniku **PedsQL** osiągnęło 46% pacjentów w dniu 28, 81% pacjentów w 3. miesiącu i 72% pacjentów w 6. miesiącu.

Zakładając, konserwatywną **MCID** na poziomie 10 dla kwestionariusza **EQ-5D**, minimalną klinicznie istotną różnicę osiągnęło 53% pacjentów w 28 dniu, 67% pacjentów w 3 miesiącu i 62% pacjentów w 6. miesiącu.

U znacznej części pacjentów (70% - wg PedsQL i 54% - wg EQ-5D VAS) MCID osiągnięta w 3 miesiącu utrzymywała się także w 6. miesiącu obserwacji. **Dla każdej ocenianej przez pacjentów domeny jakości życia, z wyjątkiem funkcjonowania społecznego, odsetek pacjentów osiągających średnią normatywną podczas wszystkich wizyt w trakcie badania był większy niż na początku eksperymentu.**

W przypadku EQ-5D odsetek pacjentów osiągających średnią wartość normatywną (tzn. taką jak w populacji zdrowych osób) wynosił 39% w dniu 28, 54% w 3. miesiącu, 48% w 6. miesiącu, **62% w 9. miesiącu i 64% w 12. miesiącu.**

Reasumując, **w badaniu ELIANA pacjenci leczeni za pomocą tisagenlecleucelu doświadczyli klinicznie istotnej poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) już w 3 miesiącu po infuzji i ta poprawa utrzymywała się przez 12 miesięcy po infuzji.** Wielu pacjentów z odpowiedzią na leczenie raportowało **jakość życia (QoL) podobną do wartości referencyjnych** notowanych u zdrowych dzieci i młodych dorosłych. Obserwowane zmiany liczby punktów w skalach oceny jakości życia PedsQL i EuroQoL EQ-5D VAS w analizowanych okresach obserwacji określono jako klinicznie istotne.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

6.2. Bezpieczeństwo

Wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla porównania technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu vs blinatumomab w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, oparto o następujące punkty końcowe:

- Zgony;
- Toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane ogółem, poważne/ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w podziale na stopnie nasilenia (≥ 3 , ≥ 4 stopnia), poszczególne AEs;
- Utrata pacjentów z badania/z leczenia.

6.2.1. Zgony

W tabeli poniżej zamieszczono informacje na temat liczby zgonów wśród pacjentów leczonych porównywanymi interwencjami na podstawie badań uwzględnionych w niniejszej analizie, tj. odpowiednio *ELIANA*, *ENSIGN* i *Pedi CART19* dla tisagenlecleucelu oraz *MT 103-205* i *RIALTO* dla blinatumomabu.

Tabela 20. Zgony w badaniach *ELIANA*, *ENSIGN* i *Pedi CART19* (tisagenlecleucel) oraz *MT 103-205* i *RIALTO* (blinatumomab)

Badanie	Zgony
Tisagenlecleucel	
ELIANA	
N=77	<ul style="list-style-type: none"> • 2 pacjentów (2,6%) zmarło w ciągu 30 dni od infuzji (1 z powodu białaczki, 1 - krwotok w mózgu); • 17 zgonów (22%) po ponad 30 dniach od infuzji tisagenlecleucelu (12 z nich przypisano białaczkę, a kolejne 5 z powodu zapalenia mózgu, grzybicy ogólnoustrojowej, zakażenia bakteryjnego dolnych dróg oddechowych, choroby wątroby i dróg żółciowych oraz z powodu nieznanego)
N=79 [Grupp 2018]	<ul style="list-style-type: none"> • Raportowano 25 zgonów (31,6%): 2 w trakcie pierwszych 30 dni od infuzji (1 pacjent z powodu progresji choroby, 1 z powodu krwawienia w obrębie mózgu), 23 zgony (29,1%) odnotowano po upływie 30 dni od infuzji (zakres: 53-859 dni; w tym 18 z powodu progresji choroby, 1 – zapalenie mózgu, 1 – grzybica ogólnoustrojowa, 1 – VOD, tj. choroba wenokluzyjna, 1 – bakteryjna infekcja płuc oraz 1 pacjent z przyczyn nieznanych po wycofaniu z badania)
ENSIGN, N=42	<ul style="list-style-type: none"> • 2 zgony (4,8%) w ciągu 30 dni po infuzji tisagenlecleucelu (1 z powodu progresji choroby, 1 z powodu udaru zatorowego); • Pozostałe zgony, tj. 17 przypadków (po 30 dni od infuzji) w czasie badania spowodowane były progresją choroby (Maude 2018_poster)
Pedi-CART19, N=56	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zgonów w ciągu 30 dni od infuzji tisagenlecleucelu u pacjentów z non-CNS3 ALL; • 22 pacjentów (39,3%) zmarło po pierwszej infuzji tisagenlecleucelem po okresie pierwszych 30 dni (wszyscy z powodu progresji choroby) - spośród nich 3 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od ostatniej infuzji tisagenlecleucelu

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Blinatumomab	
MT 103-205, N=70	<ul style="list-style-type: none"> w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano wystąpienie 48 zgonów (68,6%); u 6 pacjentów (7%) odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.
RIALTO, N=98 lub 110	<ul style="list-style-type: none"> w okresie obserwacji wynoszącym 12,2 miesiące odnotowano wystąpienie łącznie 38 zgonów na 98 pacjentów (39%), z czego 32 zgony (33%) były wynikiem choroby; u 9 z 110 pacjentów (8%) odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

W próbach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii opartej o tisagenlecleucel, w ciągu pierwszych 30 dni od infuzji nie notowano zgonów (*Pedi-CART19*), a jeśli wystąpiły to dotyczyły mniej niż 5% pacjentów (*ELIANA*, *ENSIGN*), co więcej nie wiązano ich z podaniem leku, lecz z progresją choroby lub zdarzeń takich jak krwawienie w obrębie mózgu. Zdecydowana większość zgonów w dalszym okresie obserwacji wynikała również z progresji choroby.

W badaniu *MT 103-205* w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano wystąpienie 48 zgonów (68,6%). W próbie klinicznej *RIALTO* w okresie obserwacji wynoszącym 12,2 miesiące odnotowano wystąpienie łącznie 38 zgonów (39%), z czego 32 zgony (33%) były wynikiem choroby. W badaniach dla blinatumomabu przyczyną części zgonów (6/48 w *MT 103-205* i 9/38 w *RIALTO*) były zdarzenia niepożądane.

6.2.2. Działania niepożądane

Opis profilu bezpieczeństwa zastosowanego leczenia ujęto w dostępnych źródłach w postaci bardzo szczegółowego raportowania zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych AEs, zdarzeń niepożądanych w podziale na stopnie nasilenia oraz poszczególnych AEs. Ze względu na różnorodność sposobu przedstawienia wyników oraz zakres parametrów podjęto decyzję o odrębnym przedstawieniu danych z poszczególnych badań dla tisagenlecleucelu i blinatumomabu.

W tabelach poniżej zestawiono odsetki i liczby pacjentów, u których notowano zdarzenia niepożądane w badaniu *ELIANA* (*Maude 2018*), w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 13,1 miesiące (zakres 2,1 – 23,5 miesiące), a dla danych pochodzących z abstraktu konferencyjnego *Grupp 2018/Grupp 2019* – 24 miesiące.

Tabela 21. Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucel w badaniu *ELIANA*

Zdarzenie	Ogółem (N=75)	≤8 tyg. po infuzji (N=75)	>8 tyg. do 1 roku po infuzji (N=70)
Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%)	75 (100)	74 (99)	65 (93)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu, n (%)	71 (95)	69 (92)	30 (43)
Zdarzenie niepożądane 3 lub 4 stopnia, n (%)	66 (88)	62 (83)	31 (44)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie	Ogółem (N=75)	≤8 tyg. po infuzji (N=75)	>8 tyg. do 1 roku po infuzji (N=70)
Zdarzenie niepożądane 3 lub 4 stopnia prawdopodobnie związane ze stosowaniem tisagenlecleucelu, n (%)	55 (73)	52 (69)	12 (17)

Tabela 22. Najczęściej raportowane niehematologiczne AEs w badaniu ELIANA

Zdarzenie	N=75		
	Ogółem	Stopnia 3	Stopnia 4
Zespół uwalniania cytokin, n (%)	58 (77) 61* (77) dane dla 79 pts [Grupp 2018]	16 (21) 38* (48) dane dla 79 pts [Grupp 2018]	19 (25)
Gorączka, n (%)	30 (40)	8 (11)	2 (3)
Neutropenia z gorączką (>38,3° C) w ciągu 8 tyg. od infuzji, n (%)	49* (62)	bd	bd
Zmniejszenie apetytu, n (%)	29 (39)	10 (13)	1 (1)
Niedociśnienie, n (%)	22 (39) 16* (20) dane dla 79 pts [Grupp 2018]	8 (11)	7 (9)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, n (%)	20 (27)	8 (11)	3 (4)
Hipokalemia, n (%)	20 (27)	9 (12)	2 (3)
Niedotlenienie, n (%)	18 (24) 16* (20) dane dla 79 pts [Grupp 2018]	10 (13)	4 (5)
Hipofosfatemia, n (%)	18 (24)	8 (11)	1 (1)
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi, n (%)	13 (17)	9 (12)	0 (0)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia prawdopodobnie związane z tisagenlecleucelem, które wystąpiły, u co najmniej 5% pacjentów w badaniu ELIANA

Zdarzenia	≤8 tyg. po infuzji (N=75)		>8 tyg. do 1 roku po infuzji (N=70)	
	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 3	Stopnia 4
Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, n (%)	19 (25)	33 (44)	8 (11)	4 (6)
Zespół uwalniania cytokin, n (%)	16 (21)	19 (25)	-	-
Niedociśnienie, n (%)	7 (9)	6 (8)	-	-
Obniżenie liczby limfocytów, n (%)	5 (7)	4 (5)	1 (1)	-
Niedotlenienie, n (%)	5 (7)	3 (4)	-	-
Wzrost stężenia bilirubiny we krwi, n (%)	8 (11)	-	-	-
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, n (%)	5 (7)	2 (3)	-	-
Gorączka, n (%)	5 (7)	2 (3)	-	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii, n (%)	1 (1)	6 (8)	1 (1)	1 (1)
Zmniejszenie liczby białych krwinek, n (%)	-	7 (9)	-	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi, n (%)	3 (4)	4 (5)	-	-
Zmniejszenie apetytu, n (%)	6 (8)	1 (1)	-	-
Ostre uszkodzenie nerek, n (%)	3 (4)	3 (4)	-	-
Hipofosfatemia, n (%)	5 (7)	1 (1)	-	-
Hipokalemia, n (%)	6 (8)	-	-	-
Obrzęk płuc, n (%)	4 (5)	1 (1)	-	-
Małopłytkowość, n (%)	1 (1)	4 (5)	-	1 (1)
Encefalopatia, n (%)	4 (5)	-	-	-

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenia	≤8 tyg. po infuzji (N=75)		>8 tyg. do 1 roku po infuzji (N=70)	
	Stopnia 3	Stopnia 4	Stopnia 3	Stopnia 4
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej, n (%)	4 (5)	-	-	-
Przebieżenie płynami, n (%)	4 (5)	-	-	-

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu występujące w ciągu 8 tygodni po infuzji, bez względu na związek z tisagenlecleucel w badaniu ELIANA*

Zdarzenie	N=75		
	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4
Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu ogółem, n (%)	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Zespół uwalniania cytokin, n (%)	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Zdarzenia neurologiczne, n (%)	30 (40)	10 (13) 10* (13) dane dla 79 pts [Grupp 2018]	0
Infekcje, n (%)	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Neutropenie z gorączką, n (%)	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenie niewyleczone do 28 dnia, n (%)	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Zespół rozpadu guza (TLS), n (%)	3 (4)	3 (4)	0

*Kryteria definiowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu opierały się na doświadczeniu z trwających badań klinicznych. Zespół uwalniania cytokin obejmuje (wg. słownika medycznego działań regulacyjnych) preferowane terminy "zespół uwalniania cytokin", "burza cytokinowa", "szok", "aktywacja makrofagów" i "limfohistiocytoza hemofagocytarna". Zdarzenia neurologiczne obejmują znormalizowane (wg. słownika medycznego dla działań regulacyjnych) kwerendy "nieinfekcyjna encefalopatia" i "delirium,"

Tabela 25. Poważne zdarzenia niepożądane bez związku z tisagenlecleucelem w badaniu ELIANA*

Zdarzenie	N=75		
	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4
Zespół uwalniania cytokin, n (%)	47 (62,7)	15 (20,0)	19 (25,3)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie	N=75		
	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4
Gorączka neutropeniczna, n (%)	15 (20,0)	14 (18,7)	1 (1,3)
Niedociśnienie, n (%)	8 (10,7)	1 (1,3)	7 (9,3)
Gorączka, n (%)	7 (9,3)	1 (1,3)	0 (0)
Ostre uszkodzenie nerek, n (%)	5 (6,7)	2 (2,7)	3 (4,0)
Niedotlenienie, n (%)	5 (6,7)	3 (4,0)	2 (2,7)
Niewydolność oddechowa, n (%)	5 (6,7)	0 (0)	5 (6,7)
Ból pleców, n (%)	3 (4,0)	2 (2,7)	0 (0)
Zatrzymanie akcji serca, n (%)	3 (4,0)	0 (0)	3 (4,0)
Zespół ostrej niewydolności oddechowej, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	2 (2,7)
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej, n (%)	2 (2,7)	2 (2,7)	0 (0)
Niewydolność serca, n (%)	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,3)
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, n (%)	2 (2,7)	1 (1,3)	0 (0)
Zapalenie mózgu, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	2 (2,7)
Zmiany psychiczne, n (%)	2 (2,7)	1 (1,3)	0 (0)
Niewydolność wielonarządowa, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	2 (2,7)
Zapalenie trzustki, n (%)	2 (2,7)	2 (2,7)	0 (0)
Wysięk opłucnowy, n (%)	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,3)
Niewydolność oddechowa, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	1 (1,3)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

N=75			
Zdarzenie	Ogółem	Stopień 3	Stopień 4
Wirusowa infekcja syncytialna dróg oddechowych, n (%)	2 (2,7)	2 (2,7)	0 (0)
Infekcja rinowirusami, n (%)	2 (2,7)	1 (1,3)	0 (0)
Wstrząs septyczny, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	2 (2,7)
Bakteremia Staphylococcami, n (%)	2 (2,7)	2 (2,7)	0 (0)
Zespół rozpadu guza, n (%)	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,3)
Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	2 (2,7)	2 (2,7)	0 (0)

Tabela 26. Neurologiczne zdarzenia niepożądane a wystąpienie CRS w badaniu ELIANA

CRS - nasilenie	N	AEs neurologiczne ogółem, n (%)	AEs neurologiczne w 3 stopniu nasilenia, n (%)
Brak	17	4 (24)	1 (6)
Stopień 1 lub 2	23	7 (30)	1 (4)
Stopień 3	16	7 (44)	2 (13)
Stopień 4	19	12 (63)	6 (32)

W badaniu ELIANA (tisagenlecleucel) wszyscy pacjenci, którym podano tisagenlecleucel doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Najczęściej występującymi AEs ogółem, notowanymi u $\geq 30\%$ pacjentów były: zespół uwalniania cytokin (CRS), gorączka, zmniejszony apetyt, gorączka neutropeniczna, ból głowy, hipogammaglobulinemia, anemia, obniżenie liczby płytek krwi.

Najczęściej notowanymi AEs, których wystąpienie wiąże się z zastosowanym leczeniem były CRS (77,3%) oraz hipoglobulinemia (29,3%).

Najczęściej notowanymi AEs w 4. stopniu nasilenia, związanymi z przyjętym leczeniem były: CRS (25,3%), obniżenie liczby białych krwinek (9,3%), nadciśnienie (8%), obniżenie liczby neutrofilów (8%), obniżenie liczby płytek krwi (5,3%), obniżenie liczby limfocytów (5,3%), małopłytkowość (5,3%).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Większość zdarzeń niepożądanych raportowano w trakcie pierwszych 8 tyg., po podaniu tisagenlecleucelu, a część ich występowania znacząco obniżyła się po upływie tego okresu. Po 8 tyg. nie odnotowano ani jednego epizodu CRS.

Najczęściej raportowanymi poważnymi AEs (>5%) były: CRS (62,7%), gorączka neutropeniczna (20%), nadciśnienie (10,7%), gorączka (9,3%), ostre uszkodzenie nerek (6,7%), niedotlenienie (6,7%), niewydolność oddechowa (6,7%). Poważne AEs ogółem notowano u 68% w okresie do 8 tyg. po infuzji tisagenlecleucelem oraz u 34,3% w okresie po 8 tygodniu.

Zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI, ang. *adverse events of special interest*) notowano u 67 pacjentów (89,3%) i większości przypadków była w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Najczęściej notowanym AESI był CRS (77,3%), Odsetek pacjentów z AESI w 3. i 4. stopniu nasilenia wynosił odpowiednio, dla CRS 21,3% i 25%, gorączki neutropenicznej 32% i 2,7%, cytopenii hematopoetycznych, które notowano po 28 dniach 16% i 16%, infekcji 21,3% i 2,7%, zdarzeń niepożądanych neurologicznych 12% i 1,3% oraz zespół rozpadu guza (TLS) 4% i 0%. Większość tych zdarzeń (z wyjątkiem infekcji) wystąpiło w ciągu pierwszych 8 tyg. po infuzji tisagenlecleucelu.

Mediana czasu do wystąpienia CRS wyniosła 3 dni (zakres 1-22 dni), natomiast mediana czasu trwania 8 dni (zakres 1-36 dni). U 48,3% pacjentów z CRS konieczne było podanie systemowej terapii antycytokinowej (takiej jak tocilizumab, u 39% pts wg danych z abstraktu *Grupp 2018*) z lub bez kortykosteroidów. Pobyt na oddziale intensywnej opieki medycznej wymagany był u 60,3%, u których raportowano CRS (wg *Grupp 2018_abstrakt* u 48%; mediana czasu hospitalizacji wynosiła 7 dni). Wszystkie przypadki CRS miały odwracalny charakter. Zwiększone ryzyko wystąpienia wysokich stopni nasilenia CRS związane było z wcześniej notowaną gorączką, wczesnym wystąpieniem CRS i wysokim obciążeniem nowotworem w momencie włączenia pacjenta do leczenia.

Infekcje raportowano u 32 pacjentów (42,7%) w ciągu 8 tyg. od podania tisagenlecleucelu. Infekcje w stopniu 3 i 4 notowano, odpowiednio u 16 pts (21,3%) i 2 pts (4%). W okresie 8 tygodni – 1 rok infekcje wytypowały u 35 pacjentów (50%), z czego u 6 chorych wystąpienie infekcji wiązano z zastosowanym leczeniem.

Neurologiczne zdarzenia niepożądane obserwowano u 30 pts (40%) w ciągu 8 tyg od infuzji. U 10 z nich (13%) zdarzenia te były w 3 stopniu nasilenia, a w 4. stopniu takich AEs nie odnotowano (nie raportowano obrzęku mózgu). Większość neurologicznych zdarzeń niepożądanych wystąpiło podczas CRS. Najczęściej notowanymi neurologicznymi zdarzeniami niepożadanymi były: encefalopatia (11%), stan zmieszania (9%), delirium (9%), drżenie (8%), niepokój (7%), senność (7%). U 1 pacjenta zaobserwowano napad (stopień 3 nasilenia). Nie stwierdzono przypadków izolowanego obrzęku mózgu.

U 26 pacjentów (34,7%) wystąpiła gorączka neutropeniczna w ciągu pierwszych 8 tyg. od podania tisagenlecleucelu. U 19 pts (25,3%) gorączka neutropeniczna (maksymalnie w 3 lub 4 stopniu nasilenia) związana była z zastosowanym leczeniem. Neutropenia utrzymująca się powyżej 28 dni w stopniu 3 lub 4 wystąpiła u 53,3% pacjentów (wg abstraktu *Grupp 2018* u 54%). Małopłytkowość utrzymującą się powyżej 28 dni obserwowano u 31 pts (41,3%) lub jak wskazano w abstrakcie *Grupp 2018* u 34 z 79 pts (43% - dotyczy małopłytkowości w 3 lub 4 stopniu nasilenia). Ciężkie krwawienia były rzadkie. Nie zaobserwowano wystąpienia działania onkogenego oraz natychmiastowej reakcji alergicznej po podaniu tisagenlecleucelu.

W tabelach poniżej przedstawiono odsetki i liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas trwania badania *Pedi CART19* (tisagenlecleucel).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie	AEs związane z tisagenlecleucelem (N=58)		
	Ogółem	Stopnia 3*	Stopnia 4*
Neutropenia z gorączką, n (%)	18 (31)	18 (31)	-
Wymioty, n (%)	26 (44,8)	-	-
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej, n (%)	22 (37,9)	6 (10,3)	8 (13,8)
Hipogammaglobulinemia, n (%)	24 (41,4)	-	-
Nudności, n (%)	22 (37,9)	6 (10,3)	-
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej, n (%)	20 (34,5)	12 (20,7)	-
Zmniejszony apetyt, n (%)	22 (37,9)	16 (27,6)	-
Gorączka, n (%)	22 (37,9)	-	-
Niedociśnienie, n (%)	18 (31)	-	12 (20,7)
Niedotlenienie, n (%)	-	6 (10,3)	4 (6,9)
Ostre uszkodzenie nerek, n (%)	-	-	4 (6,9)
Trombocytopenia, n (%)	-	-	4 (6,9)

*prawdopodobnie związane z przyjętym leczeniem

Najczęściej występującymi sAEs (> 30%) były: CRS (89%) i neutropenia z gorączką (34,5%). SAE występowały rzadziej w okresie po 8 tygodniach od infuzji tisagenlecleucelem (33,3%, w porównaniu do 79,3% w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji tisagenlecleucel).

W ciągu 8 tygodni po infuzji tisagenlecleucelem, odsetek pacjentów z AESI w stopniu maksymalnym 3 lub 4, niezależnie od związku z tisagenlecleucelem, był następujący: CRS (37,9%), neutropenia z gorączką (34,5%), cytopenie (niewyleczone do 28 dnia) (24,1%), infekcje (10,3%) i przejściowe zdarzenia neuropsychiatryczne (3,4%). Nie odnotowano przypadków zespołu rozpadu guza.

Głównym AE/sAE w badaniu *ENSIGN*, jak oczekiwano, był zespół uwalniania cytokin. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 4 dni, a mediana czasu jego trwania wynosiła 8,5 dnia. Podanie ogólnoustrojowej terapii antycytokinowej, takiej jak tocilizumab z lub bez kortykosteroidami, było wymagane u 7/26 (26,9%) pacjentów. Nie odnotowano przypadków śmiertelnych związanych z CRS i nie zgłoszono żadnych przypadków CRS po upływie 8 tygodni od infuzji tisagenlecleucelu. Maksymalne poziomy cytokin w surowicy korelowały ze stopniem nasilenia CRS.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Utrzymującą się neutropenię (stopień 3 lub 4, niewyleczoną do 28 dnia) obserwowano u 21 pacjentów (23,8%), ale u pięciu z nich była ona związana z infekcjami stopnia 3. lub 4. (rozpoczynającymi się co najmniej 28 dni po infuzji tisagenlecleucelu). Po infuzji 7 z 21 pacjentów pozostawało zagrożonych z powodu neutropenii stopnia 3. lub 4. do 3. miesiąca i 1 z 21 pacjentów do 6. miesiąca. Gorączka neutropeniczna występowała rzadko w okresie po 8 tygodniach od infuzji tisagenlecleucelu (4,8% w porównaniu do 34,5; % w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji). Nie odnotowano zgonów związanych z długotrwałymi cytopeniami.

Prześciowe niepożądane zdarzenia neuropsychiatryczne odnotowano u dziewięciu pacjentów (31%) w ciągu 8 tygodni od infuzji tisagenlecleucelu. Jedno zdarzenie, dysfagia, osiągnęło maksymalny stopień 3 nasilenia, a wszystkie inne zdarzenia były w stopniu niższym niż 3. Nie odnotowano przypadków śmiertelnych przypisywanych zdarzeniom neuropsychiatrycznym. Nie odnotowano przypadków obrzęku mózgu.

AEs, których wystąpienia prawdopodobnie związane były z tisagenlecleucem były raportowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji. Nie było przypadków CRS >8 tygodni po podaniu tisagenlecleucelu.

W poniższych tabelach zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w badaniach oceniających profil bezpieczeństwa stosowania **blinatumomabu** w analizowanej populacji pacjentów (MT 103-205, RIALTO).

W ramach zdarzeń niepożądanych analizowano: zdarzenia niepożądane ogółem bez względu na stopień nasilenia oraz zdarzenia niepożądane ogółem ≥ 3 stopnia oraz ≥ 4 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego zaprzestania leczenia. Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane: BLIN (MT 103-205, RIALTO)

Punkt końcowy	Badanie	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE)			
Ogółem	RIALTO	110	81 (74)
Ogółem ≥ 3 stopnia	RIALTO	110	29 (36)
Ogółem ≥ 4 stopnia	RIALTO	110	3 (4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	RIALTO	110	21 (26)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	RIALTO	110	18 (22)
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	MT 103-205	70	2 (3)*
	RIALTO	110	4 (5)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE)			
Ogółem	MT 103-205	70	70 (100)
	RIALTO	110	109 (99)
Ogółem ≥ 3 stopnia	MT 103-205	70	61 (87)
	RIALTO	110	71 (65)
Ogółem ≥ 4 stopnia	RIALTO	110	31 (28)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	RIALTO	110	50 (46)
AE prowadzące do zgonu	MT 103-205	70	6 (7)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	N	n (%)
	<i>RIALTO</i>	110	9 (8)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	<i>MT 103-205</i>	70	10 (14)
	<i>RIALTO</i>	110	25 (23)
AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	<i>MT 103-205</i>	70	4 (6)
	<i>RIALTO</i>	110	7 (6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. W przypadku badania *RIALTO* przedstawiono opublikowane dla 98 i 110 pacjentów dane z *Locatelli 2018* i *Locatelli 2019*.

U 99-100% pacjentów w badaniach dla BLIN wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, a u 65-87% chorych były to zdarzenia w ≥ 3 stopniu nasilenia. Ciężkie AEs raportowano u 46% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane ogółem związane z zastosowanym leczeniem raportowano u $\sim 74\%$ pacjentów, a AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia u 36% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane tego typu, notowano u ok. 1/4 pacjentów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 6 pacjentów (7%) w próbie *MT103-205* oraz u 9 pacjentów (8%) w badaniu *RIALTO*. Autorzy badania *MT 103-205* wśród przyczyn zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wymienili: niewydolność wielonarządową (2 pacjentów), sepsę (1 pacjent), infekcję grzybiczą (1 pacjent), niewydolność oddechową (1 pacjent) oraz trombocytopenię (1 pacjent).

W przypadku badania *MT 103-205* zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły 10 pacjentów (4%) do przerwania leczenia były: sepsa (4 stopień nasilenia), nadwrażliwość na lek (3 stopień nasilenia), gorączka neutropeniczna (4 stopień nasilenia), gorączka (4 stopień nasilenia), zespół uwalniania cytokin (u 2 pacjentów w 3 stopniu nasilenia), drgawki toniczne (2 stopień nasilenia), drgawki (drugi stopień nasilenia), przedawkowanie leku (u 2 pacjentów, w 1 oraz 2 stopniu nasilenia), powikłania w obrębie wejścia naczyniowego (2 stopień nasilenia), awaria urządzenia (1 stopień nasilenia). Natomiast do zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły 4 pacjentów (6%) do zaprzestania leczenia należy zaliczyć: zespół uwalniania cytokin (u 2 pacjentów, w 3 oraz 4 stopniu nasilenia), infekcję grzybiczą (5 stopień nasilenia) oraz niewydolność wielonarządową (5 stopień nasilenia). U 2 pacjentów zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zaprzestania leczenia zostały określone przez autorów badania na mające związek z zastosowanym leczeniem (zespół uwalniania cytokin o 3 oraz 4 stopniu nasilenia).

W badaniach włączonych do analizy oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia, które zaistniały w okresie leczenia. Ponadto w badaniu *MT 103-205* analizowano częstość występowania neurologicznych zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia, które miały związek z zastosowanym leczeniem.

W badaniu *MT 103-205* analizie poddano zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, natomiast w próbie klinicznej *RIALTO* analizowano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów. Szczegółowe dane umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Poszczególne zdarzenia niepożądane: BLIN (*MT 103-205*, *RIALTO*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE)				
Zdarzenia neurologiczne	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	9 (13)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE)				

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Gorączka	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	56 (80)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	81 (83)
Reakcja w miejscu infuzji	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	66* (67)
Infekcje	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	43* (44)
Zdarzenia neurologiczne	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	42* (43)
Zdarzenia neurologiczne/ psychiatryczne	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	17 (24)
Anemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	29 (41)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	19 (19)
Cytopenia	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	39* (40)
Nudności	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	23 (33)
Ból głowy	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	21 (30)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	24 (24)
Wymioty	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	17 (24)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	26 (27)
Hipokaliemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	15 (21)
Trombocytopenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	15 (21)
Ból pleców	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	14 (20)
Kaszel	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	14 (20)
Gorączka neutropeniczna	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	14 (20)
Ból brzucha	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	13 (19)
Wzrost aminotransferazy alaninowej	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	13 (19)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	18* (18)
Wzrost masy ciała	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)
Neutropenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Zespół uwalniania cytokin	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	8 (11)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	16 (16)
Wzrost aminotransferazy asparaginianowej	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)
Niedociśnienie	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)
Krwawienie z nosa	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)
Spadek liczby płytek krwi	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)
Hipofosfatemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)
Biegunka	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	9 (13)
Leukopenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	9 (13)
Spadek liczby neutrofilii	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	9 (13)
Ból w kończynie	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	8 (11)
Spadek liczby białych krwinek	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	8 (11)
Hipokalcemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	8 (11)
Ból kości	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	7 (10)
Zwiększona ilość dehydrogenazy mleczanowej we krwi	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	7 (10)
Katar	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	7 (10)
Ból	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	6 (9)
Wzrost D-dimerów	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	6 (9)
Zaparcia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	6 (9)
Hiperglikemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	6 (9)
Hipomagnezemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	6 (9)
Zmniejszenie poziomu immunoglobulin	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	8* (8)
Zmęczenie	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	5 (7)
Hiponatremia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	5 (7)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Obrzęk obwodowy	MT 103-205	BLIN	70	5 (7)
Tachykardia zatokowa	MT 103-205	BLIN	70	5 (7)
Zapalenie jamy ustnej	MT 103-205	BLIN	70	5 (7)
Zwiększony poziom bilirubiny we krwi	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Hipoalbuminemia	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Drżenie	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Niepokój	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Niedotlenienie	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Wydłużenie czasu częściowo aktywowanej tromboplastyny	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Ból w klatce piersiowej, nie pochodzący od serca	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Ból stawów	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Niedodma	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Oslabienie mięśni	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Spadek masy ciała	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)
Zespół lizy guza	RIALTO	BLIN	98	4* (4)
Zespół przesączenia włóscinkowego	RIALTO	BLIN	98	1* (1)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie klinicznej MT 103-205 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od związku przyczynowego, były: gorączka (80% pacjentów), anemia (41%), nudności (33%) oraz ból głowy (30%). Natomiast w badaniu RIALTO: gorączka (83% pacjentów), reakcja w miejscu infuzji (67%), infekcje (44%), zdarzenia neurologiczne (43%) oraz cytopenia (40%).

Autorzy badania MT 103-205 podkreślili, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych była najwyższa w czasie kilku pierwszych dni pierwszego cyklu leczenia.

W badaniu MT 103-205 zdarzenia neurologiczne/psychiatryczne, które zaistniały w okresie leczenia, wystąpiły ogółem u 17 pacjentów, z czego u 4 pacjentów (6%) odnotowano wystąpienie drżenia, u 3 pacjentów (4%) występowały zawroty głowy, u 3 pacjentów (4%) wystąpiła senność, u 2 pacjentów (3%) – konwulsje, natomiast u 2 chorych odnotowano wystąpienie parestezji. Natomiast encefalopatia, nerwoból, ataksja, napad atoniczny, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, zaburzenia świadomości, zaburzenia smaku, hipostezja, oczopląs, omdlenie, stan splątania oraz zaburzenia psychiczne wystąpiły odpowiednio u 1 pacjenta (1%). Zdarzenia

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

neurologiczne mające związek z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 9 pacjentów (13%), w szczególności były to drżenie i zawroty głowy. Wszystkie z tych zdarzeń występowały w drugim stopniu nasilenia. U 2 pacjentów doprowadziły do przerwania leczenia z powodu wystąpienia drgawek o drugim stopniu nasilenia. Autorzy badania *MT 103-205* nie odnotowali wystąpienia zdarzeń neurologicznych prowadzących do zaprzestania leczenia.

W badaniu *MT 103-205* u 22 pacjentów (31%) leczonych blinatumomabem w dawce 5/15 µg/m²/d odnotowano wystąpienie podwyższonych parametrów funkcji wątroby. U 13 pacjentów (19%) odnotowano wzrost poziomu ALAT, u 10 pacjentów (14%): wzrost poziomu AsPAT, u 4 pacjentów (6%): wzrost poziomu bilirubiny we krwi. Wzrost parametrów funkcji wątroby był obserwowany w czasie pierwszego tygodnia od infuzji oraz miał charakter przejściowy. Funkcje wątroby powracały do wartości wyjściowych w czasie pierwszego cyklu. W przypadku wzrostu stężenia transaminaz nie obserwowano klinicznych objawów/znak toksycznego działania na wątrobę.

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia, które zaistniały w okresie leczenia, oceniano zarówno w próbie klinicznej *MT 103-205*, jak i w badaniu *RIALTO*. Dodatkowo w badaniu *RIALTO* analizowano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia, które miały związek z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia: BLIN (*MT 103-205*, *RIALTO*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE)				
Zdarzenia neurologiczne	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	4 (5)
Zespół uwalniania cytokin	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	2 (2)
Cytopenia	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	7 (9)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	3 (4)
Reakcja w miejscu infuzji	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	10 (12)
Infekcja	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	4 (5)
Neutropenia	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	5 (6)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE)				
Anemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	25 (36)
Cytopenia	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	41 (38)
Trombocytopenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	15 (21)
Gorączka neutropeniczna	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)
Hipokaliemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)
Neutropenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	18 (14)
Infekcje	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	20 (18)
Wzrost aminotransferazy alaninowej	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	11 (16)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Spadek liczby płytek krwi	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)
Gorączka	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)
Spadek liczby neutrofilii	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	9 (13)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	14 (13)
Wzrost aminotransferazy asparaginianowej	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	8 (11)
Leukopenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	7 (10)
Spadek liczby białych krwinek	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	7 (10)
Reakcja w miejscu infuzji	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	12 (11)
Zespół uwalniania cytokin	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	4 (6)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	2 (2)
Zdarzenia neurologiczne	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	3 (4)
	<i>RIALTO</i>	BLIN	110	6 (6)
Zdarzenia psychiatryczne	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	1 (1)
Nadciśnienie tętnicze	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	4 (6)
Zespół lizy guza	<i>RIALTO</i>	BLIN	98	2 (2)

W przypadku badania *RIALTO*, w zależności od dostępnych danych przedstawiono opublikowane wyniki dla 98 lub 110 pacjentów (*Locatelli 2018* i *Locatelli 2019*).

Najczęściej notowanymi AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, bez związku z zastosowanym leczeniem były: cytopenia (38%), anemia (36%), trombocytopenia (21%), infekcje (18%), oraz neutropenia, gorączka neutropeniczna i hipokaliemia (po 17%). Natomiast wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (TRAE) w ≥ 3 stopnia nasilenia były: reakcja w miejscu infuzji (12%), cytopenia (9%), neutropenia (6%) oraz infekcje i zdarzenia neurologiczne (po 5%).

W badaniu *MT 103-205* w przypadku neurologicznych/psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych 3 pacjentów (4%) doświadczyło zdarzeń neurologicznych o 3 stopniu nasilenia: senność (2 pacjentów) oraz nerwoból (1 pacjent). U 1 pacjenta senność była objawem zespołu uwalniania cytokin, natomiast u drugiego pacjenta była związana z napadem. Nie zaobserwowano wystąpienia zdarzeń neurologicznych o 4 i 5 stopniu nasilenia. Natomiast u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie psychiatrycznego zdarzenia niepożądanego o 4 stopniu nasilenia, jakim była dezorientacja. Pacjent, który nie uzyskał odpowiedzi na leczenie blinatumomabem, zakończył leczenie po pierwszym cyklu i wystąpiła u niego progresja choroby. Po 17 dniach od po zaprzestaniu leczenia u chorego wystąpiła sepsa z dezorientacją o 4 stopniu nasilenia oraz krwotokiem wewnątrzczaszkowym.

W badaniu *MT 103-205* u 4 pacjentów (6%) odnotowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin, u 3 pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin o 3 stopniu nasilenia, natomiast u 1 pacjenta: o 4 stopniu nasilenia. Z powodu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin 2 pacjentów przerwało leczenie, natomiast 2 pacjentów zaprzestało leczenia (odpowiednio, po 3 dniach od infuzji podczas pierwszego cyklu oraz po 10 dniach od infuzji podczas drugiego cyklu). Wszyscy pacjenci (n=4) osiągnęli całkowitą remisję.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, opomną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

6.2.3. Utrata pacjentów z badania

W tabeli poniżej zestawiono dostępne dane na temat utraty pacjentów z analizowanych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania leczenia opartego o tisagenlecleucel (ELIANA, ENSIGN, Pedi CART19) i blinatumomab (MT 103-205, RIALTO).

Tabela 33. Utrata pacjentów z badania (ELIANA – Maude 2018, ENSIGN [REDACTED] : Kymriah®, Pedi-CART19 [REDACTED] ; MT 103-205, RIALTO - blinatumomab)

Badania	Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)	Utrata pacjentów z powodu zgonu, n (%)	Utrata pacjentów z powodu AEs, n (%)	Utrata pacjentów z powodu braku efektywności leczenia, n (%)	Utrata pacjentów z powodu nowej terapii podczas CR, n (%)	Utrata pacjentów z wycofania zgody lub wycofania przez lekarza, n (%)	Utrata pacjentów z okresu follow-up, n (%)
ELIANA, N=75	27 (36)*	11 (14,7)*	bd	9 (12)*	5 (6,7)*	2 (2,7)*	bd
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tisagenlecleucel							
MT 103-205, N=70	56 (80)	48 (68,6)*	6* (8)	bd	bd	7* (10)*	1 (1,4)*
RIALTO, N=98 [§]	bd	bd	8* (8)	25* (26)	bd	bd	bd
Blinatumomab							

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; bd – brak danych; [REDACTED]

§innymi przyczynami utraty pacjentów z badania RIALTO były: u 21% - z powodu przejścia do allo-HSCT, 8% z powodu obecności >25% blastów na zakończenie pierwszego cyklu leczenia, 7% pacjentów z powodu wznowy hematologicznej lub pozaszpikowej po uzyskaniu CR

W próbach klinicznych dla tisagenlecleucelu utracono 36-43% pacjentów z udziału w badaniu, w tym z powodu zgonów (~8-39,3%), braku efektywności leczenia (12-29%). Pozostałych pacjentów, utracono z badań z powodu przyjęcia innej terapii (a więc złamania zapisów protokołu) lub wycofania zgody przez pacjenta na udział w eksperymencie jak i decezji lekarza

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

prowadzącego. Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym *Grupp 2018*, podano, iż z 97 pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu, 18 nie otrzymało terapii tisagenlecleucel (8 z powodu niepowodzenia związanego z przygotowaniem modyfikowanych komórek oraz 10 z powodu zgodu lub zdarzeń niepożądanych).

W przypadku badań analizujących bezpieczeństwo stosowania binatumomabu podano, iż z próby *MT 103-205* utracono ogółem 80% pacjentów, z czego większość przypadków stanowiły zgony. W *RIALTO* podano informację o utracie: 26% pacjentów z powodu progresji choroby, 21% pacjentów z powodu przejścia do allo-HSCT, 8% pacjentów z powodu obecności >25% blastów na zakończenie pierwszego cyklu leczenia, 8% pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 7% pacjentów z powodu wznowy hematologicznej lub pozaszpikowej po uzyskaniu CR.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Na drodze systematycznego wyszukiwania badań naukowych nie zidentyfikowano doniesień z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla bezpośredniego porównania tisagenlecleucelu z blinatumomabem w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. Zidentyfikowano natomiast nieporównawcze doniesienia dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z r/r ALL pochodzące m.in. z Francji, Niemiec i USA. Odnalezione prace, tj. *Bader 2019 i Bader 2020* [36, 37], *Dourthe 2019 i Dourthe 2019b* [38, 39], *Grupp 2019_RWE* i *Pasquini 2019* – CIBMTR CT registry [40, 41] oraz *Leahy 2019* [42] dostępne są w postaci abstraktów konferencyjnych.

Dourthe 2019/Dourthe 2019b

Celem badania *Dourthe 2019* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu u pacjentów z nawrotową/oporną postacią ALL. Do badania włączono 29 pacjentów leczonych w dwóch ośrodkach we Francji, z czego 18 pochodziło z próby klinicznej ELIANA i CCTL019B2001X a 11 z programu wczesnego dostępu (EAP, ang. *early access program*) (*French nominate or cohort ATU, temporary use authorization*). Fakt, iż część zaprezentowanych danych pochodzi z badania klinicznego stanowi ograniczenie dostępnych dowodów. Włączeni pacjenci przeszli aferezę w okresie od marca 2016 do października 2018 r. W Tabeli 37 zestawiono wyniki efektywności praktycznej stosowanie tisagenlecleucelu zaczerpnięte z abstraktu *Dourthe 2019*.

Tabela 34. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleulem (*Dourthe 2019*)

Punkt końcowy/okres obserwacji		Interwencja	N	n (%)	
Skuteczność					
Odpowiedź całkowita (CR lub CRi)	+1 miesiąc	tisagenlecleucel	21	20 (95)*	
	CR bez MRD			18 (85,7)*	
CR bez MRD	3 miesiące			18	14 (78)
Liczba pacjentów którzy przeżyli z CR	mediana 6,6 miesięcy			21	18 (85,7)*
Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	
Bezpieczeństwo					
Zgony	mediana 6,6 miesięcy	tisagenlecleucel	21	3 (14,3)*	
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	Ogółem			13 (62)**	
	Stopień ≥ 3			9 (43)	
	Zgon z powodu CRS			1 (4,8)*^	
Czas wystąpienia CRS, mediana (zakres), dni				2 (0-6)	

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Konieczność pobytu na OIOM (oddział intensywnej opieki medycznej)		10 (48)
Konieczność podania leczenia	tocilizumab	7 (33)*
	steroidy	4 (19)*
	siltuksymab	2 (9,5)*
AEs neurologiczne		6 (28,6)*^^

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** 50% w populacji pacjentów <18 r.ż.; ^pacjent znajdował się w fazie trzeciego nawrotu B-ALL; ^^u 5 pts AEs zostały wyleczone, u 1 pacjenta (w kombinacji z CRS) zakończyły się zgonem;

Dostępne są również nowsze dane dla populacji francuskiej, opublikowane w ramach abstraktu *Dourthe 2019b*. Do badania włączono 55 pacjentów leczonych w 25 ośrodkach we Francji w ramach badań klinicznych, dostępu w obrębie *compassionate program* oraz komercyjnego użycia tisagenlecleucelu. Infuzji poddano 41 chorych, dla których wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (*Dourthe 2019b*)

Punkt końcowy/okres obserwacji	Interwencja	N	n (%) / mediana, % (95% CI)	
Skuteczność				
Odpowiedź całkowita (CR lub CRi)	tisagenlecleucel	40	38 (95)	
CR bez MRD			≥1 miesiąc	35 (87,5)*
Progresja choroby				1 (2,5)
CR bez MRD			3 miesiące	21 (81)*
Nawrót choroby				5 (19)*
OS, mediana			mediana 7,2 miesiące	Nie osiągnięta
EFS, mediana				Nie osiągnięta
Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego OS				80% (95% CI: 58%; 92%)
Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego EFS				58% (95% CI: 37%; 74%)
				40
Bezpieczeństwo				
Zgony			1 (2,5)*	
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	Ogółem	41	22 (54)*	
	Stopień ≥3		13 (32)*	
	Zgon z powodu CRS		1 (2,5)*	

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Konieczność pobytu na OIOM (oddział intensywnej opieki medycznej)		14 (34)
Konieczność podania leczenia	tocilizumab	10 (24)*
	steroidy	9 (22)*
	siltuksymab	4 (10)*
AEs neurologiczne		9 (22)*^^
Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia (niewyleczona do dnia 28)		13 (32)*
Konieczność podania G-CSF		21 (51)*
Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia		14 (34)*

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** 50% w populacji pacjentów <18 r.ż.; ^pacjent znajdował się w fazie trzeciego nawrotu B-ALL; ^^u 7 pts AEs zostały wyleczone, u 1 pacjenta (w kombinacji z CRS) zakończyły się zgonem, a 1 przypadek to niewyleczone zapalenie mózgu z następstwami neurologicznymi

Wyniki badań *Dourthe 2019* i *Dourthe 2019b* potwierdzają wysoką skuteczność leczenia z udziałem tisagenlecleucelu w opornych/nawrotowych postaciach ALL. Całkowitą odpowiedź na leczenie bez minimalnej choroby resztkowej uzyskano u ~87% pacjentów, a CR ogółem u 95% chorych. Żaden z pacjentów nie przeszedł przeszczepu HSCT w czasie CR po infuzji tisagenlecleucelem. Nawrót choroby wystąpił u 5 pacjentów. Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń w 7,2 miesięcznym okresie obserwacji. Prawdopodobieństwo 18 m-go OS wyniosło 80%, a prawdopodobieństwo 18 m-go EFS 58%, co jest zbliżone do wyników uzyskanych w ramach badań klinicznych.

Wiek ≥ 10 lat ($p=0,04$) i duże obciążenie chorobą tuż przed etapem limfodeplekcji (blasty w szpiku $\geq 5\%$) ($p=0,01$) były związane z wyższym ryzykiem wystąpienia CRS \geq stopnia 3. Neutropenię ≥ 3 stopnia nasilenia oraz trombocytopenię ≥ 3 stopnia nasilenia notowano u 1/3 pacjentów. Warto natomiast podkreślić, iż odsetki pacjentów z istotnymi klinicznie zdarzeniami niepożądanymi (jak CRS, neurotoksyczność) były zbliżone do wyników badań klinicznych. Niemniej jednak skoordynowane działania mające na celu leczenie AEs, wraz z przyjęciem pacjenta na oddział intensywnej opieki medycznej pozwoliły zredukować częstość występowania wczesnych zgonów.

Grupp 2019_CIBMTR/Pasquini 2019

Celem badania *Grupp 2019*, przeprowadzonego w oparciu o dane z rejestru CIBMTR CT w USA, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu u pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL, u których okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące, w warunkach praktyki klinicznej. Do badania włączono 159 pacjentów, z czego u 105 pacjentów, wykonano infuzję tisagenlecleucelem. Analizowano dane zebrane do 31. maja 2019 r. Szczegółowe wyniki efektywności praktycznej tisagenlecleucelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (*Grupp 2019, Pasquini 2019*)

Punkt końcowy/okres obserwacji		Interwencja	N	n (%) / mediana, % (95% CI)
Skuteczność				
Najlepsza odpowiedź ogółem (CR)	mediana 5,8 miesięcy	tisagenlecleucel	105	88% (95% CI: 80%; 94%)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Bez MRD			52 (50)*
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	ogółem		94%
	U pacjentów osiągających CR		100%
	U pacjentów nieosiągających CR		90,2%
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego EFS			68%
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego DoR (duration of response)			77%
Parametr	Interwencja	N	n lub %
Bezpieczeństwo			
Zgony w trakcie pierwszych 30 dni od infuzji			2#
CRS	ogółem		59% (dla N=96 z Pasquini 2019)
	≥3 stopniu nasilenia		13,3%
Neurotoksyczność ogółem			29% (dla N=96 z Pasquini 2019)
Syndrom neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi (ICAS) w ≥3 stopniu nasilenia	tisagenlecleucel	105	8,6%
Klinicznie istotne infekcje w trakcie pierwszych 3 miesięcy			35,2%**
Nowotwory wtórne			1^

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **najczęściej raportowanymi były infekcje bakteryjne; ^zespół mieloproliferacyjny; #1 pacjent z powodu progresji choroby, 1 z powodu krwotoku mózgowego – żaden z przypadków nie wiązano z zastosowanym tisagenlecleucelem

Wyniki badań *Grupp 2019* i *Pasquini 2019* potwierdzają wysokie odsetki pacjentów, u których raportuje się wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie (88%) oraz prawdopodobieństwo półrocznego OS na poziomie 94% (a u pacjentów z CR 100%), a prawdopodobieństwo półrocznego EFS na poziomie 68%.

Notowano niższe niż w badaniach klinicznych częstości występowania zespołu uwalniania cytokin w ≥3 stopniu nasilenia (13%), infekcje w trakcie pierwszych 3 miesięcy od podania infuzji notowano u ok 35% pacjentów. W trakcie okresu obserwacji raportowano 2 zgony z przyczyn niezwiązanych z podanym tisagenlecleucelem.

Autorzy badania *Grupp 2019* wykazali ponadto, iż żadna z cech produkcyjnych tisagenlecleucelu (żywność komórek, siła działania, wydajność transdukcji) lub dawka podanych komórek nie były powiązane ze skutecznością ani bezpieczeństwem. Co ważne, analiza żywotności komórek nie wykazała związku z najlepszą odpowiedzią ogółem (CR).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Bader 2019/Bader 2020

Celem badania *Bader 2019*, przeprowadzonego w Niemczech, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tisagenlecleucelu u pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL w praktyce klinicznej. Analizowano dane zebrane od 11 pacjentów w okresie październik-grudzień 2018. W Tabeli 37 zestawiono wyniki efektywności praktycznej stosowania tisagenlecleucelu, zaczerpnięte z badania *Bader 2019*.

Tabela 37. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleulem (*Bader 2019*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Skuteczność			
Odpowiedź całkowita (CR) bez MRD [^]	tisagenlecleucel	10	8 (80)
Progresja choroby (PD) [^]			2 (20)*
Bezpieczeństwo			
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	tisagenlecleucel	10	1 (10)**
Encefalopatia związana z uwalnianiem cytokin (CRES)			1 (10)#

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; **w I stopniu nasilenia; ^ w okresie +28 dzień; # w II stopniu nasilenia

Dostępne są również dane dla 26 pacjentów, zebrane od maja 2016 do sierpnia 2020 w Niemczech. 23 pacjentów z tej grupy otrzymało infuzję tisagenlecleulem. W tabeli poniżej zestawiono wyniki efektywności praktycznej stosowania tisagenlecleucelu, zaczerpnięte z badania *Bader 2020*.

Tabela 38. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleulem (*Bader 2020*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	
Skuteczność				
Odpowiedź całkowita (CR) bez MRD [^]	tisagenlecleucel	23	17 (74)	
Progresja choroby (PD) [^]			2 (8)	
Brak odpowiedzi			3 (13)	
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS#	tisagenlecleucel	Populacja z <5% blastów	12	100%
		Populacja z ≥5% blastów	11	44%
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego EFS#	tisagenlecleucel	Populacja z <5% blastów	12	75%
		Populacja z ≥5% blastów	11	18%
Bezpieczeństwo				

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zgony*			1 (4)
Zespół uwalniania cytokin (CRS) w I-IV stopniu nasilenia	tisagenlecleucel	23	7 (30)
Encefalopatia związana z uwalnianiem cytokin (CRES)			4 (17)**

*z powodu infekcji, przed 28 dniem od podania tisagenlecleucelu; **w II stopniu nasilenia; ^w okresie +28 dzień; #mediana okresu follow-up 9,5 miesięcy

Wyniki badania *Bader 2019* i *Bader 2020* potwierdzają wysoką skuteczność leczenia z udziałem tisagenlecleucelu w opornych/nawrotowych postaciach ALL w zakresie odpowiedzi na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie bez minimalnej choroby resztkowej uzyskano, w zależności od źródła u 80% lub 74% pacjentów. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia całkowitego w populacji z poziomem blastów $\geq 5\%$ wyniosło 44%, a w grupie $< 5\%$ blastów 100%, natomiast prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzeń, w populacji z poziomem blastów $\geq 5\%$ wyniosło 18%, a w grupie $< 5\%$ blastów 75%. Warto jednocześnie dodać, iż wykazano statystycznie istotne różnice w OS oraz EFS względem poziomu blastów ($p=0,0056$ i $p=0,013$ dla EFS i OS). Odsetki pacjentów z istotnymi klinicznie zdarzeniami niepożądanymi (jak CRS, neurotoksyczność) były niższe niż w badaniach klinicznych (należy jednak pamiętać, iż analizowane dane z zakresu efektywności praktycznej dotyczą stosunkowo niewielkiej populacji chorych).

Leahy 2019_ abstrakt

Celem badania *Leahy 2019*, przeprowadzonego w oparciu o dane z jednego ośrodka w USA, w którym zbierano dane o skuteczności stosowania tisagenlecleucelu w okresie od października 2016 do kwietnia 2019 r., był ocena wpływu ryzyka cytogenetycznego na uzyskane wyniki z zakresu analizy przeżycia pacjentów z r/r ALL. Wyniki z pracy *Leahy 2019* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki: skuteczność terapii tisagenlecleucel (Leahy 2019)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%) / mediana, % (95% CI)
Skuteczność			
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) u pts z wys. ryzykiem cytogenetycznym			94%
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego RFS, w zależności od grupy ryzyka cytogenetycznego	tisagenlecleucel	111	non-informative
			69% (0,50; 0,82)
			favorable
			69% (0,40; 0,86)
			high-risk
			67% (0,48; 0,80)
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS, w zależności od grupy ryzyka cytogenetycznego			non-informative
			84% (0,68; 0,93)
			high-risk
			76% (0,56; 0,88)

Wyniki badania *Leahy 2019*, wskazują, iż uzyskano wysokie odsetki prawdopodobieństwa 12-miesięcznego przeżycia wolnego od nawrotu, tj. $\sim 70\%$ oraz prawdopodobieństwa 12-miesięcznego przeżycia całkowitego na poziomie ok. 80%. Ponadto, jak podali autorzy, w grupie pacjentów z niskim ryzykiem cytogenetycznym nie

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

stwierdzono zgonów w analizowanym okresie obserwacji, a całkowita odpowiedź na leczenie uzyskana została u 94% pacjentów (z wysokim ryzykiem cytogenetycznym).

Reasumując, dostępne dane z praktyki klinicznej pochodzące **od ponad 270 pacjentów** wskazują, iż **wyniki uzyskane w ramach RWE z zakresu oceny skuteczności leczenia Kymriah® w analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych, młodzieży i młodych dorosłych są zbliżone do rezultatów osiągniętych w próbach klinicznych.** Należy natomiast podkreślić, iż **w badaniach typu „real-life” raportowano lepszy profil bezpieczeństwa** aniżeli ten uzyskany w kluczowych eksperymentach przeprowadzonych w warunkach klinicznych.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

8. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu (Kymriah®) stosowanego w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu pacjentów do 25 roku życia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z prekursorowych komórek B, u których wystąpiła oporność, nawrót po przeszczepie lub wystąpił u nich drugi i kolejny nawrót choroby, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [43] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w omawianym wskazaniu.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 30 marca 2020 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych instytucji: *European Medicines Agency, Food and Drug Administration, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, WHO Uppsala Monitoring Centre* oraz polskiego *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*.

Zastosowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library.

8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Kymriah®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [43] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [43, 45] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie: Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) – Kymriah®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak – *European Medicines Agency* [46], *Food and Drug Administration* [47], *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [48] *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* [49], *WHO Uppsala Monitoring Centre* [50].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL dla produktu leczniczego Kymriah®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisanych na podstawie informacji zawartych w ChPL dla produktu leczniczego Kymriah® [51].

8.3.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Działania niepożądane, które wiązano ze stosowaniem tisagenlecleucelu, podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość ich występowania określono następująco: 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 $< 1/1\ 000$).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od poważnych do łagodnych.

Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [51]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ¹⁾	Zakażenia – patogen nieokreślony Zakażenia wirusowe Zakażenia bakteryjne Zakażenia grzybicze	+				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Krwotok ²⁾ Gorączka neutropeniczna Neutropenia Małopłytkowość	+				
	Limfocytopenia Leukopenia Pancytopenia Koagulopatia Limfopenia		+			
	Aplazja komórek B			+		
Zaburzenia immunologicznego układu	Zespół uwalniania cytokin Hipogammaglobulinemia ³⁾	+				
	Reakcja związana z infuzją przeciwciała Choroba przeszczepi gospodarzowi		+			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie Hipokaliemia Hipofosfatemia Hipomagnezemia Hipokalcemia	+				
	Hipoalbuminemia Hiperglikemia Hiponatremia Hiperurykemia Hiperwolemia Hiperkalcemia Zespół rozpadu guza Hiperkaliemia Hiperfosfatemia Hipernatremia Hipermagnezemia		+			
Zaburzenia psychiczne	Lęk Stan majaczeniowy ⁴⁾ Zaburzenia snu ⁵⁾	+				
Zaburzenia nerwowego układu	Ból głowy ⁶⁾ Encefalopatia ⁷⁾	+				
	Zawroty głowy ⁸⁾ Neuropatia obwodowa ⁹⁾ Drżenie ¹⁰⁾ Zaburzenia funkcji ruchowych ¹¹⁾ Napady drgawkowe ¹²⁾ Zaburzenia mowy ¹³⁾		+			

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
	Nerwoból ¹⁴⁾ Ataksja ¹⁵⁾					
	Niedokrwieny zawał mózgu			+		
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia ¹⁶⁾		+			
Zaburzenia serca	Arytmia ¹⁷⁾	+				
	Niewydolność serca ¹⁸⁾ Zatrzymanie serca		+			
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja ¹⁹⁾ Nadciśnienie	+				
	Zakrzepica ²⁰⁾ Zespół przeziąkania włóściczek		+			
	Nagłe zaczerwienienie skóry				+	
Zaburzenia układu oddechowego, piersiowej i śródpiersia	Kaszel ²¹⁾ Duszność ²²⁾ Niedotlenienie narządów i tkanek	+				
	Ból jamy ustnej i gardła ²³⁾ Obrzęk płuc ²⁴⁾ Upośledzenie drożności nosa Wysięk opłucnowy Przyspieszony oddech Zespół ostrej niewydolności oddechowej		+			
	Naciek w płucach				+	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty Zaparcie Ból brzucha ²⁵⁾	+				
	Suchość w jamie ustnej Zapalenie jamy ustnej Wzdęcie brzucha Suchość w jamie ustnej Wodobrzusze			+		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia		+			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ²⁶⁾	+				
	Świąd Rumień Nadmierne pocenie się Nocne poty		+			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	+				
	Ból pleców Ból mięśni Bóle mięśniowo-szkieletowe		+			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek ²⁷⁾	+				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Uczucie zmęczenia ²⁸⁾ Obrzęk ²⁹⁾ Ból ³⁰⁾ Dreszcze	+				

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
	Choroba grypopodobna Astenia Zespół niewydolności wielonarządowej		+			
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby limfocytów * Zmniejszenie liczby białych krwinek * Zmniejszenie stężenia hemoglobiny* Zmniejszenie liczby neutrofilów * Zmniejszenie liczby płytek krwi * Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	+				
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy Zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi Zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego Podwyższone miano D-dimerów fibryny Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Wydłużenie czasu protrombinowego			+		

1) Przedstawione zakażenia i zarażenia pasożytnicze odpowiadają kategorii tzw. high-level group terms.

2) Krwotok w tym krwotok z odbytu, obecność krwi w moczu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, krwotok spojówkowy, stłuczenie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, krwotok z wrzodu dwunastnicy, zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, krwawienie z nosa, uraz oka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, obecność świeżej krwi w kale, krwawienie śródstawowe, krwawe wymioty, krwiomocz, krwiopłucie, krwotok z jelita grubego, smoliste stolce, krwotok miesiączkowy, krwotok z jamy ustnej, krwiak otrzewnowy, wybroczyny, krwotok z gardła, krwotok po zabiegu, krwotok płucny, płamica, krwotok siatkówkowy, krwotok pourazowy, krwotok z guza, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z dróg rodnych.

3) Hipogammaglobulinemia w tym zmniejszone stężenie immunoglobulin, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny A we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi, niedobór odporności, pospolity zmienny niedobór odporności oraz hipogammaglobulinemia.

4) Stan majaczeniowy w tym pobudzenie, majaczenie, omamy, omamy wzrokowe, drażliwość i niepokój ruchowy.

5) Zaburzenia snu w tym zaburzenia snu, bezsenność i koszmary nocne.

6) Ból głowy w tym ból głowy i migrena

7) Encefalopatia w tym obniżony poziom świadomości, zmiany stanu psychicznego, automatyzm, zaburzenia poznawcze, stany splątania, zaburzenia uwagi, encefalopatia, senność, letarg, zaburzenia pamięci, encefalopatia metaboliczna i zaburzenia myślenia.

8) Zawroty głowy w tym zawroty głowy, stan przedomdleniowy i omdlenie.

9) Neuropatia obwodowa w tym parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, przeczulica i niedoczulica.

10) Drżenie w tym dyskineza i drżenie.

11) Zaburzenia funkcji ruchowych w tym skurcze mięśni, drganie mięśni, mioklonie i miopatia.

12) Napady drgawkowe w tym napady drgawkowe, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne i stan padaczkowy.

13) Zaburzenia mowy w tym zaburzenia mowy, dyzartria i afazja.

14) Nerwoból w tym nerwoból i rwa kulszowa.

15) Ataksja w tym ataksja i dysmetria.

16) Zaburzenia widzenia w tym nieostre widzenie i zaburzenia widzenia.

17) Arytmia w tym migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, tachykardia i dodatkowe skurcze komorowe.

18) Niewydolność serca w tym niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, zastoinowa niewydolność serca i zaburzenia czynności prawej komory.

19) Hipotensja w tym hipotensja i hipotensja ortostatyczna.

20) Zakrzepica w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość, zatorowość płucna, zakrzepica, zakrzepica żyły głównej i zakrzepica żylna.

21) Kaszel w tym kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

22) Dusznosc w tym dusznosc, dusznosc wysilkowa, zaburzenia oddechowe i niewydolnosc oddechowa.

23) Bol jamy ustnej i gardla w tym bol jamy ustnej oraz bol jamy ustnej i gardla.

24) Obrzek pluc w tym ostry obrzek pluc i obrzek pluc.

25) Bol brzucha w tym bol brzucha, bol w gornej czesci brzucha i dyskomfort w jamie brzusznej.

26) Wysypka w tym zapalenie skory, trądzikowe zapalenie skory, kontaktowe zapalenie skory, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa i wysypka ze swiadem.

27) Ostre uszkodzenie nerek w tym ostre uszkodzenie nerek, bezmocz, azotemia, nieprawidlowe stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolnosc nerek, zaburzenia czynności kanalików nerkowych i martwica kanalików nerkowych.

28) Uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i złe samopoczucie.

29) Obrzek w tym obrzek obwodowy, obrzek uogólniony, obrzek miejscowy, obrzek twarzy i opuchlizna obwodowa

30) Bol w tym bol i bol kończyny.

* Częstość w oparciu o wartości laboratoryjne. Pacjentów uwzględniono tylko w najwyższym stopniu nasilenia po pomiarze wyjściowym.

8.3.2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Powody opóźnienia leczenia

Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Kymriah®, infuzję należy wstrzymać do ustąpienia każdego z następujących stanów:

- Nieustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) na wcześniejsze chemioterapie;
- Czynne, nieopanowane zakażenie;
- Czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD);
- Istotne klinicznie pogorszenie obciążenia białaczką lub chłoniakiem po chemioterapii limfodeplecyjnej.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Kymriah® nie powinni być dawcami krwi, narządów, tkanek lub komórek.

Czynna białaczka lub chłoniak w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® u pacjentów z czynną białaczką w OUN i czynnym chłoniakiem w OUN. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Kymriah® nie został ustalony w tych populacjach.

Zespół uwalniania cytokin

Po infuzji produktu Kymriah® często obserwowano zespół uwalniania cytokin, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu. W niemal wszystkich przypadkach rozwój zespołu uwalniania cytokin nastąpił w okresie od 1 do 10 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah®. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 8 dni.

Objawami zespołu uwalniania cytokin mogą być: wysoka gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, nudności, wymioty, biegunka, obfite pocenie się, wysypka, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból głowy, hipotensja, duszność, przyspieszony oddech oraz niedotlenienie narządów i tkanek. Obserwowano dodatkowe działania niepożądane dotyczące układów narządów wewnętrznych, w tym niewydolność serca i arytmie, niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby z towarzyszącą mu zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej. W niektórych przypadkach w kontekście zespołu uwalniania cytokin zgłaszano zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) z niskim stężeniem fibrynogenu, zespół przeziąkania włóściczek (ang. capillary leak syndrome, CLS) oraz zespół aktywacji makrofaga (MAS, ang. *macrophage activation syndrome*) i zespół hemofagocytarny (HLH, ang. *haemophagocytic*

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

lymphohistiocytosis). Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów tych zdarzeń, z uwzględnieniem gorączki.

Czynniki ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B to: duża liczba komórek nowotworowych (*tumor burden*) przed podaniem leku, niekontrolowana lub wzrastająca liczba komórek nowotworowych po chemioterapii limfodeplecyjnej, czynne zakażenie i wczesne wystąpienie gorączki lub zespół uwalniania cytokin po infuzji produktu leczniczego Kymriah®.

We wszystkich wskazaniach należy zapewnić pacjentom odpowiednią profilaktykę i leczenie zakażeń oraz upewnić się, że doszło do pełnego ustąpienia istniejących zakażeń. Zakażenia mogą również wystąpić podczas zespołu uwalniania cytokin i mogą one zwiększać ryzyko zgonu.

Postępowanie w zespole uwalniania cytokin związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah®

Postępowanie z zespołem uwalniania cytokin zależy wyłącznie od objawów klinicznych i opiera się na algorytmie postępowania w zespole uwalniania cytokin przedstawionym tabeli poniżej. Terapię opartą na lekach anty-IL-6, takich jak tocilizumab podaje się w zespole uwalniania cytokin o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występującym w związku z produktem leczniczym Kymriah. Jedna dawka tocilizumabu na pacjenta musi znajdować się w ośrodku oraz być dostępna do podania przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Ośrodek prowadzący leczenie powinien posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. Kortykosteroidy mogą być podawane w nagłych, zagrażających życiu przypadkach. Tisagenlecleucel nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów. Postępowanie z pacjentami, u których występują medycznie istotne zaburzenia czynności serca powinno opierać się na standardach leczenia w intensywnej opiece medycznej i należy rozważyć wykonanie takich badań, jak echokardiografia. W leczeniu zespołu uwalniania cytokin związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie zaleca się podawania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. *tumour necrosis factor*).

Tabela 41. Algorytm postępowania w zespole uwalniania cytokin

Nasilenie zespołu uwalniania cytokin	Postępowanie
Zespół objawów prodromalnych: Niewielka gorączka, uczucie zmęczenia, jadłowstręt	Osobista obserwacja; wykluczenie zakażenia; podanie antybiotyków zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, jeśli wystąpi neutropenia; stosowanie leczenia objawowego.
Zespół uwalniania cytokin wymagający łagodnej interwencji – jeden lub więcej z następujących objawów: – Wysoka gorączka – Niedotlenienie narządów i tkanek – Łagodna hipotensja	Podanie leków przeciwgorączkowych, tlenu, płynów dożylnych i (lub) leków wazopresyjnych w małych dawkach, w razie konieczności.
Zespół uwalniania cytokin wymagający umiarkowanej lub agresywnej interwencji - jeden lub więcej z następujących objawów: – Niestabilność hemodynamiczna pomimo dożylnego podania płynów i podtrzymującego leczenia wazopresyjnego – Nasilenie niewydolności oddechowej, w tym nacieki płucne, zwiększenie zapotrzebowania na tlen, w tym	<ul style="list-style-type: none"> • Podać leki wazopresyjne w dużej dawce lub dawkach powtarzanych, tlenoterapia, sztuczna wentylacja i (lub) inne środki podtrzymujące w razie konieczności. • Podać tocilizumab. <p>– Pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg: 12 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

<p>wysokoprzepływową tlenoterapię i (lub) konieczność sztucznej wentylacji</p> <p>– Szybkie pogarszanie się stanu klinicznego</p>	<p>- Pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg: 8 mg/kg mc. dożylnie w ciągu 1 godziny (maksymalna dawka 800 mg)</p> <p>W razie konieczności ponownie podać tocilizumab zachowując minimalny odstęp 8 godzin w przypadku braku poprawy klinicznej.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na drugą dawkę tocilizumabu należy rozważyć podanie trzeciej dawki tocilizumabu lub zastosować alternatywne środki postępowania w zespole uwalniania cytokin.</p> <p>Należy ograniczyć się do maksymalnie 4 dawek tocilizumabu łącznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku poprawy klinicznej w ciągu 12 do 18 godzin od pierwszej dawki tocilizumabu lub w przypadku pogorszenia w dowolnym momencie należy podawać metyloprednizolon w początkowej dawce 2 mg/kg mc., a następnie w dawce 2 mg/kg mc. na dobę do czasu, gdy leki wazopresyjne i wysokoprzepływowa tlenoterapia nie będą już potrzebne. Następnie dawkę metyloprednizolonu należy stopniowo zmniejszać.
---	---

Neurologiczne działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Kymriah® często występują zdarzenia neurologiczne, szczególnie encefalopatia, stany splątania lub stan majaczeniowy i mogą one być ciężkie lub zagrażać życiu. Inne objawy to: obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe, afazja i zaburzenia mowy. Większość zdarzeń neurologicznych występowała w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Kymriah® i były one przemijające. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń neurologicznych wyniosła 8 dni w ALL z komórek B i 6 dni w DLBCL. Mediana czasu do ustąpienia zdarzeń wyniosła 7 dni w ALL z komórek B i 13 dni w DLBCL. Zdarzenia neurologiczne mogą wystąpić jednocześnie z zespołem uwalniania cytokin, po ustąpieniu zespołu uwalniania cytokin lub przy braku zespołu uwalniania cytokin.

Należy monitorować pacjentów pod kątem zdarzeń neurologicznych. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy wykonać badania diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od stwierdzonej patofizjologii oraz zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami leczenia.

Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Pacjenci z czynnym, nieopanowanym zakażeniem nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Kymriah® do czasu ustąpienia zakażenia. Przed wykonaniem infuzji produktu leczniczego Kymriah® profilaktyka infekcji powinna być zgodna ze standardowymi wytycznymi, w zależności od stopnia uprzedniej immunosupresji.

Po infuzji produktu Kymriah® u pacjentów często występowały poważne zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu i zakażenia prowadzące do zgonu. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosownie do sytuacji należy

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

profilaktycznie podać antybiotyki i wykonać badania przed leczeniem i podczas leczenia produktem Kymriah®. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i leczenie współistniejącego zespołu uwalniania cytokin.

Po infuzji produktu leczniczego Kymriah® często obserwowano także gorączkę neutropeniczną, która może współwystępować z zespołem uwalniania cytokin. W przypadku gorączki neutropenicznej należy dokonać oceny zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie przez podanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów i innego leczenia podtrzymującego, w zależności od wskazań medycznych.

U pacjentów, którzy po leczeniu produktem Kymriah® uzyskają całkowitą remisję, małe stężenie immunoglobulin będące wynikiem leczenia może zwiększyć ryzyko zakażeń. Należy reagować na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych dotyczących danego postępowania.

Długotrwałe cytopenie

U pacjentów przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu leczniczego Kymriah® mogą utrzymywać się cytopenie, które należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi. U większości pacjentów, u których cytopenie występowały w 28. dniu po leczeniu produktem Kymriah®, ich nasilenie zmniejszyło się do stopnia 2. lub mniejszego w ciągu trzech miesięcy po leczeniu. Długotrwała neutropenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia. Czynniki wzrostu szpiku, szczególnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) mają potencjał do nasilania objawów zespołu uwalniania cytokin i ich stosowanie nie jest zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji produktu Kymriah® lub do czasu ustąpienia zespołu uwalniania cytokin.

Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Kymriah® mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe lub może wystąpić nawrót choroby nowotworowej. Pacjenci powinni być do końca życia monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z wytwórcą leku, aby uzyskać instrukcje dotyczące pobrania od pacjenta próbek do badań.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów po infuzji produktu Kymriah® może wystąpić hipogammaglobulinemia i agammaglobulinemia. Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Kymriah®. U pacjentów z małym stężeniem immunoglobulin, należy zastosować środki wyprzedzające, takie jak środki ostrożności dotyczące zakażeń, profilaktyka antybiotykowa i leczenie substytucyjne immunoglobulinami, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych postępowania.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Sporadycznie obserwowano TLS, którego nasilenie może być ciężkie. Aby zminimalizować ryzyko TLS pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą liczbą komórek nowotworowych powinni otrzymać allopuryinol lub alternatywną profilaktykę przed infuzją produktu leczniczego Kymriah®. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS i wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

Jednocześnie występująca choroba

Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN w wywiadzie lub nieodpowiednią czynnością nerek, wątroby lub serca w wywiadzie byli wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci tacy są prawdopodobnie bardziej podatni na następstwa opisanych niżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.

Wcześniejsze przeszczepienie szpiku kostnego

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Kymriah® w ciągu 4 miesięcy od przyjęcia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplant, SCT) z uwagi na potencjalne ryzyko nasilenia

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

GVHD przez produkt leczniczy Kymriah®. Leukaferezę w celu wytworzenia produktu leczniczego Kymriah® należy wykonać co najmniej 12 tygodni po przeszczepie allogenicznym SCT.

Badania serologiczne

Obecnie brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu Kymriah z materiału pobranego od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność HBV, HCV i HIV.

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) i może ona spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.

Wcześniejsze leczenie lekami anty-CD19

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® u pacjentów wcześniej narażonych na terapię skierowaną przeciwko CD19 jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kymriah®, jeśli u pacjenta doszło do nawrotu białaczki CD19-ujemnej po wcześniejszej terapii anty-CD19.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Ze względu na ograniczony, krótki czas trwania identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym użytym do wytworzenia produktu leczniczego Kymriah® a HIV, niektóre testy oparte na wykrywaniu kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid tests, NAT) HIV dostępne w obrocie mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Zawartość sodu i potasu

Ten produkt leczniczy zawiera od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę, co odpowiada od 1 do 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Zawartość dekstranu 40 i dimetylosulfotlenku (DMSO)

Ten produkt leczniczy zawiera 11 mg dekstranu 40 i 82,5 mg dimetylosulfotlenku (DMSO) na ml. Wiadomo, że każda z tych substancji pomocniczych może spowodować reakcję anafilaktyczną po podaniu pozajelitowym. Pacjenci bez wcześniejszej ekspozycji na dekstran i DMSO powinni być bardzo dokładnie obserwowani w pierwszych minutach infuzji.

8.3.3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z tisagenlecleucelem. Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że hamują działanie limfocytów T nie było formalnie badane. Podawanie steroidów w małych dawkach zgodnie z algorytmem postępowania w zespole uwalniania cytokin nie wpływa na rozprzestrzenianie i utrzymywanie się limfocytów T z obecnością receptora CAR. Jednoczesne podawanie leków, o których wiadomo, że stymulują czynność limfocytów T nie było badane, a wpływ tych leków jest nieznan.

Żywe szczepionki

Bezpieczeństwo immunizacji szczepionkami zawierającymi żywe wirusy podczas lub po leczeniu produktem Kymriah® nie było badane. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających początek chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia produktem Kymriah® i do czasu regeneracji układu immunologicznego po leczeniu produktem Kymriah®.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

8.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB, WHO UMC, MHPRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [43, 45] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) [47], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [46], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [48], *WHO Uppsala Monitoring Center* [50] oraz *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* [49]; w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych związanych z terapią.

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (tisagenlecleucel) (data ostatniego wyszukiwania: 30 marca 2020 r. Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji (bez podziału na wskazanie) zidentyfikowano natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania Kymriah® (aktualne na dzień 30.03.2020r.)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	241
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	418
Zaburzenia układu nerwowego	249
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	33
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	94
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	24
Zaburzenie psychiczne	75
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	39
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	133
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	306
Zaburzenia układu immunologicznego	433
Choroby oczu	27
Problemy z produktem	35
Zaburzenia w obrębie serca	87
Zakażenia i zarażenia	185
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia w obrębie dróg żółciowych	27

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia naczyniowe	156
Zaburzenia ucha i błędnika	6
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	67
Procedury chirurgiczne i medyczne	1
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia nerek i układu moczowego	48
Zaburzenie wrodzone, rodzinne i genetyczne	2

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano dokument stanowiący listę produktów leczniczych objętych dodatkowym monitoringiem. Na ww. liście znajduje się tisagenlecleucel, stanowiący nowy produkt, lek biologiczny (Kymriah®), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS (ang. *post-authorisation safety study*). Procedura ta definiowana jest w art. 1 ust. 15 dyrektywy 2001/83 / WE, i polega na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów leczniczych [52].

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [53]. Informacje dotyczące potencjalnych zagrożeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Kymriah®

Ryzyko	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko	<p><u>Zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. <i>cytokine release syndrome</i>):</u></p> <p>U większości pacjentów z nawrotową/oporną postacią B-ALL (dzieci o młodzi dorośli), u których CRS wystąpił, notowany był w ciągu 1-10 dni (mediana: 3 dni) po infuzji tisagenlecleucelu. Mediana czasu trwania CRS wynosiła w tej grupie pacjentów 8 dni.</p> <p>Objawy CRS mogą obejmować: wysoką gorączkę, dreszcze, bóle mięśni, bóle stawów, nudności, wymioty, biegunkę, obfite pocenie się, wysypkę, anoreksję, zmęczenie, bóle głowy, niedociśnienie, encefalopatię, duszność, przyspieszony oddech i niedotlenienie. Inne zdarzenia niepożądane obejmują: przemijającą niewydolność serca i arytmie, niewydolność nerek, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) i podwyższony poziom bilirubiny. W niektórych przypadkach notowano również rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, z niskim poziomem fibrynogenu lub zespół przecieku kapilarnego. Wystąpienie hemofagocytarnej limfohistiocytozy (HLH) i zespołu aktywacji makrofagów (MAS) w kontekście leczenia tisagenlecleucelem i innych terapii z użyciem komórek CAR-T uważane jest za przejaw ciężkiego zespołu uwalniania cytokin.</p> <p><u>Czynniki ryzyka:</u> wysokie obciążenie nowotworem przed infuzją, niekontrolowane lub przyspieszenie obciążenie nowotworem po chemioterapii limfodeplecyjnej, aktywne infekcje i wczesne wystąpienie gorączki lub CRS po wlewie tisagenlecleucelu.</p> <p><u>Infekcje:</u></p> <p>U pacjentów, u których stosowano tisagenlecleucel obserwowano wystąpienie poważnych infekcji, część z nich zagrażała życiu.</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Ryzyko	Dostępne dane
	<p>Czynniki ryzyka: większe nasilenie choroby podstawowej oraz dłuższa, bardziej intensywna immunosupresja po poprzedniej chemioterapii, napromienianiu i/lub infuzji tisagenlecleucelem mogą zwiększać ryzyko wystąpienia, nasilenie oraz ciężkość infekcji.</p> <p>Poważne neurologiczne zdarzenia niepożądane:</p> <p>Wczesne zdarzenia neurologiczne, określane jako zespół encefalopatii powiązany z CAR-T (CRES) przejawia się w postaci toksycznej encefalopatii z szerokim zakresem zmienności objawów, takich jak afazja, zamęt, delirium, drżenie, sporadycznie napady padaczkowe i rzadko zagrażający życiu obrzęk mózgu. Manifestacja CRES jest dwufazowa, z pierwszą fazą notowaną, jednocześnie z objawami zespołu uwalniania cytokin (CRS), zazwyczaj w ciągu pierwszych 5 dni po terapii CAR-T oraz fazą drugą po CRS. Występowanie opóźnionych zdarzeń neurologicznych w postaci epizodów dezorientacji w ciągu 3-4 tygodni po terapii CAR-T zgłaszano u około 10% pacjentów.</p> <p>Większość neurologicznych zdarzeń niepożądanych po infuzji tisagenlecleucelu obserwowano w ciągu 8 tygodni (z czego zdecydowana większość miała charakter przemijający), niemniej jednak w późniejszym okresie również takie AEs były zgłaszane. Często raportowano występowanie encefalopatii, stanu splątania i delirium, rzadziej natomiast afazję, zaburzenia mowy, drgawki. Niektóre zdarzenia niepożądane zalicza się do poważnych i mogących stanowić zagrożenie życia.</p> <p>Ocena związku przyczynowego neurologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych tisagenlecleucelem można być utrudniona ze względu na możliwą toksyczność dla OUN wynikającą z zastosowanej chemoterapii oraz obecnością chorób współistniejących (np. CRS, gorączka, infekcje).</p> <p>Czynniki ryzyka: nie są znane, ale mogą obejmować wcześniejszą chorobę/uszkodzenie OUN lub zajęcie OUN przez białaczkę. Ponadto wyższy stopień nasilenia CRS może predysponować do wystąpienia poważnych neurologicznych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome):</p> <p>Większość przypadków wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) miała 3. stopień nasilenia wg (CTCAE), jednak ryzyko wystąpienia określano jako umiarkowane lub niskie.</p> <p>Czynniki ryzyka: wszyscy pacjenci otrzymujący terapię z udziałem tisagenlecleucelu narażeni są na wystąpienie TLS.</p> <p>Przedłużona deplecja normalnych komórek B/ agammaglobulinemia:</p> <p>Przedłużona deplecja komórek B stanowi możliwą reakcję na komórkową terapię CAR-T, mogącą prowadzić do hipo- lub agammaglobulinemii, potencjalnie zwiększając liczbę pacjentów podatnych na infekcje oraz wystąpienie reaktywacji wirusów, takich jak wirusy opryszczki czy postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p> <p>Czynniki ryzyka: aplazja komórek B</p> <p>Długotrwałe cytopenie utrzymujące się powyżej 28 dni:</p> <p>Cytopenie utrzymujące się powyżej 28 dni raportuje się powszechnie u pacjentów, u których zastosowano terapię tisagenlecleucelem. Długotrwała neutropenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia.</p> <p>Czynniki ryzyka: zwiększone ryzyko wystąpienia długotrwałych cytopenii notowane jest u chorych poddanych wcześniej terapii przeciwnowotworowej (chemoterapia, radioterapia, chemoterapia limfodeplecyjna).</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Ryzyko	Dostępne dane
Potencjalne ryzyko	<p>Wystąpienie niżej wymienionych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią CAR-T nie jest dobrze udokumentowane, a czynniki ryzyka w większości przypadków nie są zidentyfikowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obrzęk mózgu Generowanie replikacji właściwego lentiwirusa Wtórne nowotwory złośliwe (w tym oligo/monoklonalność miejsca aplikacji wektora) Nowe wystąpienie nowego lub zaostrzenie istniejącego zaburzenia autoimmunologicznego Zaburzenia hematologiczne (w tym niedokrwistość aplastyczna i niewydolność szpiku kostnego) Pogłębienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi Przenoszenie czynników zakaźnych Zmniejszenie żywotności komórek spowodowane niewłaściwą obsługą urządzenia
Brakujące dane	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie u kobiet w ciąży i podczas laktacji Użycie u pacjentów z HBV/HCV/HIV Stosowanie u pacjentów z aktywną postacią zakażenia OUN przez nowotwór Bezpieczeństwo leczenia długoterminowego Immunogenność

Zalecenia, jak podaje dokument Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah®, dotyczące postępowania terapeutycznego w czasie terapii CAR-T z udziałem tisagenlecleucelu, opierają się na ChPL omawianej interwencji. W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych konieczne jest przestrzeganie zapisów ChPL, podobnie jak w przypadku odnotowania poszczególnych AEs.

9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań), jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo tisagenlecleucelu z blinatumomabem w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Brak badań porównawczych umożliwiających przeprowadzenie klasycznej analizy pośredniej (metodą Bucher'a) przez wspólną grupę referencyjną dla wnioskowanej populacji. Wynikająca ze statusu choroby rzadkiej niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie znacznie utrudnia zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia tisagenlecleucelu względem jakiegokolwiek komparatora. Pacjenci, których kwalifikuje się do C-ART, stanowią bowiem grupę chorych niejednokrotnie w zaawansowanym stadium choroby, dla których nie ma już innych skutecznych form terapii. Należy mieć także na uwadze, iż klinicznie istotny, pozytywny wpływ terapii opartej o wysoce zaawansowaną technologię Kymriah® na kluczowe parametry efektywności, wykazano w próbach jednoramiennych. Ich metodyka wynikała z faktu, iż brak jest adekwatnej interwencji alternatywnej, która w eksperymencie badawczym przeprowadzonym na wnioskowanej grupie pacjentów, mogłaby stanowić opcję leczenia, która choćby w porównywalny sposób w stosunku do tisa-cel dawałaby szansę na uzyskanie zadowalających efektów. Konstruowanie badań porównawczych (również z randomizacją), w których zestawiono by terapię genową z substancją o niskiej skuteczności, dotyka także problemów natury etycznej. Efektywność CAR-T testowana jest zatem najczęściej w badaniach z pojedynczym ramieniem na stosunkowo małych populacjach, z uwagi na stopień zaawansowania nowotworowego procesu chorobowego.
- Jedynymi źródłami na temat skuteczności omawianych opcji terapeutycznych w B-ALL odpornej lub w fazie co najmniej drugiego nawrotu lub nawrotu po przeszczepie, były jednoramienne próby kliniczne zarówno dla produktu leczniczego Kymriah® jak i interwencji alternatywnej (blinatumomab). Należy mieć jednak na uwadze przyczynę takiego stanu, a mianowicie ilość dostępnych oraz nieopublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, a w szczególności w subpopulacji pacjentów opornych i/ub wielokrotnie nawracających, jest bardzo ograniczona (patrz podpunkt wyżej). Mimo to, skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem tis-cel udowodniona została dodatkowo w badaniach typu RWE (których wyniki zamieszczono w rozdziale 7);
- Oparcie części analizy (m.in. parametry oceny skuteczności dla badań *ELIANA*, *B2101J* oraz *ENSIGN*, czy część danych o bezpieczeństwie tisagenlecleucelu) [REDACTED];
- Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna włączonych badań zarówno do ramienia tisagenlecleucelu jak i blinatumomabu (różne okresy obserwacji, charakterystyka włączonych pacjentów);
- Spoolowanie danych, przy użyciu metaanalizy proporcji, jako metoda analityczna przyjęta w ramach niniejszego opracowania może stanowić źródło błędów interpretacyjnych. Rozwiązanie problemu w postaci zastosowania [REDACTED] spowodowało się do uzyskania zbliżonych wyników w porównaniu z ujętym zestawieniem jakościowych wyników klinicznych w AKL dla Kymriah® (o przewadze tisagenlecleucelu nad blinatumomabem) w zakresie istotnych parametrów jak OS czy ORR;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

10. DYSKUSJA

10.1. Wyszukiwanie

Ze względu na specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (nawrotowa/oporna B-ALL) oraz ocenianej interwencji (tisagenlecleucel) stosowanej jako zaawansowana terapia genowa, opracowanie strategii wyszukiwania dowodów naukowych wymagało przyjęcia podejścia uwzględniającego ograniczoną, ze względu na innowacyjny charakter omawianej opcji terapeutycznej, zasobność dostępnych baz informacji medycznych w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących: jednostki chorobowej oraz rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Podczas tworzenia omawianej strategii identyfikacji doniesień naukowych nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych, badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz jednoramiennych badań klinicznych. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

Celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W ramach przeprowadzonego, na potrzeby niniejszej analizy, systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tisagenlecleucel w porównaniu z blinatumomabem w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Zidentyfikowane zostały natomiast 3 jednoramienne badania kliniczne *ELIANA (B2202)*, *ENSIGN (B2205J)*, *Pedi-CART19 (B2101J)*.

. W przypadkach, dla których dane pochodzące z ogólnodostępnych źródeł, obejmowały zakres [redacted], opis wyników oparto o dane opublikowane (np. dane z abstraktu *Grupp 2018* i *Grupp 2019* – badanie *ELIANA*, wyniki oceny profilu bezpieczeństwa w próbie klinicznej *ELIANA – Maude 2018*, wyniki badań dla blinatumomabu).

W związku z brakiem badań *head to head* dla porównania tisagenlecleucel vs blinatumomab, przeprowadzone zostało dodatkowe wyszukiwanie systematyczne dla komparatora. Wynikiem takiego wyszukiwania była identyfikacja 3 badań oceniających efektywność stosowania omawianej interwencji alternatywnej, w populacji będącej przedmiotem wniosku: *MT103-205 (von Stackelberg 2016, Gore 2018)*, *RIALTO (Locatelli 2018_abstrakt, Locatelli 2019_abstrakt)* i *Horai (Horibe 2018_abstrakt)*. Próba kliniczna *MT103-205* to badanie I/II fazy określające optymalne dawkowanie blinatumomabu (I faza) i jednocześnie oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo w analizowanej populacji (II faza). Badanie *RIALTO* jest badaniem typu *expanded access study*.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Główne porównanie, stanowiące podstawę niniejszej analizy [REDAKTOWANE] oparte o dane dla ELIANA (B2202)+ENSGN (B2205J)+Pedi CART19 (B2101J) vs MT103-205 (von Stackelberg 2016). Wyniki próby RIALTO przedstawiono natomiast w ramach niniejszej analizy jako dodatkowe/uzupełniające. Wynika to głównie z następujących przesłanek: 1) brak danych o wykonanych HSCT w grupie pacjentów bez CR w badaniu RIALTO; 2) 5% chorych po wcześniejszym leczeniu blinatumomabem włączono do próby RIALTO; 3) do badań dla Kymriah kwalifikowano chorych bez możliwości dokonania przeszczepu HSCT, a wysoki odsetek przeszczepień w grupie RIALTO po leczeniu BLIN wskazuje na odmienną grupę badanych względem prób klinicznych oceniających efektywność tisagenlecleucelu.

Badanie *Horai* (Horibe 2018) jest badaniem fazy Ib/II, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu w populacji pacjentów odmiany żółtej. W związku z tym, iż predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego przeglądu obejmowały m.in. liczbę pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu ≥ 10 , próba *Horai* (w publikacji *Horibe 2018* przedstawiono wyniki dla 9 pacjentów) została wykluczona z ekspertyzy.

Populacje pacjentów zakwalifikowanych do ww. prób (dla tisagenlecleucelu) w dużej mierze zgodne są z kryteriami włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego. Populacja pacjentów badanych w ramach próby *MT 103-205* jest bardzo zbliżona do prób dotyczących Kymriah.

Nie odnaleziono badań z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO bezpośrednio porównujących tisagenlecleucel z blinatumomab w analizowanej populacji pacjentów. Mimo tego, iż produkt leczniczy Kymriah® uzyskał dopuszczenie do obrotu stosunkowo niedawno: w 2018 roku w krajach Unii Europejskiej i Kanadzie oraz w 2017r. w USA, udało się zidentyfikować nieporównawcze doniesienia dotyczące praktycznego stosowania ocenianej technologii w populacji pacjentów z r/r ALL pochodzące m.in. z Francji, Niemiec i USA. Dostępne publikacje, tj. *Bader 2019* i *Bader 2020* [34, 35], *Dourthe 2019* i *Dourthe 2019b* [35, 37], *Grupp 2019* i *Pasquini 2019* – CIBMTR CT registry [38, 39] oraz *Leahy 2019* [40] mają postać abstraktów konferencyjnych.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowanie możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Nie zidentyfikowano badań, które niespełniałyby predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, a w których oceniano by profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Kymriah® właściwym komparatorem w terapii dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, jest blinatumomab.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie ww. opcji terapeutycznej, jako komparatora, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [12].

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły populacji pacjentów do 25. roku życia włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, którzy objęci byli leczeniem z udziałem tisagenlecleucelu lub blinatumomabu.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań były jasno sprecyzowane.

Zgodnie z zapisami ChPL wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Kymriah® jest leczenie [13]:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Populacja docelowa, tj. określona kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, obejmuje pierwszą część wskazania. W APD przedstawione zostały szczegółowe kryteria programu lekowego.

Poniżej przeanalizowano natomiast zgodność głównych kryteriów rejestracyjnych i refundacyjnych z populacją uwzględnioną w badaniach dotyczących oceny tisagenlecleucelu, włączonych do niniejszego przeglądu (*ELIANA*, *ENSIGN*, *Pedi-CART19*):

- Wiek: mediana 11 lat (zakres 3-23), średnia 12 lat w badaniu *ELIANA*; średnia 11,4 lat w badaniu *B2101J* (*Pedi-CART19*), średnia 12,2 lat w próbie *ENSIGN*;
- Pierwotna oporność: 8% pts (*ELIANA*), 5,4% (*B2101J*), 8,6% (*ENSIGN*);
- Nawrót choroby: mediana liczby wcześniejszych terapii: 3 (*ELIANA*, *ENSIGN*); liczba wcześniejszych terapii w *B2101J*: 2 → 8,9%, 3 → 19,6%, 4 → 26,8%, 5 → 26,8% pacjentów;
- Wcześniejszy przeszczep SCT: 61% (*ELIANA*), 64,3% (*B2101J*), 44,8% pacjentów (*ENSIGN*).

Mając na uwadze, iż w ramach niniejszego problemu decyzyjnego omawiana jest nawrotowa/oporna postać B-ALL, liczebność populacji w uwzględnionych próbach jest duża, zarówno w ramieniu tisagenlecleucelu jak i binatumomabu. W kluczowym badaniu *ELIANA* wynosiła 79 pts (wszyscy chorzy z B-ALL) a 58 i 56 pts odpowiednio w eksperymentach *ENSIGN* (100% pts miało B-ALL) i *B2101J* (98% chorych z B-ALL). W badaniach,

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

w których podawano BLIN liczebność wynosiła 70 pacjentów jak w przypadku MT 103-205 oraz 110 pacjentów w RIALTO (w tym 98 osób z $\geq 5\%$ blastów).

Reasumując, populacja pacjentów zakwalifikowanych we włączonych do niniejszego raportu badań jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do odnalezionych badań były jasno sprecyzowane.

Populacje oceniane w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiadają zatem populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Kymriah®, a ich reprezentatywność należy ocenić wysoko, szczególnie mając na uwadze, iż omawiany problem zdrowotny dotyczy bardzo wąskiej grupy pacjentów.

Analizowane badania kliniczne charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji. Mediana czasu obserwacji w kluczowej próbie ELIANA włączonej do analizy głównej niniejszego opracowania wynosiła 17,6 miesiący (maksimum 30,1 miesiący) (a dla części danych 24 miesiące – *Grupp 2018_abstrakt*), w badaniu ENSIGN 6,6 miesiący (a dla danych odciętych w październiku 2017r. – 19,6 miesiący) oraz w Pedi-CART (B2101J) 32 miesiące. W badaniach oceniających efektywność leczenia blinatumomabem mediana okresu obserwacji wnosila 24 miesiące w badaniu rejestracyjnym MT 103-205 oraz do 17,4 miesiący w próbie RIALTO. Określony w ten sposób *follow-up* uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanych interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski z niego wyciągnięte odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne dowody naukowe. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące efekty zdrowotne:

1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*);
- przeżycie wolne do nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*);
- odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. *overall response rate*), całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (CRi) oraz całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi (CRp), odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*), brak odpowiedzi na leczenie (NR, ang. *non response*);
- czas trwania remisji (DoR, ang. *duration of remission*);
- jakość życia - w oparciu o kwestionariusze: PedsQL i EuroQoL (EQ-5D);

2) W analizie profilu bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii (w tym AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs);
- utrata z badania/ z leczenia;
- zgony.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz **liczebność badanych populacji można uznać, iż wyniki badań przeprowadzonych na wnioskowanej grupie chorych cechują się wysoką reprezentatywnością i mają duże odniesienie do populacji docelowej**, tym bardziej, że, co warto podkreślić, w praktyce decyzyjnej AOTMiT, widnieją przypadki wydania pozytywnych opinii/rekomendacji mimo stosunkowo małej liczby pacjentów włączonych do analizowanych badań i krótszego niż w przypadku badań dla Kymriah okresu obserwacji.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Case 1: Opinia nr 8/2019 z dnia 15 lutego 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Besponsa (inotuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

AOTMiT opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Besponsa w ww. wskazaniu w ramach RDTL. W uzasadnieniu opinii argumentowano zasadność finansowania omawianego produktu leczniczego, mając na uwadze zarówno pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 31/2019 z dnia 11 lutego 2019 r.) jak i dostępne dowody naukowe. Podstawę analizy klinicznej stanowiły wyniki pochodzące z jednego badania dotyczącego skuteczności praktycznej Bhojwani 2018. Było to wielośrodkowe, retrospektywne badanie jednoramienne oceniające efektywność inotuzumabu ozogamycyny (InO) podawanego u **51 pacjentów** z B-ALL ≤21 r.ż. ze wznową choroby lub opornych na leczenie. W dokumencie AWA wskazano ograniczenia analizy wynikające z braku badań oceniających skuteczność kliniczną InO, natomiast „w badaniu Bhojwani 2018 przedstawiono niepełną analizę skuteczności (brak wyników dla wszystkich pacjentów) i bezpieczeństwa (tylko dla 1. cyklu leczenia)”. **Mimo ograniczeń dostępnych wyników, jak wspomniano powyżej, AOTMiT wydał pozytywną opinię w zakresie zasadności finansowania leku Besponsa.**

Case 2: Rekomendacja nr 103/2019 z dnia 21 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”

AOTMiT w oparciu o stanowisko Rady Przejrzystości (nr 105/2019 z dnia 18 listopada 2019 r.), dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, rekomenduje objęcie refundacją leku Blincyto w ramach ww. programu lekowego pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od uzyskiwanych efektów.

Należy podkreślić, iż analizę kliniczną wnioskowanej interwencji oparto porównanie wyników pochodzących z badań jednoramiennych dla blinatumomabu z wynikami badań retrospektywnych dla schematu Ida-FLA, nie zidentyfikowano bowiem badań klinicznych porównujących blinatumomab z Ida-FLA (ani z jakimkolwiek innym komparatorem). W ramach AKL włączono 3 badania pierwotne dla ocenianej interwencji bez grupy kontrolnej: 1) MT 103-205 (jednoramienne badanie z **okresem obserwacji wynoszącym 24 miesiące**; do badania włączono **70 pacjentów** (< 18 r.ż.) z nawrotową lub oporną na leczenie ALL); 2) RIALTO (jednoramienne badanie z okresem obserwacji wynoszącym **18 miesięcy**; do badania włączono **98 pacjentów** (< 18 r.ż.) z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną); 3) Horai (jednoramienne badanie ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 13,2 msc (mediana wynosiła 6 msc), do badania włączono 25 w tym 7 odpowiadającym wnioskowanemu wskazaniu). W ramach analizy uwzględniono także 3 retrospektywne badania będące opisami serii przypadków: Bengoa 2017, Tavit 2010 oraz Yalman 2000. Jakość powyższych badań, oceniono przy użyciu ośmiopunktowej skali NICE, cyt. „Badania MT 103-205 oraz RIALTO dla blinatumomabu uzyskały maksymalną liczbę punktów, badanie Horai oceniono na 2 pkt (dostępne pod postacią streszczenia, większość punktów w analizie nie była możliwa do oceny z powodu braku danych). Natomiast badania dla komparatora oceniono na 3 pkt. (Bengoa 2017, Tavit 2010) oraz na 2 pkt. (Yalman 2000), niska ocena punktowa wynikała głównie z tego, że były to jednośrodkowe retrospektywne serie przypadków, bez jasno określonych kryteriów włączenia/wykluczenia i konsekwentnej rekrutacji.” **W tym przypadku, opinia AOTMiT, mimo ograniczeń dostępnych badań, również była pozytywna.**

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić wszystkie dostępne a zarazem w pełni obiektywne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) jako zaawansowana terapia, w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) kluczową próbę kliniczną włączoną do analizy głównej, tj. *ELIANA*, zakwalifikowano jako badanie o podtypie IID, co oznacza, iż stanowiła ona poprawnie zaprojektowaną jednoramienną próbę kliniczną. Również doniesienia naukowe określone akronimami *ENSGN* oraz *Pedi-CART19 (B2101J)* były badaniami jednoramiennymi (typ IID). Badania *ELIANA* i *ENSGN* były próbami wieloośrodkowymi, fazy II. Eksperyment *B2101J* przeprowadzono w jednym ośrodku, był badaniem I/II fazy. Wszystkie analizowane doniesienia naukowe były próbami otwartymi (typu *open-label*).

Dowody naukowe wykorzystane w ramach oceny efektywności stosowania BLIN, tj. *MT 103-205* i *RIALTO* były badaniami jednoramiennymi – typ IID wg klasyfikacji przytoczonej powyżej w przypadku *MT 103-205* oraz próba typu *expanded access study* w przypadku *RIALTO*. Obie wymienione próby były badaniami otwartymi (*open-label*) przeprowadzonymi wieloośrodkowo, Próba kliniczna *MT103-205* to badanie I/II fazy określające optymalne dawkowanie blinotumomabu (I faza) i jednocześnie oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo w analizowanej populacji (II faza).

Jakość badań jednoramiennych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez NICE.

Wiarygodność kluczowego badania *ELIANA* określono wg tej skali jako wysoką, tj. był to, jak wspomniano powyżej eksperyment wieloośrodkowy, z jasno określonym celem (hipotezą badawczą), kryteriami włączenia/wykluczenia oraz definicjami punktów końcowych. Wyniki badań zostały również przedstawione w sposób precyzyjny.

Badania *B2101J* oraz *ENSGN* uznano za próby o średniej wiarygodności, m.in. ze względu na brak jasno sprecyzowanej hipotezy badawczej oraz brak przedstawienia wyników ze stratyfikacją. Dodatkowo badanie *B2101J*, jak wspomniano wyżej stanowiło eksperyment jednoośrodkowy, co również może wpływać na obniżenie wiarygodności takiej próby.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne po stronie komparatora (*MT 103-205*, *RIALTO*), jak wspomniano powyżej, to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe prospektywne próby kliniczne bez grupy kontrolnej. Wnioski z prospektywnego badania bez grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej w szczególnych przypadkach taki schemat badawczy jest akceptowalny. Urzędy do spraw rejestracji leków, w tym europejski (EMA), amerykański (FDA) zaakceptowały rejestrację blinatumomabu na podstawie badań bez grupy kontrolnej, ze względu na niewielką liczbę chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia, brak jednej alternatywnej terapii o uznanej skuteczności, która mogłaby zostać zastosowana w grupie kontrolnej oraz szybki postęp choroby, który dodatkowo utrudniłby rekrutację chorych [16].

Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, w tym prób klinicznych najwyższej wiarygodności, tj. z randomizacją i zaślepieniem, obniża wartość dowodową niniejszego opracowania. Niemniej jednak, **należy mieć na uwadze, iż technologia stanowiąca podstawę omawianego problemu decyzyjnego jest terapią genową stosowaną w niewielkiej grupie chorych w źle rokującej nawrotowej/opornej na leczenie postaci pB-ALL, a przeprowadzenie dużych badań plasujących się na wysokiej pozycji w klasyfikacji wagi doniesień naukowych nastrocza dużych trudności i niejednokrotnie dotyka również problemów natury etycznej** (kwalifikacja pacjentów do nowej, skutecznej terapii vs leczenie metodami stanowiącymi standardową praktykę kliniczną, często cechującymi się niską efektywnością terapeutyczną).

Na uwagę zwraca również fakt wydania pozytywnych opinii AOTMiT w przypadkach opisanych w rozdziale powyżej (*Besponsa* i *Blincyto*), w których uwzględnione badania miały względnie niską jakość i wiarygodność. Mimo ograniczeń wyniki tych badań stanowiły podstawę do wydania pozytywnej opinii.

Reasumując, rozważając dostępne dowody kliniczne w zakresie omawianego problemu zdrowotnego, tj. ciężką postać ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, która w wielu przypadkach stanowi schyłkowe stadium choroby **przeprowadzanie badania randomizowanego** (z losowym przydziałem uczestników badania do grup badanych) **z grupą kontrolną** (częstokroć dobrze poznaną, która cechuje się niesatysfakcjonującą zarówno

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

pacjentów jak i lekarzy efektywnością terapeutyczną) **byłoby nieetyczne, w szczególności w populacji pediatrycznej.**

Słusznym argumentem o braku zasadności przeprowadzenia randomizowanych badań III fazy jest także potwierdzona w oparciu o wcześniejsze badania jednoramienne skuteczność analizowanej technologii. W przypadku Kymriah®, dostępne były bowiem istotne dane pochodzące z ww. badania B2101J dotyczące wysokich wskaźników CR i trwałych remisji, co skutkowało **wydawaniem**, z ramienia instytucji takich jak: kanadyjski CADTH, brytyjski NICE, francuski HAS czy szkocki SMC, **pozytywnych rekomendacji refundacyjnych w oparciu właśnie o rezultaty z prób typu single-arm.**

10.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego opracowania, tj. takich, które porównują skuteczność i bezpieczeństwo tisagenlecleucelu w terapii zaawansowanej względem blinatumomabu, stosowanych w populacji dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, a które zawierałyby najnowsze wyniki badań z zakresu omawianego problemu decyzyjnego, tj. opublikowanych w 2019/2020 roku.

Analizie poddano dane zebrane z poziomu pacjentów zaczerpnięte z dostępnych, dla wnioskowanej populacji pacjentów, badań klinicznych dla interwencji ocenianej, tj. *ELIANA (B2202)* i *ENSIGN (B2205J)*, *B2101J (Pedi-CART19)* oraz badań dla komparatora, czyli blinatumombu (*von Stackelberg 2016, Gore 2018*).

Wszystkie badania, które zawiera ww. przegląd systematyczny, a które spójne są z analizowanym problemem decyzyjnym zostały włączone, a ich wyniki zinterpretowane w ramach niniejszego opracowania.

W związku z brakiem badań *head to head* dla porównywanych interwencji oraz brakiem możliwości przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną (dostępne są jedynie badania jednoramienne),

Wykorzystana metoda MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), zaproponowana przez Signorovitcha i wsp. [14], pozwala na porównanie populacji, dla której dostępne są dane z poziomu pacjenta, w stosunku do populacji porównawczej, dla której dostępne są tylko dane zbiorcze. Metoda MAIC umożliwia zatem przeprowadzenie porównania pośredniego, jednocześnie uwzględniając różnice populacyjne dla porównywanych terapii w różnych próbach klinicznych, gdy tradycyjne podejścia napotykają na znaczące ograniczenia, które wpłynąć mogą na interpretację wyników. Dostosowanie różnic populacyjnych opisywaną metodą polega na wprowadzeniu z poziomu pacjenta odpowiednich wag, które te różnice w znacznym stopniu niwelują. Wagi te są odpowiednio dobrane, tak aby dostosowanie dotyczyło kluczowych cech klinicznych, mających potencjalnie duży wpływ na uzyskane wyniki.

Głównym ograniczeniem MAIC jest fakt, iż taka modyfikacja cech podatna jest na zniekształcenia spowodowane zakłóceniem wynikającym z innych efektów badania. Podejście to zakłada bowiem, że tylko różnice w populacjach wpływają na wyniki, natomiast inne różnice, np. na etapie projektowania czy metodologii porównywanych badań pozostają nieznanne bądź nie są rozpatrywane. Ponieważ w analizie tej rozważane są próby jednoramienne, nie ma możliwości dostosowania pozostałych ewentualnych różnic poprzez porównanie wspólnych komparatorów lub przyjętych w badaniach porównawczych statystycznych metod analitycznych.

Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MAIC dla tisagenlecleucelu vs blinatumomab możliwe było dla punktów końcowych w postaci przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) oraz dodatkowo punktu końcowego określonego jako przeszczepienie

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

HSCT. Po uwzględnieniu różnic populacyjnych, wykazano, iż terapia oparta o tisagenlecleucel charakteryzuje się w sposób statystycznie istotny lepszymi wynikami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od nawrotu oraz odpowiedzi na leczenie ogółem w porównaniu z BLIN (szczegółowe wyniki zamieszczono w rozdziale 4). **Tożsame wyniki, o wyższości ocenianej interwencji nad blinatumomabem uzyskano także w ramach niniejszego opracowania, opartego o jakościowe zestawienie wyników spoolowanych (w przypadku ramienia tisagenlecleucelu) vs danych z pojedynczych badań (blinatumomab),** obejmującego swoim zakresem także pozostałe punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności ale także profilu bezpieczeństwa omawianych terapii.

11. WNIOSKI

11.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji, wskazanego w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah®, tisagenlecleucel jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu;
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Kymriah® jest zawężone względem wskazań rejestracyjnych przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah® i obejmuje, jak wspomniano powyżej, pacjentów z B-ALL [13].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono 3 jednoramienne badania kliniczne oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (tisagenlecleucel jako podstawa zaawansowanej terapii przeciwbiałaczkowej) we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. próby kliniczne *ELIANA (B2202)*, *ENSIGN (B2205J)* i *B2101J (Pedi-CART19)*.

Nie zidentyfikowano natomiast badań porównawczych (z lub bez randomizacji) bezpośrednio analizujących efektywność produktu leczniczego Kymriah® w zestawieniu z interwencjami alternatywnymi w tym, z adekwatnym komparatorem, tj. blinatumomabem. W związku z powyższym zaistniała konieczność przeprowadzenia dodatkowego wyszukiwania dla komparatora.

W ramach systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych w ramach, których podawano blinatumomab w analizowanej populacji pacjentów odnaleziono 2 badania jednoramienne spełniające predefiniowane kryteria włączenie PICOS: *MT103-205 (von Stackelberg 2016, Gore 2018)* i *RIALTO (Locatelli 2018_abstrakt, Locatelli 2019_abstrakt)*.

Mediana czasu obserwacji w kluczowym badaniu *ELIANA* włączonym do analizy głównej niniejszego opracowania wynosiła 17,6 miesięcy (maksimum 30,1 miesięcy) (a dla danych przedstawionych w abstrakcie *Grupp 2018 – 24* miesiące), w próbach *ENSIGN* i *B2101J* odpowiednio, 6,6 miesięcy (a dla danych odciętych w październiku 2017r. – 19,6 miesięcy) oraz 32 miesiące. W głównym rejestracyjnym badaniu *MT 103 205* oceniającym efektywność leczenia interwencji alternatywnej, mediana okresu obserwacji wynosiła 24 miesiące w. W próbie *RIALTO* okres *follow-up* wynosił 17,4 miesięcy.

Liczebność populacji, włączonej do prób klinicznych dla tisagenlecleucelu wynosiła 79 pts w badaniu *ELIANA* (wszyscy chorzy z B-ALL) oraz 58 i 56 pts odpowiednio w eksperymentach *ENSIGN* (100% pts miało B-ALL) i *B2101J* (98% chorych z B-ALL). Natomiast badania dla komparatora oceniały efekt leczenia blinatumomabu u 70 pacjentów (*MT 103-205*) i u 110 chorych w próbie *RIALTO*.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

[REDAKTOWANE] oraz abstrakcie *Grupp 2018* i *Grupp 2019* i takie dane zostały wykorzystane w ramach niniejszej analizy. W przypadkach, dla których dane pochodzące z ogólnodostępnych źródeł, obejmowały zakres szerszy niż w źródłach nieopublikowanych, opis wyników oparto o dane zamieszczone w domenie publicznej (np. część wyników dla ramienia tisagenlecleuceluwyniki oceny profilu bezpieczeństwa w próbie klinicznej *ELIANA – Maude 2018*, wyniki badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa BLIN).

W ramach niniejszej analizy wnioskowanie oparto o wyniki następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita remisja (CR), całkowita remisja z niepełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej, całkowita remisja bez normalizacji poziomu płytek krwi, odpowiedź częściowa (PR), brak odpowiedzi na leczenie (NR), a także czas trwania remisji (DoR) oraz jakość życia - w oparciu o kwestionariusze PedsQL i EuroQoL (EQ-5D). Ocenę profilu bezpieczeństwa terapii przeprowadzono mając na uwadze wyniki dotyczące następujących parametrów: zgony, toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w podziale na stopnie nasilenia, poszczególne AEs oraz utrata pacjentów z badania, bądź w przypadku braku takich danych także utrata z leczenia.

Analiza dostępnych danych na temat skuteczności tisagenlecleucelu oraz blinatumomabu w populacji obejmującej dzieci, młodzież i młodych dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, wykazała na podstawie jakościowego zestawienia wyników, które w przypadkach gdzie było to wskazane poddawano agregacji (i związanymi z tym ograniczeniami natury metodologicznej - heterogeniczność porównywanych badań: odmienne wartości początkowe, różne okresy obserwacji, częstokroć brak tożsamego sposobu prezentacji wyników), iż leczenie z udziałem ocenianej interwencji (produkt leczniczy Kymriah®) prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia tej grupy pacjentów. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W okresie półrocznym prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w głównym badaniu dla blinatumomabu wynosi 54,5 %. Różnica pomiędzy porównywanymi interwencjami była znaczna także dla przeżycia całkowitego po 12 miesiącach. Odsetki te wyniosły 73,9% dla tisagenlecleucelu vs 36,9% dla blinatumomabu. Bardzo wysokie odsetki przeżycia całkowitego zaobserwowano w próbach klinicznych dla technologii Kymriah® także w dalszym okresie obserwacji, dla 18 m-cy 70% (Kymriah® dla komparatora brak danych), natomiast dla 24 miesięcy 63,1% dla ocenianej interwencji vs 25,9% dla blinatumomabu (dane z badania: *MT 103-205*). Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 36 miesiącu w populacji pacjentów objętych terapią tisagenlecleucelem oszacowano na poziomie 57,1%. W badaniach dla blinatumomabu nie oceniano OS dla tego punktu czasowego. Wysoki odsetek przeżycia całkowitego w grupie leczonych Kymriah® utrzymywał się także dla 4 lat i wyniósł 46%, w badaniach dla BLIN nie oceniano omawianego punktu końcowego dla tak długiego okresu obserwacji.

Mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych technologią opartą o tisagenlecleucel wyniosła 23,8 i 37,9 miesięcy (w badaniach *ENSIGN* i *Pedi-CART19*). Była ona znacznie wyższa niż dla pacjentów leczonych blinatumomabem, w przypadku których wyniosła od 7,5 miesięcy (*MT 103-205*) do 13,1 miesięcy (*RIALTO*).

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

W przypadku parametru przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniach oceniających efektywność kliniczną blinatumomabu nie analizowano tego punktu końcowego, zatem porównanie skuteczności tisagenlecleucelu z komparatorom nie jest możliwe w tym zakresie.

Obok punktów końcowych wskazujących na wpływ, który oceniana terapia ma na przeżycie pacjentów, kluczowym jest także uzyskanie odpowiedzi na leczenie, które potwierdza skuteczność zastosowanego schematu leczenia. Zdecydowana większość pacjentów objętych terapią za pomocą technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu bardzo dobrze odpowiadała na przyjęte leczenie, a wartości poszczególnych parametrów z tego zakresu były znacząco wyższe aniżeli w grupie chorych, którym podawano blinatumomab. Metaanaliza danych zaczerpnięta z trzech badań, tj. *ELIANA*, *ENSIGN* oraz *Pedi-CART19*, wykazała, iż odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR) wśród pacjentów leczonych za pomocą technologii z wykorzystaniem tisagenlecleucelu wyniósł ~83%, natomiast dane dla blinatumomabu (*MT 103-205*) wskazują na ORR wynoszący ~39%. Tak przeprowadzone kalkulacje (badania dla Kymriah vs główne badanie *MT 103-205* dla BLIN) wykazały również znaczącą różnicę w odsetku pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.

Mając na uwadze **znaczenie redukcji minimalnej choroby resztkowej w poprawie rokowania** u pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B, parametr ten stanowi ważny czynnik prognostyczny w tej grupie chorych. Należy zatem podkreślić przewagę technologii opartej o tisagenlecleucel nad blinatumomabem w zakresie uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie bez pozostałości komórek białaczkowych w liczbie mogącej prowadzić w krótkim czasie do nawrotu choroby. Jak wskazują dane kliniczne, **u pacjentów leczonych ocenianą interwencją całkowita odpowiedź bez minimalnej choroby resztkowej (MRD <0,01%) wystąpiła u 80-85%**. Natomiast w badaniu *MT 103-205* (blinatumomab) wystąpienie **odpowiedzi molekularnej bez MRD** raportowano u 14 pacjentów (52%), z czego 13 pacjentów (48%) uzyskało odpowiedź bez MRD do 15 dnia pierwszego cyklu leczenia. U tych pacjentów odpowiedź bez minimalnej choroby resztkowej była jednocześnie całkowitą odpowiedzią bez MRD. Odsetek pacjentów, z CR oraz całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, u których nie wystąpiła MRD wyniósł 58%. Natomiast odsetek pacjentów z CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej bez MRD wyniósł 46%. W próbie *RIALTO* spośród 58 pacjentów, którzy osiągnęli CR, 39 (67%) osiągnęło CR z pełną normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, 46 (47%) (80% z ogólnej liczby pacjentów) osiągnęło **odpowiedź molekularną bez MRD**, a 36 (62%) przeszło HSCT po osiągnięciu CR.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Natomiast w próbach oceniających blinatumomab nie oceniano punktu końcowego DoR.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) analizowano zarówno w badaniach dla tisagenlecleucelu jak i blinatumomabu. Wśród pacjentów stosujących tisagenlecleucel uzyskano znacznie lepsze wyniki w tym zakresie (mediana RFS: ponad 33 miesiące lub mediana nieosiągnięta). Ponadto w badaniach oceniających Kymriah, raportowano także wysokie odsetki pacjentów po 6 miesiącach (71,4 - 81,5%), 12 m-ch (61,2-66,6%), 24 m-ch (56,6%), lub 63,5% po 21 miesiącach – dane z badania *ELIANA*) i 36 miesiącach obserwacji (45%), którzy przeżyli bez nawrotów choroby.

W głównej próbie klinicznej, w ramach której oceniano efektywność terapii blinatumomabem, tj. *MT 103-205* mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wśród chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia wynosi 4,4 miesiące (95% CI: 2,3; 7,6). Oszacowany 6 miesięczny wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 44%. W badaniu *RIALTO* mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 8,5 miesięcy (95% CI: 3,4; NE). Wśród pacjentów stosujących tisagenlecleucel uzyskano zatem znacznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia bez nawrotu (większe mediany RFS) oraz wysokie odsetki pacjentów w 6, 12, 24 i 36 miesiącu obserwacji, którzy przeżyli bez nawrotów choroby.

Dodatkowym punktem końcowym analizowanym w badaniach dla Kymriah i blinatumomabu były liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczny HSCT. W przypadku badań *ELIANA*, *ENSIGN* i *Pedi-CART19* dostępne są dane zbiorcze, wskazujące, iż 17% pacjentów przebyło przeszczep HSCT po terapii tisagenlecleucelem. W obu włączonych badaniach *MT103-205* oraz *RIALTO* odsetek chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był zbliżony i wynosił 34% (w próbie *MT 103-205*) i 37% (*RIALTO*). Podobnie w obu włączonych pracach odsetek chorych z indukowaną blinatumomabem remisją choroby, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był zbliżony i wynosił 48% (13/27 pts w *MT 103-205*) i 46% (27/59 pts w *RIALTO*). Powyższe dane wskazują na przewagę Kymriah® w zakresie efektywności leczenia oraz wyższy poziom zaawansowania terapii tisa-cel, której intencją jest wyleczenie, natomiast blinatumomab ma charakter terapii pomostowej.

Ocenę wpływu badanych terapii na jakość życia przeprowadzono jedynie w ramach badania *ELIANA*. Wyniki oparto o odpowiedzi uzyskane w kwestionariuszach PedsQL i EuroQoL (EQ-5D). Pacjenci objęci zaawansowaną terapią z udziałem tisagenlecleucelu doświadczyli klinicznie istotnej poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) już w 3 miesiącu po infuzji. Warto podkreślić, iż poprawa ta utrzymywała się przez cały rok od podania leczenia. Podobne wyniki zanotowano w każdej z domen narzędzia PedsQL (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne i funkcjonowanie w szkole). W przypadku EQ-5D leczenie z udziałem tisagenlecleucelu prowadziło do obniżenia odsetka pacjentów, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, u których raportowano problemy ze zdolnością poruszania się, samoopieką, zwykłymi czynnościami, lękiem/depresją oraz bólem/dyskomfortem. W próbach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo, analizowanej jako interwencja alternatywna, blinatumomabu, nie badano wpływu

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

zastosowanego leczenia na jakość życia pacjentów. Brak jest zatem możliwości porównawczego zestawienia wyników ocenianej interwencji względem komparatora w tym zakresie. Należy mimo to podkreślić silny pozytywny wpływ stosowania produktu leczniczego Kymriah® na parametry jakości życia w tej źle rokującej grupie pacjentów.

Analiza punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa zastosowanego leczenia wykazała natomiast, iż terapia oparta o tisagenlecleucel jest umiarkowanie bezpieczna, a pozytywne efekty jej podawania we wnioskowanej populacji pacjentów zdecydowanie przewyższają ryzyko związane z potencjalnymi zdarzeniami niepożądanymi, które mogą wystąpić w okresie obserwacji po zastosowaniu omawianej technologii.

W ramach prób klinicznych z tisagenlecleucelem, w czasie pierwszych 30 dni od infuzji w zależności od badania, nie notowano zgonów (*Pedi-CART19*) lub odsetek zgonów wynosił poniżej 5% (*ELIANA*, *ENSIGN*). W przypadku raportowania zgonów w tym okresie obserwacji, nie wykazano związku ich wystąpienia z podaniem leku. Przyczyną tych zgonów były progresja choroby lub krwawienia w obrębie mózgu. Zdecydowany odsetek odnotowanych zgonów w późniejszym okresie obserwacji również związany był z progresją choroby, która ze względu na stopień zaawansowania jest stanem klinicznym o złym rokowaniu.

Natomiast, jak raportowano w badaniach, w których stosowano blinatumomab główną przyczyną zgonów były zdarzenia niepożądane (7% w próbie *MT103-205* oraz u 8% w badaniu *RIALTO*) lub progresja choroby (33% - *RIALTO*).

U wszystkich pacjentów, u których podano tisagenlecleucel wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (*ELIANA*). Najczęściej notowanymi AEs ogółem w kluczowym badaniu *ELIANA* były: zespół uwalniania cytokin (CRS), gorączka, zmniejszony apetyt, gorączka neutropeniczna, ból głowy, hipogammaglobulinemia, anemia, obniżenie liczby płytek krwi. AEs, których wystąpienie wiązano się z zastosowanym leczeniem, a które raportowano u największej grupy chorych to CRS (~77%) oraz hipoglobulinemia (prawie 30%). Najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi w 4. stopniu nasilenia, związanymi z przyjętym leczeniem były: CRS (ok. 25%) oraz obniżenie liczby białych krwinek, nadciśnienie, obniżenie liczby neutrofilów, obniżenie liczby płytek krwi, obniżenie liczby limfocytów, małopłytkowość (wszystkie <10%). Wśród poważnych AEs, które wystąpiły podczas okresu obserwacji w badaniach z tisagenlecleucelem były: CRS (60-70%), gorączka neutropeniczna (20-35%), nadciśnienie (~10%), gorączka, ostre uszkodzenie nerek, niedotlenienie, niewydolność oddechowa (poniżej 10%). Większość zdarzeń niepożądanych raportowano w trakcie pierwszych 8 tyg, po podaniu tisagenlecleucelu. Częstość ich występowania (także poważnych AEs) znacząco malała po upływie 2 miesięcy od infuzji. Zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI, ang. *adverse events of special interest*) notowano u blisko 90% pacjentów, a większość przypadków była w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Najczęściej notowanym AESI był CRS, a wśród zdarzeń niepożądanych wymagających specjalnej uwagi w 3. i 4. stopniu nasilenia także zespół uwalniania cytokin oraz gorączka neutropeniczna, cytopenia hematopoetyczna, infekcje, neurologiczne zdarzenia niepożądane oraz zespół rozpadu guza (TLS). Mediana czasu do wystąpienia CRS wyniosła 3-4 dni, natomiast median czasu jego trwania 8 dni. U 27-50% pacjentów z CRS konieczne było podanie systemowej terapii antycytokinowej (takiej jak tocilizumab) z lub bez kortykosteroidów. Infekcje raportowano u ponad 40% chorych w ciągu 8 tyg. od podania tisagenlecleucelu. Infekcje w stopniu 3 notowano, u co piątego pacjenta. W okresie 8 tygodni – 1 rok infekcje notowano u połowy pacjentów, z czego jedynie u 1/6 chorych ich wystąpienie wiązano z zastosowanym leczeniem. Neurologiczne zdarzenia niepożądane obserwowano u 40% badanych w ciągu 8 tyg. od infuzji. U 12% pacjentów zdarzenia te były w 3 stopniu nasilenia. Większość neurologicznych zdarzeń niepożądanych wystąpiło podczas CRS. Najczęściej notowanymi neurologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były: encefalopatia, stan zmieszania, delirium, drżenie, niepokój, senność. Większość z nich miała przejściowy charakter, a ich kontrola możliwa była dzięki leczeniu wspomagającemu. U ok. 35% pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna w ciągu pierwszych 8 tyg. od podania tisagenlecleucelu. U ¼ chorych odnotowano gorączkę neutropeniczną (maksymalnie w 3 lub 4 stopniu nasilenia), która związana była z zastosowanym leczeniem. Neutropenia utrzymująca się powyżej 28 dni w stopniu 3 lub 4 wystąpiła u ponad 50% pacjentów. Małopłytkowość utrzymująca się powyżej 28 dni obserwowano u ~40% chorych. Po podaniu tisagenlecleucelu nie stwierdzono działania onkogenne oraz natychmiastowej reakcji alergicznej.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Zdarzenie niepożądane, które obserwowano po podaniu tisagenlecleucelu, w postaci zespołu uwalniania cytokin jest wysoce specyficznym skutkiem przyjęcia tej wysoce zaawansowanej terapii.

U 99-100% pacjentów leczonych blinatummabem wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, a u 65-87% chorych były to zdarzenia w ≥ 3 stopniu nasilenia. Ciężkie AES raportowano u 46% pacjentów. Zdarzenia niepożądane ogółem związane z zastosowanym leczeniem raportowano u $\sim 74\%$ pacjentów, a AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia u 36% chorych (ciężkie zdarzenia niepożądane notowano u ok. 1/4 pacjentów).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 6 pacjentów (7%) w próbie *MT103-205* oraz u 9 pacjentów (8%) w badaniu *RIALTO*. Autorzy badania *MT 103-205* wśród przyczyn zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wymienili: niewydolność wielonarządową (2 pacjentów), sepsę (1 pacjent), infekcję grzybiczą (1 pacjent), niewydolność oddechową (1 pacjent) oraz trombocytopenię (1 pacjent).

W próbie klinicznej *MT 103-205* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od związku przyczynowego, były: gorączka (80% pacjentów), anemia (41%), nudności (33%) oraz ból głowy (30%). Natomiast w badaniu *RIALTO*: gorączka (83% pacjentów), reakcja w miejscu infuzji (67%), infekcje (44%), zdarzenia neurologiczne (43%) oraz cytopenia (40%).

Najczęściej notowanymi AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, bez związku z zastosowanym leczeniem były: cytopenia (38%), anemia (36%), trombocytopenia (21%), infekcje (18%), oraz neutropenia, gorączka neutropeniczna i hipokaliemia (po 17%). Natomiast wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (TRAE) w ≥ 3 stopnia nasilenia były: reakcja w miejscu infuzji (12%), cytopenia (9%), neutropenia (6%) oraz infekcje i zdarzenia neurologiczne (po 5%).

Jednym z rozważanych parametrów bezpieczeństwa jest także utrata pacjentów z badania lub leczenia. W próbach klinicznych, w których podawano terapię z tisagenlecleucelem utracono ok. 40% pacjentów z udziału w badaniu, w tym z powodu zgonów, braku efektywności leczenia, złamania zapisów protokołu, wycofania zgody pacjenta lub decesji lekarza.

W przypadku badań analizujących bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu podano, iż z próby *MT 103-205* utracono ogółem 80% pacjentów, z czego większość przypadków stanowiły zgony. W *RIALTO* podano informację o utracie: 26% pacjentów z powodu progresji choroby, 21% pacjentów z powodu przejścia do allo-HSCT, 8% pacjentów z powodu obecności $>25\%$ blastów na zakończenie pierwszego cyklu leczenia, 8% pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 7% pacjentów z powodu wznowy hematologicznej lub pozaszpikowej po uzyskaniu CR.

Profil bezpieczeństwa obu porównywanych opcji terapeutycznych, mając na uwadze ciężki stan pacjentów, jest w dużej mierze zbliżony, zarówno pod względem samej toksyczności jak i częstości notowanych zgonów. Znaczącą różnicą jest obserwowanie po podaniu tisagenlecleucelu zespołu uwalniania cytokin, także w wysokim stopniu nasilenia. Jego wystąpienie związane jest z koniecznością szybkiej interwencji medycznej w tym hospitalizacji.

Podsumowując, stosowanie nowatorskiej, wysoce zaawansowanej terapii z tisagenlecleucelem w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, cechuje się lepszą efektywnością kliniczną w stosunku do postępowania opartego o blinatumomab. Wykazano przewagę tisagenlecleucelu w kluczowych punktach końcowych z zakresu oceny skuteczności, takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzeń, odpowiedź na leczenie (w tym odpowiedź ogółem oraz całkowita remisja) oraz przeżycie wolne od nawrot choroby. Warto również podkreślić, mimo braku danych porównawczych (brak wyników o wpływie blinatumomabu na QoL), iż zaobserwowano pozytywny wpływ terapii z tisagenlecleucelem na parametry oceny jakości życia. Obie porównywane terapie są dobrze tolerowane a w czasie leczenia notowano niskie odsetki zgonów i przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Raportowanie zdarzeń niepożądanych (także o wysokim stopniu nasilenia) ma związek nie tylko z przyjętym leczeniem ale także ciężkim stanem klinicznym pacjentów, u których z powodu nawrotowej/opornej postaci B-ALL rokowanie jest złe. **Rezultaty z zakresu oceny jakości życia,**

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

wraz z wynikami dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu w ramach badania *ELIANA*, **wskazują zatem na dobry profil korzyści do ryzyka** podawania **ocenianej interwencji** w leczeniu dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B.

Znamiennym jest dostrzeżenie, iż pacjenci oporną/nawrotową postacią B-ALL narażeni są na istotne klinicznie pogorszenie jakości życia, przede wszystkim w zakresie przemieszczania się, emocji, samopielegnacji i bólu, co po części wynika z przedłużającej się choroby, często braku efektów leczenia, konieczności prowadzenia dalszej, zwykle bardziej intensywnej terapii i związanej z nią toksyczności oraz z kolejnymi zabiegami diagnostycznymi. Obecnie pacjenci z oporną/nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną stanowią grupę o szczególnie niezaspokojonych potrzebach pod względem poprawy i utrzymania jakości życia na oczekiwanym poziomie.

Zasadne jest zatem stwierdzenie, iż pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah®, w postaci udostępnienia tej opcji terapeutycznej w ramach wnioskowanego programu lekowego, przyczyni się do poprawy efektywności leczenia pacjentów (w postaci zwiększenia szans na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia życia), stanowiąc także szansę poprawy jakości ich życia, co przyniesie niewątpliwie dodatkowe korzyści zdrowotne grupie chorych w wieku do 25 roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

11.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest tisagenlecleucel (produkt leczniczy terapii zaawansowanej Kymriah®), stosowany w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, potwierdziła że poziom tolerancji leczenia jest akceptowalny, a profil bezpieczeństwa dopuszczalny mając na uwadze stopień zaawansowania analizowanej jednostki chorobowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kymriah®, najczęściej odnotowywanymi (bardzo często ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi wg klasyfikacji MedDRA podczas terapii opartej o tisagenlecleucel są: infekcje (wirusowe, bakteryjne, grzybicze, z nieokreślonym patogenem), zespół uwalniania cytokin i hipogammaglobulinemia jako zaburzenia pracy układu immunologicznego, zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci gorączki neutropenicznej, neutropenii, krwotoku, niedokrwistości i małopłytkowości, zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia), zaburzenia psychiczne (stan majaczeniowy, lęk, zaburzenia snu), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, encefalopatia), arytmia jako zaburzenie pracy serca, zaburzenia naczyniowe (hipotensja, nadciśnienie), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel, duszność, niedotlenienie narządów i tkanek), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha), wysypka jako zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów), ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk, ból, dreszcze) oraz odchylenia w badaniach diagnostycznych (zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej).

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (tisagenlecleucel). Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji (bez podziału na wskazanie) zidentyfikowano natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Natomiast stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków zidentyfikowano natomiast listę produktów poddanych dodatkowemu monitoringowi, na której znajduje się tisagenlecleucel, jako nowy lek biologiczny

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

(Kymriah®), który w zgodzie z przepisami prawnymi, podlega procedurze PASS, polegającej na zidentyfikowaniu, scharakteryzowaniu lub określeniu zagrożenia związanego ze stosowaniem leków lub potwierdzeniu aktualnego profilu bezpieczeństwa zarejestrowanych produktów leczniczych.

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah®, w ramach którego zamieszczono istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (podobny plan został opracowany dla blinatumomabu). Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w czasie terapii CAR-T z udziałem tisagenlecleucelu, opierają się na ChPL omawianej interwencji. Celem minimalizacji ryzyka wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych konieczne jest przestrzeganie zapisów ChPL, podobnie jak w przypadku odnotowania poszczególnych AEs (w tym CSR).

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że tisagenlecleucel (Kymriah®) stosowany w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu, cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategie wyszukiwania – tisagenlecleucel

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"tisagenlecleucel"" [Supplementary Concept]"	62
2.	tisagenlecleucel	168
3.	"tisagenlecleucel-t"	2
4.	kymriah	185
5.	ctl019	207
6.	"ctl 019"	1
7.	cart19	32
8.	"cart 19"	12
9.	"cd19-targeted chimeric antigen receptor"	32
10.	"cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t"	0
11.	"cytotoxic t cell ctl019"	5
12.	"ctl019 car t cell therapy agent"	2
13.	"ctl019 car t cell"	0
14.	"chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19"	14
15.	'cd19car-cd3zeta-4-1bb-expressing allogeneic t lymphocyte'	0
16.	"anti-cd19-car transduced t cell"	26
17.	"anti-cd19-car retroviral vector-transduced autologous t cell"	0
18.	"adoptive immunotherapy agent ctl019"	1
19.	"anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells"	27
20.	"murine anti-cd19"	201
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	515

Data wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"tisagenlecleucel-t"	8
2.	tisagenlecleucel	18
3.	kymriah	2
4.	ctl019	12
5.	"ctl 019"	1
6.	cart19	4
7.	"cart 19"	5
8.	"cd19-targeted chimeric antigen receptor"	5
9.	"cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t"	0
10.	"cytotoxic t cell ctl019"	0
11.	"ctl019 car t cell therapy agent"	0
12.	"ctl019 car t cell"	0
13.	"chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19"	0
14.	"cd19car-cd3zeta-4-1bb-expressing allogeneic t lymphocytes"	0
15.	"anti-cd19-car transduced t cell"	0
16.	"anti-cd19-car retroviral vector-transduced autologous t cell"	0
17.	"adoptive immunotherapy agent ctl019"	0
18.	"anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells"	1
19.	"murine anti-cd19"	0
20.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	31

Data wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'tisagenlecleucel-t'/exp	803
2.	tisagenlecleucel	846

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	tisagenlecleucel-t	805
4.	kymriah	214
5.	ctl019	179
6.	'ctl 019'	62
7.	cart19	108
8.	'cart 19'	53
9.	'cd19-targeted chimeric antigen receptor'	87
10.	'cytotoxic t cell tisagenlecleucel-t'	0
11.	'cytotoxic t cell ctl019'	0
12.	'ctl019 car t cell therapy agent'	0
13.	'ctl019 car t cell'	3
14.	'chimeric antigen receptor-modified t cells against cd19'	4
15.	'cd19car-cd3zeta-4-1bb-expressing allogeneic t lymphocytes'	0
16.	'anti-cd19-car transduced t cell'	3
17.	'anti-cd19-car retroviral vector-transduced autologous t cell'	0
18.	'adoptive immunotherapy agent ctl019'	0
19.	'anti-cd19 chimeric antigen receptor t cells'	58
20.	'murine anti-cd19'	5
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1046
22.	#21 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	578

Data wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialregister.eu - Kymriah®

Lp.	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	tisagenlecleucel OR Kymriah clinicaltrials.gov	69
2.	tisagenlecleucel OR Kymriah clinicaltrialregister.eu	10

Data ostatniego wyszukiwania: 2.03.2020 r.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 48. Strategia wyszukiwania na stronach czasopism: Blood oraz ASH

Lp.	Hasła kwerendy		Liczba wyników
1.	tisagenlecleucel OR Kymriah	Blood	1
2.	tisagenlecleucel OR Kymriah	ASH	103

Data ostatniego wyszukiwania: 2.03.2020 r.

12.2. Strategie wyszukiwania – blinatumomab

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej Pubmed, Embase, Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	Cochrane Library
1.	blinatumomab	411	1617	62
2.	'blinatumomab' [Mesh, EmTree]	193	1540	-
3.	blincyto	413	119	2
4.	antibody AND mt 103	3	72	16
5.	mt 103 AND antibody	3	72	16
6.	OR: #1-5	414	1626	77
7.	newborn OR child OR childhood OR paediatric* OR pediatric* OR 'young people' OR youth OR infants OR infant OR adolescent* OR toddler* OR children* OR 'pre-school' OR 'pediatrics' [Mesh, EmTree]	5002962	5125255	-
8.	#6 AND #7	149	448	-
9.	#8 AND Publication date from 2018/11/01	41	168	29

Data wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialregister.eu - blinatumomab

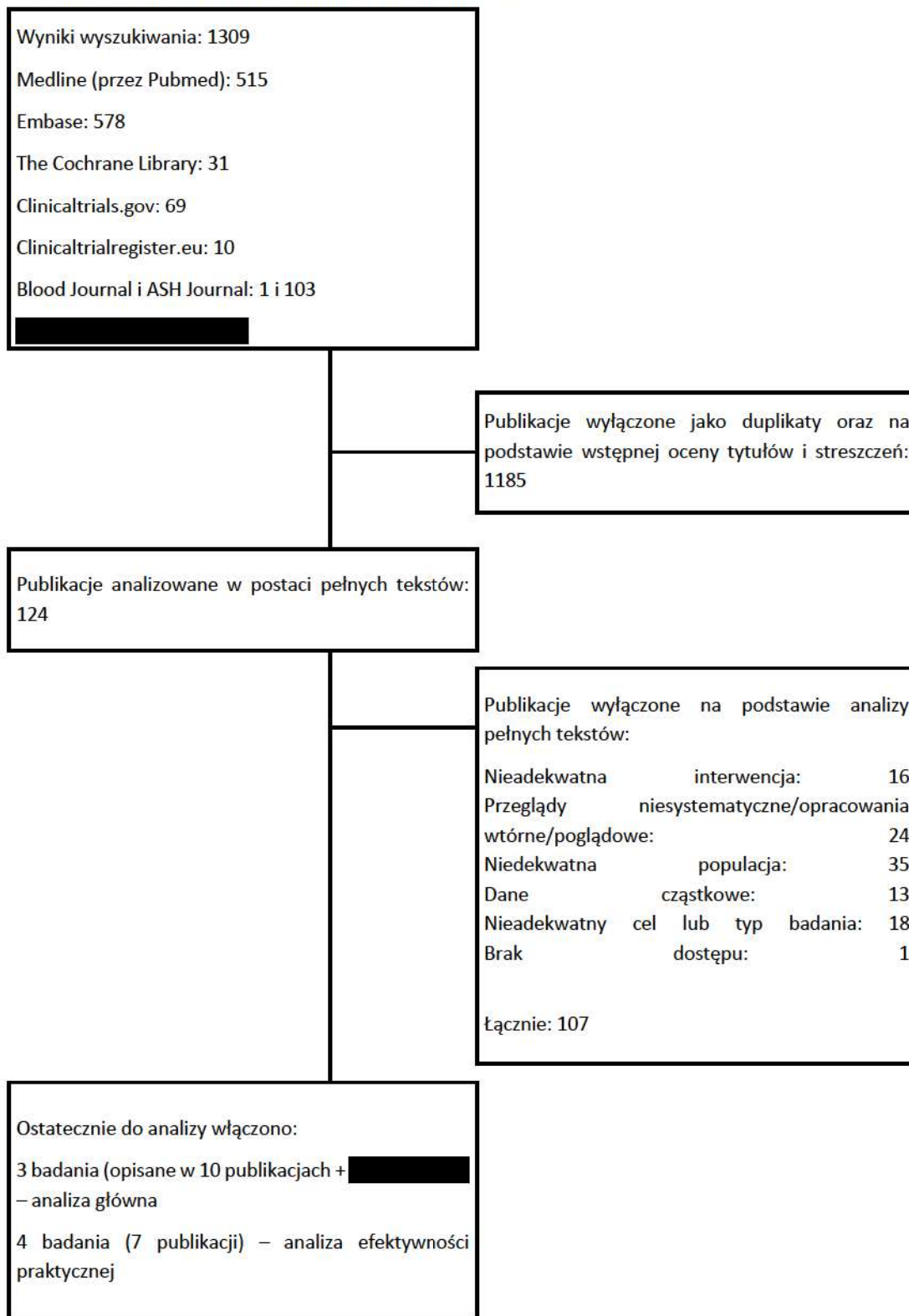
Lp.	Hasła kwerendy		Liczba wyników
1.	Blinatumomab OR blincyto	clinicaltrials.gov	64
2.	Blinatumomab OR blincyto	clinicaltrialregister.eu	33

Data ostatniego wyszukiwania: 4.03.2020 r.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

12.3. Diagram wyszukiwania publikacji - tisagenlecleucel

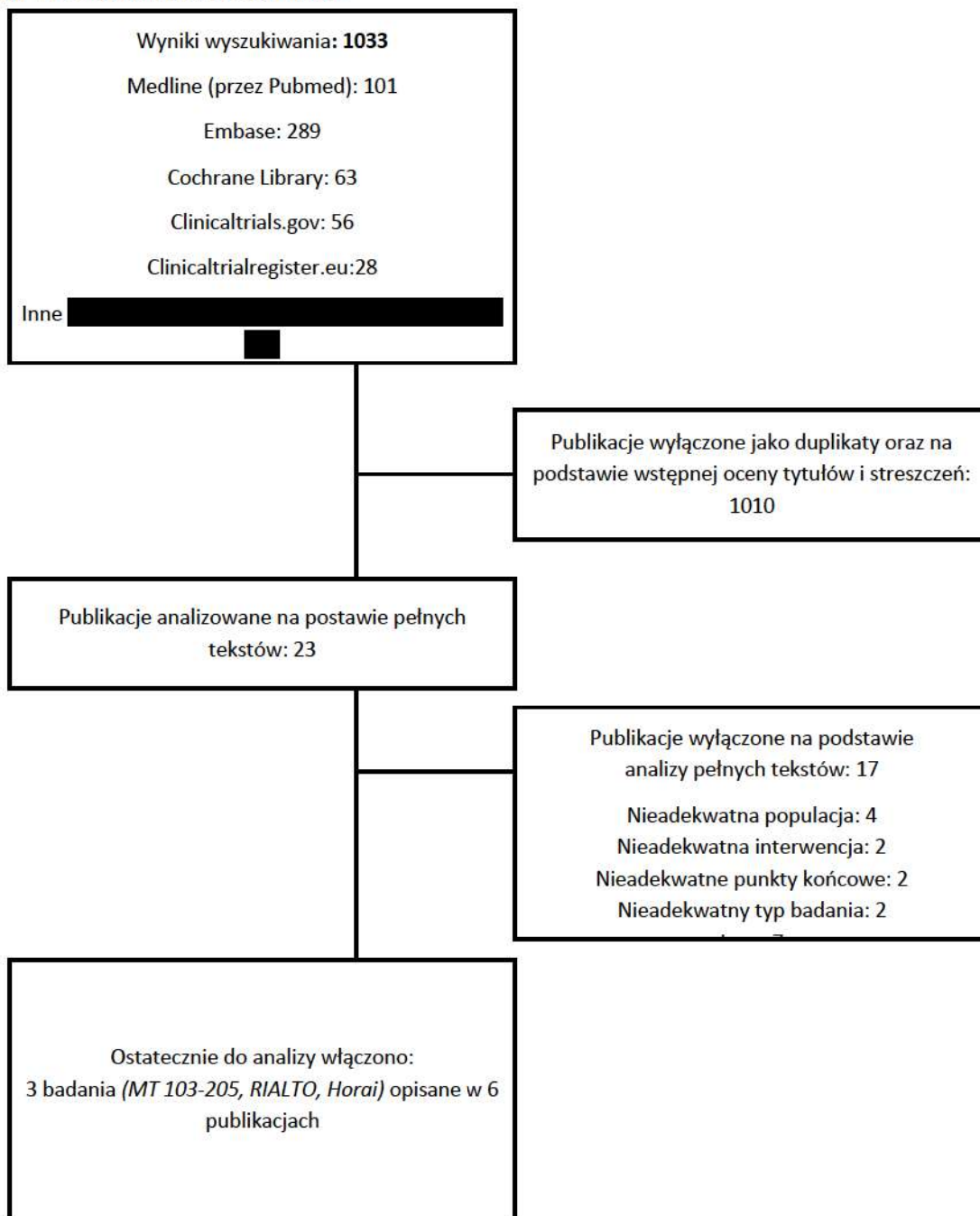
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

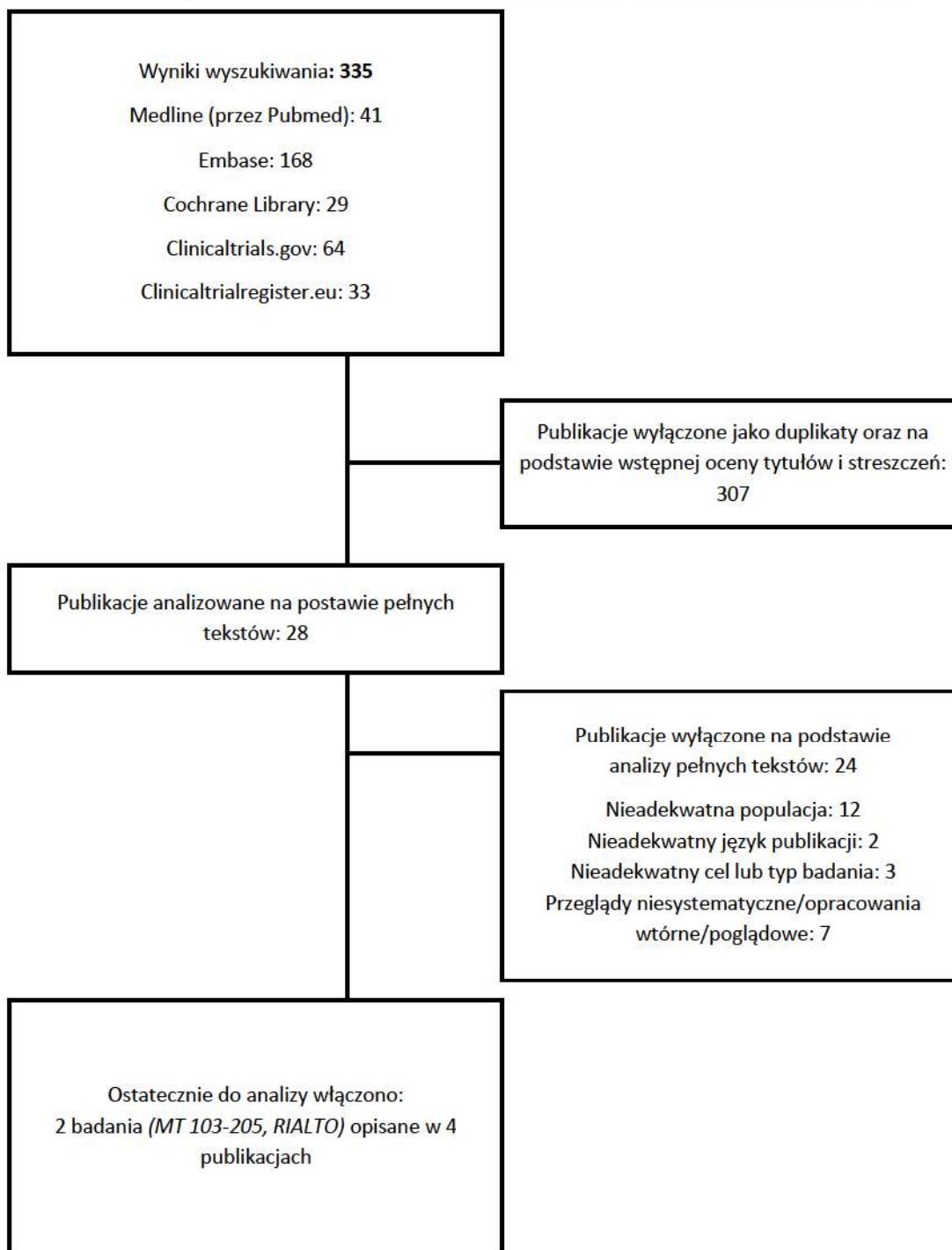
12.4. Diagram wyszukiwania publikacji – blinatumomab

Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – wersja zaczerpnięta z analiz przygotowanych na potrzeby wniosku refundacyjnego dla Blincyto



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – aktualizacja przeglądu dla blinatumomabu



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

12.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (*critical appraisal*) – Kymriah®

Tabela 51. Charakterystyka badań włączonych – B2202, B2101J, B2205J

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
Charakterystyka badań			
Ocena wg AOTMiT	IID	IID	IID
Ocena wg NICE	Badanie wysokiej wiarygodności (7/8 pkt)	Badanie średniej wiarygodności (4/8 pkt)	Badanie średniej wiarygodności (5/8 pkt)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (25) (USA, Australia, Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Norwegia, Hiszpania)	Jednoośrodkowe (USA)	Wieloośrodkowe (12): USA
Typ badania	Jednoramiennie badanie kliniczne fazy II	Jednoramiennie badanie kliniczne fazy I/IIa	Jednoramiennie badanie kliniczne fazy II
Randomizacja	Brak, badanie jednoramiennie	Brak, badanie jednoramiennie	Brak, badanie jednoramiennie
Zasłepienie	Brak, badanie otwarte („open-label”)	Brak, badanie otwarte („open-label”)	Brak, badanie otwarte („open-label”)
Hipoteza badawcza	Hipotezę badawczą sprecyzowano w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego (ORR – odpowiedź na leczenie ogółem). Hipoteza zerowa: ORR > 20%; hipoteza alternatywna: ORR ≥ 40%. Cel badania obejmował ponadto ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i kinetyki komórkowej po zastosowaniu	Nie zdefiniowano. Jest to badanie uzupełniające, którego celem jest określenie bezpieczeństwa, tolerancji oraz możliwości zasiedlenia/wszczepienia tisagenlecleucelu u pacjentów z nowotworami hematologicznymi z obecnością CD19.	Nie zdefiniowano. Jest to badanie uzupełniające, którego celem jest określenie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu u dzieci oraz młodych dorosłych z nawrotową/oporną pB-ALL.
Metodyka			

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<p>tisagenlecleucel w populacji dzieci i młodych dorosłych z oporną/nawrotową postacią B-ALL. Opisano poniżej w części dotyczącej interwencji.</p>	<p>Celem tego badania było również ocena i dostosowanie dawki tis-cel, o czym szerszej opisano poniżej w części dotyczącej interwencji.</p>	
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR): CR+CRI • Remisja całkowita (CR) • Remisja całkowita z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRI), z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową • Czas trwania remisji (DOR) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR): CR+CRI • Remisja całkowita (CR) • Remisja całkowita z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRI) • Brak remisji/odpowiedzi na leczenie (NR) • Osiągnięcie CR lub CRI w ciągu 28 dni od infuzji tisagenlecleucel • Czas trwania remisji (DOR) • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) • Przeżycie całkowite (OS) • Kinetyka komórkowa • Jakość życia (wg kwestionariuszy PEDsQL i EQ-5D) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR): CR+CRI • Remisja całkowita (CR) • Remisja całkowita z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRI) • Brak remisji/odpowiedzi na leczenie (NR) • Osiągnięcie CR lub CRI w ciągu 6 miesięcy od infuzji tisagenlecleucel • Czas trwania remisji (DOR) • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) • Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) • Przeżycie całkowite (OS) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia Utrata pacjentów z leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w ≥ 3 stopnia nasilenia Utrata pacjentów z leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w ≥ 3 stopnia nasilenia Utrata pacjentów z leczenia
Informacja o utracie pacjentów z badania	<p>W publikacji zamieszczono dane o przyczynach utraty pacjentów z badania (n=27): zgon (n=11), przejście niepożądane (n=9), wycofanie przez nową terapię podczas CR (n=5), wycofanie przez opiekuna (n=2)</p>	<p>W publikacji zamieszczono dane o przyczynach utraty pacjentów z badania (n=11). Przyczynami były: progresja choroby (n=3), zdarzenia niepożądane (n=3), wycofanie zgody (n=1), zgon z powodu sepsy (n=1), decyzja badacza (n=1), zaniezcyszczenie podczas produkcji (n=1), niepowodzenie produkcji (n=1)</p>	<p>W publikacji zamieszczono dane o przyczynach wycofania pacjentów z badania (n=11). Przyczynami były: niepowodzenie produkcji (n=5), zgon: z powodu progresji choroby (n=2), sepsa z powodu zakażenia Candida (n=1), sepsa z powodu zakażenia Klebsiella (n=1), syndrom niewydolności wielonarządowej (n=1), zapalenie płuc (n=1).</p>
Analiza ITT	nd	nd	nd
Numer NCT	NCT02435849	NCT01626495	NCT02228096
Źródła finansowania	Novartis Pharmaceuticals	Novartis Pharmaceuticals	Novartis Pharmaceuticals
Publikacje do badania	Maude 2018, Dietz 2017, Grupp 2018, Grupp 2019, Laetsch 2019, [redacted]	Maude 2016, Levine 2016, [redacted]	Maude 2016, Maude 2018_poster, [redacted]
Kryteria włączenia/wykluczenia			

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
<p>Kryteria włączenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 3 lat w czasie kwalifikacji i ≤ 21 lat w momencie rozpoznania choroby; • nawrotowa/oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (B-ALL): <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 2 nawrót w obrębie szpiku kostnego (BM) lub ○ Nawrót w obrębie szpiku kostnego po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (alloSCT) i ≥ 6 miesięcy przerwy pomiędzy SCT a rozpoczęciem terapii tisagenlecleucelom lub ○ Pierwotna oporność na leczenie, zdefiniowana jako nieosiągnięcie pełnej remisji (CR) po 2 cyklach standardowym schematem chemioterapii lub chemooporność, zdefiniowana jako nieosiągnięcie CR po 1 cyklu standardowej chemioterapii podawanej w nawrotowej białaczkę lub ○ ALL z chromosomem Philadelphia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem po 2 liniach leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) lub jeśli terapia TKI jest przeciwwskazana lub 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 1 do 24 lat. Pacjenci w wieku 22-24 lat włączeni tylko wtedy, gdy są obecnie leczeni w ośrodku pediatrycznym; • Kwalifikujące się choroby: białaczka lub chłoniak z CD19 (wymienione i podkreślone poniżej): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Ostra białaczka limfoblastyczna</u> bez opcji terapii umożliwiającej wyleczenie, włączając w to pacjentów w niekwalifikujących się do alloHSCT z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ▪ Chorób współwystępujących ▪ Innych przeciwwskazań do kondycjonowania opartego na TBI (napromienianie całego ciała, ang. <i>total body irradiation</i>), koniecznego do przeprowadzenia HSCT w ALL ▪ Brak odpowiedniego dawcy ▪ Wcześniejsze HSCT ▪ Braku zgody na alloHSCT (w CR3) jako opcję terapeutyczną po udokumentowanej dyskusji na temat roli HSCT z lekarzem odpowiedzialnym za przeszczep szpiku kostnego, który 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 3 do 21 lat w czasie pierwszej diagnozy • Nawrotowa albo oporna pediatryczna ALL z komórek B (pB-ALL) <ul style="list-style-type: none"> ○ Drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym, lub ○ Każdy nawrót w szpiku kostnym po alloHSCT oraz > 6 miesięcy od HSCT w czasie infuzji tisagenlecleucelu, lub ○ Oporność, określona jako brak osiągnięcia CR po 2 cyklach standardowej chemioterapii lub chemooporność, określona jako brak osiągnięcia CR po 1 cyklu standardowej chemioterapii podawanej w nawrotowej białaczkę, lub ○ Pacjenci z chromosomem Philadelphia (Ph+), z nietolerancją lub z niepowodzeniem po 2 liniach leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) lub jeśli terapia TKI jest przeciwwskazana lub ○ Brak kwalifikacji do alloHSCT • W przypadku pacjentów nawrotowych, ekspresja CD19 przez

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Brak kwalifikacji do alloSCT ze względu na chorobę współistniejącą, przeciwwskazania do kondycjonowania alloSCT, brak odpowiedniego dawcy, wcześniejszy SCT lub odrzucony alloSCT; ● ≥5% limfoblastów w szpiku kostnym według oceny morfologicznej; ● W przypadku pacjentów z nawrotami, dokumentacja ekspresji nowotworów CD19 w szpiku kostnym lub krwi obwodowej wg badania przy życiu cytometrii przepływowej w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia udziału w badaniu; ● Poziom aminotransferazy alaninowej ≤5 razy powyżej górnej granicy normy dla wieku; ● Poziom bilirubiny <2,0 mg/dl; ● Minimalny poziom rezerwy płuc zdefiniowany jako stopień ≤1 duszności i dotlenienia na poziomie > 91%; ● Funkcja skurczowa lewej komory ≥28% potwierdzona przez echokardiogram lub frakcja wyrzutowa lewej komory ≥45% potwierdzona za pomocą 	<p>jednocześnie nie wchodzi w skład zespołu badawczego. Uwaga: Pacjent może mieć dowolną całkowitą odpowiedź lub pacjent może mieć aktywną chorobę, ale odpowiadać na leczenie lub być w stanie stabilnym po ostatniej terapii. Celem jest niewłączenie pacjentów bez kontrolowanej choroby lub z narastającym obciążeniem chorobą pomiędzy włączeniem do badania, a infuzją.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chłoniak <u>grudkowy</u>, wcześniej zidentyfikowany jako CD19: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Co najmniej 2 wcześniejsze schematy terapii skojarzonej (z wyjątkiem monoterapii przeciwciałem monoklonalnym (Rituxan) ▪ Choroba w stopniu III-IV ▪ Mniej niż 1 rok pomiędzy ostatnią chemioterapią i progresją choroby (aktualny okres wolny od progresji choroby < 1 roku) ▪ Choroba odpowiadająca na leczenie lub stabilna po ostatniej terapii 	<p>nowotwór obecna w szpiku kostnym lub krwi obwodowej, wykazana za pomocą cytometrii przepływowej w czasie 3 miesięcy od włączenia do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Odpowiednie funkcjonowanie organów, określone jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Czynność nerek zdefiniowana jako obliczony klirens kreatyniny lub radioizotopowa filtracja kłębkowa (GFR) >60 ml/min/1,73 m² lub stężenie kreatyniny w surowicy w zależności od wieku/płci ○ Aminotransferaza alaninowa (ALT) <5 razy górna granica normy (ULN) dla wieku; ○ Bilirubina <2,0 mg / dl; ○ Minimalny poziom rezerwy płuc zdefiniowany jako ≤ duszności stopnia 1 i natlenienie tętna >91% przy wykorzystaniu powietrza pokojowego ○ Frakcja skracania komorowego lewej komory (LVSF) ≥ 28% potwierdzona przez badanie echokardiograficzne lub frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) ≥ 45% potwierdzona przez echokardiogram lub MUGA (wentrykulografia radioizotopowa)

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<p>echokardiogramu lub metodą obrazowania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat) ≥ 50; • Świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu 	<p>(chemioterapia, przeciwciała monoklonalne)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Białaczka limfocytowa</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Co najmniej dwa wcześniejsze schematy chemioterapii (z wyjątkiem monoterapii za pomocą przeciwciała monoklonalnego (Rituxan) ▪ Mniej niż 1 rok pomiędzy ostatnią chemioterapią, a progresją choroby (aktualny okres wolny od progresji < 1 rok) ▪ Nie kwalifikuje się do alloHSCT lub ta metoda jest dla pacjenta nieodpowiednia ▪ Choroba odpowiadająca na leczenie lub stabilna po ostatniej terapii (chemioterapia, przeciwciała monoklonalne) ○ <u>Chłoniak z komórek płaszczą</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Po osiągnięciu CR1 z nawrotową lub uporczywą chorobą oraz niekwalifikującą się do allo/auto HSCT lub ta metoda nie jest odpowiednia dla pacjenta 	<p>w stanie równowagi) w ciągu 7 dni od badania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szpik kostny z $\geq 5\%$ limfoblastów według oceny morfologicznej podczas badań przesiewowych • Oczekiwana długość życia > 12 tygodni • Status sprawności wg skali Karnofsky (≥ 16 lat) lub wg Lansky (< 16 lat) ≥ 50 podczas badań przesiewowych • Podpisana świadoma zgoda, a formularze zgody (jeśli dotyczy) muszą zostać uzyskane przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur badawczych • Gdy wszystkie pozostałe kryteria kwalifikacji zostaną potwierdzone, produkt aferezy niezmobilizowanych komórek musi być przyjęty i zaakceptowany przez zakład produkcyjny. Uwaga: Produkt zawierający aferezę nie zostanie przesłany ani oceniony do akceptacji przez zakład produkcyjny, dopóki nie zostanie udokumentowane potwierdzenie wszystkich innych kryteriów kwalifikowalności. • Pacjenci z aktywną białaczką w OUN zdefiniowaną jako CNS-3 tylko na

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba odpowiadająca na leczenie lub stabilna po ostatniej terapii (chemioterapia, przeciwciała monoklonalne) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nawrót po wcześniejszym alloHSCT ○ Limfocytowa białaczka B (PLL) z nawrotową lub resztkową chorobą po co najmniej 1 wcześniejszej terapii i niekwalifikująca się do alloHSCT ○ Rozlany chłoniak z dużych komórek lub inny wysokiego stopnia NHL, wcześniej zidentyfikowany jako CD19+ ▪ Choroba resztkowa po terapii podstawowej oraz niekwalifikująca się do autoHSCT <ul style="list-style-type: none"> ▪ Po osiągnięciu CR1 z nawrotową lub uporczywą chorobą oraz niekwalifikujący się do allo/auto HSCT lub ta metoda nie jest odpowiednia dla pacjenta ▪ Nawrót po wcześniejszym autoHSCT • Przewidywane przeżycie > 12 tygodni 	<p>podstawie CSF, kwalifikują się, jednak ich infuzja tisagenlecleucelu będzie opóźniona do czasu aż choroba będzie zredukowana do CNS-1 lub CNS-2, określone na podstawie wyników CSF. Pacjenci z innymi formami aktywnego zajęcia białaczki CNS-3, takimi jak choroba mięszkowa lub oczna CUN, zajęcie nerwu czaskowego lub znaczna choroba leptomeningelowa nie kwalifikują się. Jednakże tacy pacjenci z innymi postaciami białaczki CNS-3 (nieangażowani CSF) kwalifikują się jeśli istnieją udokumentowane dowody stabilizacji choroby przez co najmniej 3 miesiące przed infuzją tisagenlecleucel. Pacjenci nie mogą mieć ostrej/trwającej neurotoksyczności > Stopnia 1, za wyjątkiem historii kontrolowanych napadów padaczkowych lub utrwalonych deficytów neurologicznych, które się ustabilizowały/ulegają poprawie w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p>

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
		<ul style="list-style-type: none"> • Kreatynina <2,5 mg/dl oraz mniejszy poziom niż 2,5 razy poziom podstawowy dla danego wieku • ALT ≤5x poziom podstawowy • Bilirubina <2,0 mg/dl • Każdy nawrót po terapii podstawowej kwalifikuje się bez względu na pozostałą terapię podstawową • Pacjenci z nawrotem choroby po wcześniejszym alloHST (mieloablacyjnym lub niemieloablacyjnym) kwalifikują się pod warunkiem spełnienia pozostałych kryteriów włączenia oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie mają aktywnej GVHD (przeszczep przeciw gospodarzowi) i nie wymagają immunosupresji ○ Przeszli transplantację ponad 4 miesiące wcześniej • W przypadku pacjentów, którzy wymagają leukaferazy w celu pobrania komórek T (nie istnieje materiał wcześniej pobrany) muszą mieć odpowiedni dostęp żylny do aferazy lub muszą się kwalifikować do prawidłowego umieszczenia cewnika oraz nie mogą mieć żadnych innych przeciwwskazań do leukaferazy 	

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<ul style="list-style-type: none"> • Podano dobrowolną świadomą zgodę • Pacjenci z chorobą CNS3 kwalifikują się jeśli choroba CNS odpowiada na terapię (w infuzji) 		
<p>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • izolowane nawroty pozaszczepkowe; • jednoczesne zespoły genetyczne, takie jak anemia Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachmana lub jakikolwiek inny zespół defektów szpiku kostnego; pacjenci z zespołem Downa nie byli wykluczani; • białaczka/chłoniak Burkitta; • wcześniejsza choroba nowotworowa, z wyjątkiem nowotworu skóry lub szyjki macicy z brak dowodów na aktywność choroby; • leczenie wcześniejszej jakikolwiek produktem terapii genowej; • leczenie uprzednio terapią anti-CD19 / anti-CD3 lub jakikolwiek inną terapią anti-CD19; • aktywne lub utajone zapalenie wątroby typu B lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C w ciągu 8 tygodni od badania przesiewowego lub niekontrolowana infekcja; 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Bezpieczeństwo tej terapii na nienarodzonych dzieciach nie jest znane. Kobiety biorące udział w badaniu z potencjalnym reprodukcyjnym muszą wykonać ujemny test ciąży przed i po moczu w ciągu 48 godzin przed infuzją • Niekontrolowana aktywna infekcja • Aktywne zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C • Jednoczesne stosowanie systemowych steroidów w czasie infuzji lub pobierania komórek; lub stanu, według opinii lekarza prowadzącego, który prawdopodobnie będzie wymagał leczenia steroidowego podczas pobierania komórek lub po infuzji. Dopuszcza się stosowanie steroidów do leczenia chorób w czasie innym niż pobranie komórek lub w czasie infuzji. Dopuszczalne jest również stosowanie wziewnych steroidów lub hydrokortyzonu do fizjologicznego 	<ul style="list-style-type: none"> • Izolowany nawrót pozaszczepkowy • Pacjenci z towarzyszącym zespołem genetycznym: tacy jak pacjenci z niedokrwistością Fanconiego, zespołem Kostmanna, zespołem Schwachmana lub jakikolwiek innym znanym zespołem niewydolności szpiku kostnego. Pacjenci z zespołem Downa nie zostaną wykluczeni • Pacjenci z chłoniakiem / białaczką Burkitta (tj. pacjenci z ALL z dojrzałych limfocytów B, ALL z limfocytami B [powierzchniowa immunoglobulina (slg) dodatnia i dodatnia pod względem kappa lub lambda] z morfologią FAB L3 i / lub translokacją MYC) • Wcześniejszy nowotwór, z wyjątkiem raka in situ skóry lub szyjki macicy leczonych w celu wyleczenia i bez objawów aktywnej choroby • Wcześniejsze leczenie za pomocą terapii genowej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<ul style="list-style-type: none"> pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV w ciągu 8 tygodni od wykonania badania przesiewowego; rozległa przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) w stopniu 2-4; zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN); podanie ocenianego produktu leczniczego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; ciąża lub okres laktacji; kobiety w wieku rozrodczym i wszyscy mężczyźni, o ile nie stosują wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez 1 rok po infuzji tisagenlecleucelom; lecznicze dawki systemowych steroidów należy wstrzymać >72 godzin przed infuzją; infuzję limfocytów dawcy należy wykonać > 6 tygodni przed infuzją; każdy lek ogólnoustrojowy stosowany w leczeniu GVHD należy przerwać > 4 tygodnie przed infuzją; 	<ul style="list-style-type: none"> zastąpienia u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy. Obecność ostrej lub rozległej przewlekłej GVHD stopnia 2-4 W trakcie leczenia GVHD Wcześniejse leczenie z użyciem jakichkolwiek produktów terapii genowej Wszelkie niekontrolowane, aktywne zaburzenia medyczne, które uniemożliwiłyby uczestnictwo w badaniu, jak to zostało opisane Zakażenie HIV Choroba CNS3 postępująca w czasie leczenia lub zmiany w mięszu OUN, które mogą zwiększać ryzyko toksyczności OUN 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejse leczenie za pomocą terapii anty-CD19/CD3, lub innej terapii anty-CD19 Obecność ostrej lub rozległej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) stopnia 2 do 4 Uczestnictwo w badaniu z wykorzystaniem czynnika badawczego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym Kobiety w ciąży lub karmiące (w okresie laktacji). UWAGA: kobiety biorące udział w badaniu potencjału reprodukcyjnego muszą wykonać ujemny test ciążowy lub moczowy w ciągu 48 godzin przed infuzją Aktywne lub utajone zapalenie wątroby typu B lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C (test w ciągu 8 tygodni od badania przesiewowego) lub jakiegokolwiek niekontrolowane zakażenie podczas badań przesiewowych Pozytywny test HIV w ciągu 8 tygodni od badań przesiewowych Stosowanie wymienionych leków jest zabronione:

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie TKI i hydroksymocznika należy przerwać > 72 godzin przed infuzją; • podawanie następujących leków należy przerwać na ponad 1 tydzień przed infuzją tisagenlecleucelem: winkrystyna, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina, metotreksat <25 mg/m², arabinozyd cytozynowy <100 mg/m² /dzień, asparaginaza (niepegylowana); • podawanie następujących leków należy przerwać na ponad 2 tygodnie przed infuzją tisagenlecleucelem: chemioterapia ratunkowa (np. klofarabina, arabinozyd cytozynowy > 100 mg/m², antracyklina, cyklofosfamid, metotreksat ≥25 mg/m²), z wyjątkiem wymaganego leczenia limfatycznego; • stosowanie asparaginyzyny pegylowanej należy przerwać na > 4 tygodnie przed infuzją tisagenlecleucelem; • Profilaktykę chorób OUN należy przerwać na > 1 tydzień przed infuzją tisagenlecleucelem; 		<ul style="list-style-type: none"> ○ Sterydy: Lecznicze dawki ogólnoustrojowych steroidów należy wstrzymać >72 godziny przed infuzją tisagenlecleucelem. Dopuszczalne są jednak następujące fizjologiczne dawki zastępcze steroidów: <12 mg/m²/dziennie hydrokortyzon lub równoważnik. ○ Allogeniczna terapia komórkowa: wszystkie infuzje limfocytów dawców (DL) należy wykonać >6 tygodni przed infuzją tisagenlecleucelem ○ Terapie GVHD: każdy lek ogólnoustrojowy stosowany w GVHD należy przerwać >4 tygodni przed infuzją tisagenlecleucelem, aby potwierdzić, że nie obserwuje się nawrotu GVHD (np. inhibitory kalcyneuryny, metotreksat lub inne leki stosowane w chemioterapii, mykofenolan, rapamycyna, talidomid lub przeciwciała immunosupresyjne, takie jak -CD20 (rytuksymab), czynnik martwicy nowotworów [anty-TNF], anty-interleukina 6 [anty-IL6] lub receptor przeciwi-interleukiny 6 [anty-IL6R], ogólnoustrojowe steroidy)

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapię w miejscu innym niż OUN należy zakończyć na > 2 tygodnie przed infuzją; • Napromieniowanie OUN musi być zakończone na > 8 tygodni przed infuzją; • Przeciwciała przeciw T-komórce w ciągu 8 tygodni przed infuzją 		<ul style="list-style-type: none"> o Chemoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie inhibitorów kinazy tyrozynowej i hydroksymocznika musi zostać zatrzymane >72 godziny przed infuzją tisagenlecleucelu ▪ Następujące leki należy przerwać >1 tydzień przed infuzją tisagenlecleucelu i nie należy podawać ich jednocześnie ani po chemioterapii limfodeplecyjnej: winkrystynę, 6-merkaptopurynę, 6- tioguaninę, metotreksat <25 mg/m², arabinozyd cytozyny <100 mg/m²/ dobę , asparaginazę (niepegylowaną) ▪ Następujące leki należy przerwać >2 tygodnie przed infuzją tisagenlecleucelu: chemioterapia ratunkowa (np. klofarabina, arabinozyd cytozyny >100 mg/m², antracykliny, cyklofosfamid, metotreksat ≥ 25 mg/m²), z wyjątkiem leków stosowanych w chemioterapii limfodeplecyjnej ▪ Podawanie pegylowanej asparaginazy musi zostać

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
			<p>zatrzymane >4 tygodni przed infuzją tisagenlecleucelu.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaktyka choroby OUN: ▪ leczenie profilaktyczne OUN należy przerwać >1 tydzień przed infuzją tisagenlecleucelu (np. dooponowy metotreksat). <ul style="list-style-type: none"> ○ Radioterapia : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Napromienianie miejsca niezajmującego się w OUN musi być zakończone >2 tygodni przed infuzją tisagenlecleucelu ▪ Radioterapia OUN musi zostać zakończona >8 tygodni przed infuzją tisagenlecleucelu ○ Przeciwciała przeciwko komórkom T: podanie dowolnego litycznego lub toksycznego przeciwciała T (np. alemtuzumabu) w ciągu 8 tygodni przed tisagenlecleucelem jest zabronione, ponieważ resztkowe poziomy lityczne mogą niszczyć infuzowane komórki i / lub zapobiegać ich ekspansji in vivo. Jeśli taki środek został podany w ciągu 8 tygodni przed tisagenlecleucelem, należy skontaktować się ze sponsorem, rozważyć konsultację z ekspertem

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
			<p>farmakologicznym i rozważyć pomiar poziomów pozostałości leków, o ile jest to wykonalne, przed infuzją tisagenlecleucel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku rozrodczym (zdefiniowane jako wszystkie kobiety fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę) i wszyscy mężczyźni, chyba że używają wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez okres 1 roku po infuzji tisagenlecleucel. Wysoce skuteczne metody antykoncepcji obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ Całkowitą abstynencję (gdy jest to zgodne z preferowanymi i typowym trybem życia pacjenta; okresowa abstynencja (np. kalendarz, owulacja, leczenie objawowe, po owulacji) jest nieakceptowalną metodą antykoncepcji ○ Sterylizacja kobiet (po zabiegu chirurgicznym wycięcie jajowodów z lub bez histerektomii), całkowita histerektomia lub podwiązanie jajowodów co najmniej sześć tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Tylko w przypadku ooforektomii, tylko wtedy, gdy status reprodukcyjny kobiety

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
			<p>został potwierdzony przez ocenę hormonalną</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sterylizacja męska (co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym). W przypadku kobiet biorących udział w badaniu, wazektomizowany partner męski powinien być jedynym partnerem dla tego pacjenta ○ Stosowanie doustnych, wstrzykiwanych lub wszczepianych hormonalnych metod antykoncepcji lub innych postaci antykoncepcji hormonalnej, które mają porównywalną skuteczność (wskaźnik niepowodzenia <1%), na przykład hormonalny pierścień dopochwowy lub przezskórna antykoncepcja hormonalna ○ Korzystanie z wkładek jest wykluczone ze względu na zwiększone ryzyko infekcji i krwawienia w tej populacji. Jednak wkładka użyta przed uzyskaniem zgody na udział w badaniu może pozostać na miejscu, ale wymagana jest wówczas druga metoda antykoncepcji ○ W przypadku stosowania doustnej antykoncepcji, stabilizacja poziomu hormonów powinna wystąpić co

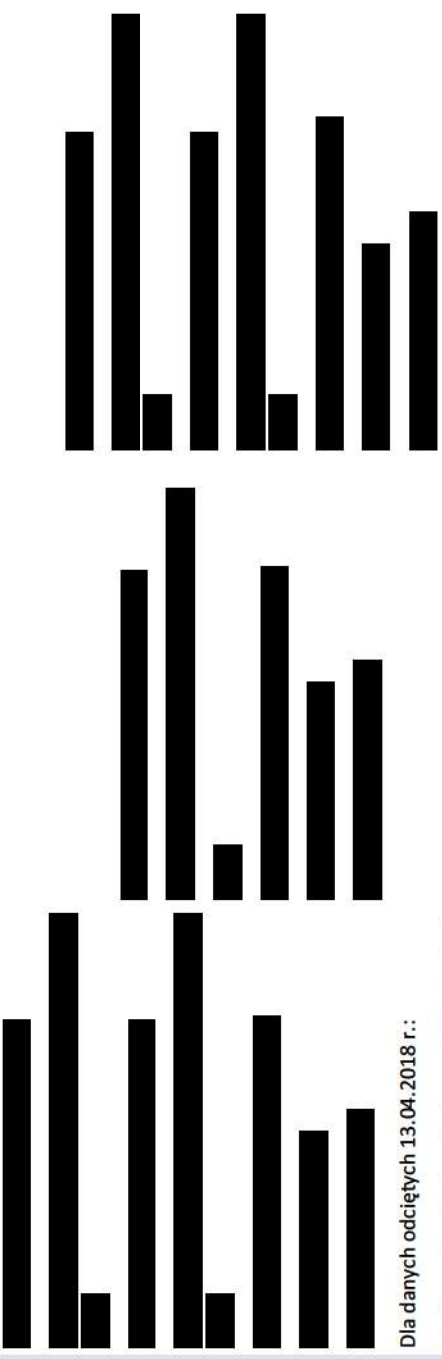
Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
			<p>najmniej 3 miesiące przed podjęciem leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety, które nie mają potencjału reprodukcyjnego (zdefiniowane jako <11 lat, Tanner Stage 1, po menopauzie przez co najmniej 24 kolejne miesiące (tj. nie miały miesiączki) lub przeszły histerektomię, obustronną salpingektomię i / lub obustronną wycięcie jajowodów) kwalifikują się bez konieczności stosowania środków antykoncepcyjnych. Kobiety, które jeszcze nie mają potencjału reprodukcyjnego, zgadzają się na stosowanie dopuszczalnych form antykoncepcji, gdy osiągną potencjał reprodukcyjny, jeśli w ciągu 1 roku od tisagenlecleucel lub jeśli komórki CAR będą obecne we krwi w badaniu PCR. Akceptowalna dokumentacja zawiera pisemną lub ustną dokumentację przekazaną przez lekarza lub personel kliniczny jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dane demograficzne wskazują na wiek <11 lat ○ Badanie fizykalne wskazuje na stadium 1 Tannera

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
			<ul style="list-style-type: none"> o Raport lekarza / list o Raport operacyjny lub inna dokumentacja źródłowa w dokumentacji pacjenta o Podsumowanie zwolnienia o Pomiary stężenia hormonu foliklotropowego zwiększały się do zakresu menopauzy
Interwencja i okres obserwacji			
<p>Interwencja: dawkowanie, sposób podania, schemat podawania</p>	<p>Tisagenlecleucel: mediana dawki w postaci wlewu wynosiła $1,0 \times 10^8$ żywych komórek T-pozytywnych (zakres: $0,03 - 2,6 \times 10^8$). Mediana dawki tisagenlecleucelu dostosowanej do masy ciała wynosiła $3,1 \times 10^6$ komórek CAR-pozytywnych/kg (zakres: $0,2 - 5,4 \times 10^6$)</p> <p>Mediana dawki $3,0 \times 10^6$ komórek (zakres: $0,2 - 5,4 \times 10^6$) [Grupp 2018]</p> <p>Chemioterapia limfodeplecyjna: 72 z 75 pacjentów, którzy otrzymali infuzję tisagenlecleucelu, otrzymało również chemioterapię limfodeplecyjną po przyjęciu i przed infuzją tisagenlecleucelu. Najczęściej stosowanymi chemoterapeutykami były: cyklofosfamid (u 94,7% pacjentów) i fludarabina (u 86,7% pts). Inne leki podawane w ramach tej chemioterapii obejmowały: fosforan fludarabiny, etopozyd i cytarabinę. Trzech</p>		<p>Tisagenlecleucel: Jednorazowa infuzja</p> <p>≤ 50 kg: $2,0$ do $5,0 \times 10^6$ transdukowanych żywych komórek T/kg</p> <p>>50 kg: $1,0$ do $2,5 \times 10^8$ transdukowanych żywych komórek T/kg</p> <p>Mediana: $1,20 \times 10^8$ transdukowanych żywych komórek T/kg</p>

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
	<p>pacjentów nie otrzymało chemioterapii limfodeplecyjnej zgodnie z kryteriami protokołu. Jeden dodatkowy pacjent, który otrzymał tę chemioterapię z fludarabiną i cyklofosfamidem, zmarł przed infuzją tisagenlecleucelem.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną otrzymało 76 z 79 pacjentów (w tym 75 fludarabinę /cyklofosfamid) [Grupp 2018]</p>		
Okres obserwacji	 <p>Dla danych odciętych 13.04.2018 r.:</p> <p>Mediana: 24 miesiące (zakres 4,5-35 miesięcy) [Grupp 2018]</p>		
Charakterystyka populacji			

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
Liczebność, n	75 (populacja FAS wynosiła 79 pts, poniższa charakterystyka dotyczy 75 pts) Dane z abstraktu Grupp 2018 dotyczą 79 pts	56	58
Wiek, lata,	11 (3-23) 11 (3-24) [Grupp 2018]	bd	bd
Średnia (SD)	██████████	11,4 (4,87)	12,2 (5,30)
<10	██████████	26 (46,4)	19 (32,8)
Kategorie wiekowe w latach, n (%)	██████████	25 (44,6)	30 (51,7)
≥ 18	██████████	5 (9)	9 (15,5)
Męska	43 (57)	bd	bd
Żeńska	32* (43)*	25 (44,6)	31 (53,4)
Czarna	bd	bd	bd
Indianie i mieszkańcy Alaski	bd	bd	bd
Azjaci	bd	bd	bd

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
Biała	██████████	47 (83,9)	27 (46,6)
inna	bd	bd	bd
Hiszpanie i Latynosi	██████████	5 (8,9)	20 (34,5)
Grupa etniczna, n (%)	bd	2 (3,6)	bd
inni	██████████	49 (87,5)	38 (65,5)
Immunofenotyp, n (%)	75 (100)	55 (98,2)	58 (100)
Prekursorowe komórki B			
Mediana (zakres)	3 (1-8)	bd	3
2 terapie, n (%)	bd	5 (8,9)	bd
3 terapie, n (%)	bd	11 (19,6)	bd
4 terapie, n (%)	bd	15 (26,8)	bd
5 terapii, n (%)	bd	15 (26,8)	bd
Status choroby, n (%)	6 (8)	3 (5,4)	5 (8,6)
Pierwotna oporność			

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
Nawrót choroby	69 (92)	53 (94,6)	53 (91,4)
Wcześniejszy przeszczep SCT, n (%)	46 (61) 48* (61) [Grupp 2018]	36* (64,3)*	26 (44,8)
Liczba wcześniejszych przeszczepów HSCT, n (%)			
0	bd	20 (35,7)	32 (5,2)
1	bd	34 (60,7)	24 (41,4)
>1	bd	2 (3,6)	2 (3,4)
0	bd	3 (5,4)	bd
1	bd	13 (23,2)	bd
2	bd	23 (41,1)	bd
3	bd	13 (23,2)	bd
Morfologiczna liczba blastów w szpiku kostnym, %, mediana (zakres)	74 (5-99)	bd	60,44 (30,39)
Minimalna choroba resztkowa, %, średnia (SD)	█	bd	44,20 (34,27)
Brak danych	-	1 (1,8)	-

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
<50%	█	bd	0
50%	█	bd	2 (3,4)
60%	█	bd	1 (1,7)
Status sprawności wg skali Karnofsky'ego /Lansky'ego, n (%)	█	3 (5,4)	2 (3,4)
80%	█	1 (25,0)	12 (20,7)
90%	█	10 (17,9)	24 (41,4)
100%	█	37 (66,1)	17 (29,3)
OUN-1	63 (84)		51 (87,9)
OUN-2	10 (13)	bd	7 (12,1)
OUN-3	1 (1)		bd
Nieznany	1 (1)	bd	bd
Zmiany wysokiego ryzyko w obrębie genomu**, n %	28 (37)	bd	bd
Choroba pozaszczepkowa, n (%)	█	bd	5 (8,6)

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
Czas od diagnozy do pierwszego nawrotu, miesiące, średnia (SD)	██████████	bd	33,8 (23,82)
Czas od diagnozy do pierwszego nawrotu w miesiącach w podziale na kategorie, n (%)			
< 18 miesięcy	██████████	bd	14 (26,4)
18-36 miesięcy	██████████	bd	17 (32,1)
>36 miesięcy	██████████	bd	19 (35,8)
Czas od ostatniego nawrotu, miesiące, średnia (SD)	██████████	bd	bd
Czas od pierwszego nawrotu do infuzji tisagenlecleucel (miesiące), średnia (SD)	bd	31,49 (27,31)	bd
Czas od ostatniego nawrotu do infuzji tisagenlecleucel (miesiące), średnia (SD)	bd	5,77 (3,16)	3,2 (1,70)
Definicje punktów końcowych			
Definicja	Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci CR lub CRI (zdefiniowane poniżej)	Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci CR lub CRI (zdefiniowane poniżej)	Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci CR lub CRI (zdefiniowane poniżej)
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. overall response rate)	n, %	n, %	n, %
Sposób przed. danych			

Charakterystyka badania	B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
<p>Remisja całkowita (CR, ang. <i>complete remission</i>) – całkowita odpowiedź na leczenie</p>	<p>Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, mniej niż 1% blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na pozaszpikową chorobę oraz całkowity powrót liczby komórek krwi obwodowej (liczba płytek krwi większa niż 100 000/mikrolitr oraz całkowita liczba neutrofilów (ANC) większa niż 1000/mikrolitr) bez transfuzji płytek krwi/neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi obwodowej w celu oceny stanu choroby</p>	<p>Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, mniej niż 1% blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na pozaszpikową chorobę oraz całkowity powrót liczby komórek krwi obwodowej (liczba płytek krwi większa niż 100 000/mikrolitr oraz całkowita liczba neutrofilów (ANC) większa niż 1000/mikrolitr) bez transfuzji płytek krwi/neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi obwodowej w celu oceny stanu choroby</p>	<p>Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, mniej niż 1% blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na pozaszpikową chorobę oraz całkowity powrót liczby komórek krwi obwodowej (liczba płytek krwi większa niż 100 000/mikrolitr oraz całkowita liczba neutrofilów (ANC) większa niż 1000/mikrolitr) bez transfuzji płytek krwi/neutrofilii w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi obwodowej w celu oceny stanu choroby</p>
<p>Sposób przed. danych</p>	<p>n, %</p>	<p>n, %</p>	<p>n, %</p>
<p>Remisja całkowita z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRI, ang. <i>complete remission with incomplete blood count recovery</i>)</p>	<p>Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, mniej niż 1% blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na pozaszpikową chorobę oraz co najmniej jedno z wymienionych: liczba neutrofilii $\leq 1,0 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$ lub transfuzja neutrofilii/płytek krwi w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi obwodowej w celu oceny stanu choroby</p>	<p>Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, mniej niż 1% blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na pozaszpikową chorobę oraz co najmniej jedno z wymienionych: liczba neutrofilii $\leq 1,0 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$ lub transfuzja neutrofilii/płytek krwi w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi obwodowej w celu oceny stanu choroby</p>	<p>Mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, mniej niż 1% blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na pozaszpikową chorobę oraz co najmniej jedno z wymienionych: liczba neutrofilii $\leq 1,0 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$ lub transfuzja neutrofilii/płytek krwi w ciągu 7 dni od pobrania próbki krwi obwodowej w celu oceny stanu choroby</p>
<p>Sposób przed. danych</p>	<p>n, %</p>	<p>n, %</p>	<p>n, %</p>
<p>Definicja</p>	<p>Nieznana/nieokreślona odpowiedź na leczenie</p>	<p>Nieznana/nieokreślona odpowiedź na leczenie</p>	<p>Nieznana/nieokreślona odpowiedź na leczenie</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Charakterystyka badania		B2202 / ELIANA	B2101J / Pedi CART19	B2205J / ENSIGN
Sposób przed. danych	%	%	%	%
Definicja				
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang event-free survival)	Czas od infuzji tisagenlecleucelu do niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od infuzji tisagenlecleucelu do niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od infuzji tisagenlecleucelu do niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od infuzji tisagenlecleucelu do niepowodzenia leczenia, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Sposób przed. danych	%	%	%	%
Definicja				
Przeżycie wolne od nawrotu (RFS, ang. relapse free survival)	Czas od osiągnięcia CR lub CRi, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, do nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny podczas CR lub CRi	Czas od osiągnięcia CR lub CRi, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, do nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny podczas CR lub nawrotu	Czas od początku uzyskania CR lub CRi do początku uzyskania CR lub CRi do nawrotu	Czas od początku uzyskania CR lub CRi do początku uzyskania CR lub CRi do nawrotu
Sposób przed. danych	%	%	%	%
Definicja				
Farmakokinetyka tisagenlecleucelu	Parametry kinetyki tisagenlecleucelu, określone za pomocą tradycyjnych zasad farmakokinetycznych, przedstawione według kategorii odpowiedzi i dawki. Zalegalizowany test (Genoptix) został zastosowany w celu wykrycia sekwencji CD19 CAR transgenu	Parametry kinetyki tisagenlecleucelu, określone za pomocą tradycyjnych zasad farmakokinetycznych, przedstawione według kategorii odpowiedzi i dawki. Zalegalizowany test (Genoptix) został zastosowany w celu wykrycia sekwencji CD19 CAR transgenu	Parametry kinetyki komórkowej tisagenlecleucelu, określone za pomocą tradycyjnych zasad farmakokinetycznych, przedstawione według kategorii odpowiedzi i dawki. Zalegalizowany test (Genoptix) został zastosowany w celu wykrycia sekwencji CD19 CAR transgenu	n/o
Sposób przed. danych	m.in. C _{max} , AUC ₀₋₂₈			

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (badanie MT 103-205 [von Stackelberg 2016, Gore 2018])

Badanie		MT 103-205
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 26 ośrodków w Europie i Stanach Zjednoczonych	
Typ badania	Badanie fazy I/II, bez zaślepienia (<i>open-label</i>), badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) [IID wg klasyfikacji AOTMIT]	
Randomizacja	Brak	
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>	
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy	
Metodyka	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniane podczas I fazy badania: maksymalna tolerowana dawka, maksymalna dawka, przy której jeden lub mniej niż sześciu pacjentów doświadczyło toksyczności ograniczającej dawkę. Drugorzędowe punkty końcowe: parametry farmakokinetyczne oraz zdarzenia niepożądane.</p> <p>Punkty końcowe dla II fazy badania</p> <p><u>Skuteczność oraz bezpieczeństwo:</u></p> <p><i>I-rzędowe:</i> wskaźnik całkowitej remisji (CR, <i>complete remission</i>, CR) w ciągu pierwszych dwóch cykli;</p> <p><i>II-rzędowe:</i> zdarzenia niepożądane; odsetki pacjentów, poddanych procedurze przeszczepienia allo-HSCT; przeżycie wolne od wznowy (RFS, <i>relapse-free survival</i>); całkowite przeżycie (OS, <i>overall survival</i>); odpowiedź molekularna MRD (ang. <i>minimal residual disease response</i>).</p> <p>Zarówno podczas I fazy, jak i podczas II fazy badania odpowiedź molekularna MRD oraz całkowita odpowiedź molekularna MRD były eksploracyjnymi punktami końcowymi</p>	
Analiza ITT	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakkolwiek infuzję ocenianego leku.	
Utrata pacjentów z badania	Z badania utracono ogółem 56 pacjentów (80%). Przyczyny utraty pacjentów z badania: zgony (48 pacjentów), wycofanie zgody (6 pacjentów), decyzja lekarza (1 pacjent), utrata z okresu obserwacji (1 pacjent).	

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Źródła finansowania	Amgen
Numer NCT	NCT01471782
Publikacje do badania	Von Stackelberg 2016 [32], Gore 2018 [33]
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku < 18 lat (w wieku 2-17 lat w pierwszej fazie ustalania dawki); • Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL), z liczbą blastów w szpiku >25%; • Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną na leczenie, z pierwszym nawrotem po pełnym leczeniu indukcyjnym lub pacjenci z drugim i kolejnym nawrotem lub nawrotem po zastosowaniu allo-HSCT; • Punktacja w skali Karnofsky'ego lub Lansky'ego (w przypadku pacjentów w wieku < 16 lat) ≥ 50%; • Pacjenci z chromosomem <i>Philadelphia</i> (Ph)**; • Odpowiednia czynność wątroby i nerek. • Pisemna, świadoma zgoda przedstawicieli prawni pacjentów na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna, ostra lub rozległa, przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. <i>graft-versus-host disease</i>) po przeszczepie szpiku kostnego (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>); • Leczenie immunosupresyjne zastosowane w celu zapobiegania GVHD lub leczenia GVHD w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem[^]; • Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez ALL (OUN2, OUN3) lub zajęcie jąder przez ALL[^]; • Występowanie istotnych patologii OUN w przeszłości lub obecnie[^]; • Występowanie w przeszłości choroby autoimmunologicznej z potencjalnym zajęciem OUN lub obecne występowanie choroby autoimmunologicznej[^]; • Jakikolwiek HSCT w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem[^]; • Chemioterapia przeciwnowotworowa w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem (za wyjątkiem chemioterapii dooponowej i/lub terapii podtrzymującej w niskich dawkach takiej jak: alkaloidy Vinka, merkaptopuryna, metotreksat, glukokortykoidy[^]; • Toksyczność związana z chemioterapią ≥ 2 stopnia[^]; • Radioterapia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem[^]; • Immunoterapia (np. rytuksymab, alemtuzumab) w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem[^]; • Każdy badany produkt w ciągu 4 tygodni przed wejściem do badania[^]; • Wcześniejsze leczenie blinatumomabem[^]; • Aktywna ciężka infekcja, jakakolwiek inna współistniejąca choroba lub stan medyczny, które mogłyby zostać zastrzone przez leczenie lub mogłyby wpływać na <i>compliance</i>[^];

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- Istniejące zakażenia (HIV) lub przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby typu B lub C)^A.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	BLIN
Liczebność	70
Wiek w latach, mediana (zakres)	8 (< 1-17)
<2 lat	10 (14)
Grupy wiekowe, n (%)	20 (29)
2-6	
7-17	40 (57)
Płeć, n (%)	47 (67)
Męska	
Żeńska	23 (33)
Region geograficzny, n (%)	48 (69)
Unia Europejska	
Stany Zjednoczone	22 (31)
MLL* ogółem	10 (14)
MLL-AF4, t (4; 11)	8 (11)
Nieprawidłowości genetyczne, n (%)	2 (3)
Inne MLL	
BCR-ABL	2 (3)
Kariotyp hipodiploidalny	4 (9)
Trisomia 21	2 (3)

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

0	2 (3)
1	31 (44)
2	29 (41)
≥3	8 (11)
Choroba oporna na leczenie, n (%)	39 (56)
Czas pomiędzy ostatnim nawrotem choroby a pierwszą infuzją blinatumomabu, mediana (zakres) w miesiącach	2,9 (0,4-49,8)
Nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy po ostatniej próbie leczenia, n (%)	50 (71)
Liczba komórek blastycznych w szpiku kostnym, n (%)	18 (26)
<50	
≥50	52 (74)
Charakterystyka interwencji	
<p>Blinatumomab w postaci ciągłego wlewu dożylnego, przy stałym dziennym natężeniu przepływu, podawany był przez 4 tygodnie, następnie odstawiano leczenie na 2 tygodnie. Dawki mieściły się w zakresie od 5 do 30 µg/m²/dzień. Każdy uczestnik otrzymał do pięciu cykli leczenia.</p> <p>W celu ustalenia odpowiedniego dawkowania (5/15 lub 15/30 µg/m²/d), niższą dawkę leku podawano przez pierwszy tydzień pierwszego cyklu leczenia, a w następnych trzech tygodniach cyklu i kolejnych cyklach podawano wyższą dawkę. Infuzja BLIN podawana była w szpitalu podczas 1 tygodnia 1 cyklu oraz podczas pierwszych 2 dni 2 cyklu, a następnie lek podawany był w warunkach ambulatoryjnych.</p> <p>Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia mogli otrzymać maksymalnie trzy dodatkowe cykle leczenia lub mogli zostać wycofani z badania w celu otrzymania chemioterapii konsolidacyjnej lub HSCT w zależności od decyzji badacza.</p>	
Sposób podawania leku	Wlew dożylny

	<p>W celu zapobiegania zespolewaniu cytochin oraz w przypadku uwalniania liczby blastów w szpiku kostnym >50% rekomendowano podawanie deksametazonu lub hydroksymocznika przez 4 dni w czasie pierwszego tygodnia leczenia. Pacjenci otrzymywali profilaktycznie deksametazon w dawce 10 mg/m² na 6-12 godzin przed każdą infuzją BLIN oraz 5 mg/m² w ciągu 30 min na początku każdej infuzji BLIN. W celu profilaktyki OUN zgodnie z normami instytucjonalnymi/krajowymi podawano pacjentom dawki dostosowane do dawek sprzed leczenia, podczas 15 dnia pierwszego cyklu oraz 29 dnia w celu oceny szpiku kostnego.</p> <p>Zdarzenia neurologiczne były leczone przy zastosowaniu deksametazonu w dawce od 0,2 do 0,4 mg/kg/dzień (dawka maksymalna: 24 mg/dzień) do 3 dni.</p>
Leczenie dodatkowe	
Okres leczenia	Do 5 cykli (30 tygodni)
Okres obserwacji	<p>Skryning: do 2 tyg., okres leczenia: jeden cykl obejmował - 4 tygodnie BLIN, 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku, pacjenci przyjmowali do 5 cykli [2 cykle indukujące, 3 cykle konsolidacyjne], bezpieczeństwo: do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, okres follow-up: 24 miesiące</p>
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
<p>Punkt końcowy</p> <p>Calkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>), CR</p>	<p>Definicja</p> <p>Calkowita remisja zostala zdefiniowana jako brak dowodow na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z <5% blastów w szpiku kostnym (M1). Calkowita remisja byla analizowana również w zależności od normalizacji/braku normalizacji parametrów krwi obwodowej. Ocena CR byla przeprowadzana po dwóch pierwszych cyklach leczenia.</p> <p>Ocenę hematologiczną przeprowadzano z próbki pobranej poprzez biopsję szpiku kostnego^A. Odpowiedź oceniano lokalnie a następnie potwierdzano przez referencyjne centralne laboratorium.</p> <p>Aspirację szpiku kostnego (i/lub biopsję) do oceny odpowiedzi wykonywano podczas skryningu, w 15. dniu pierwszego cyklu, a następnie pod koniec każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>RFS zostal oceniony dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję podczas badania i byl mierzony od czasu, kiedy uczestnik po raz pierwszy osiągnął remisję do czasu pierwszej udokumentowanej wznowy lub zgonu z jakiegokolwiek przyczynny.</p> <p>Sposób przedstawienia wyników w analizie</p> <p>n (%); 95% CI</p>
Czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>), RFS	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite, (ang. <i>overall survival</i>), OS	Mediana (95% CI)

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

	do daty ostatniej obserwacji. Całkowity czas przeżycia oszacowano za pomocą metod Kaplana-Meiera	
Odpowiedź molekularna MRD (ang. <i>minimal residual disease</i>), MRD oraz całkowita odpowiedź MRD	Odpowiedź molekularną MRD analizowano u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia, definiowana jako 10 ⁻⁴ białaczkowych komórek blastycznych wykrywalnych za pomocą cytometrii przepływowej	n (%): 95% CI
Przeszczepienie allo-HSCT	Liczba i odsetek pacjentów, u których w czasie remisji z powodu leczenia BLIN podczas dwóch pierwszych cykli leczenia, przeprowadzono allo-HSCT. Im wyższy odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT, tym skuteczniejsze leczenie.	n (%)
Zdarzenia niepożądane, AEs	Zbierano wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły od momentu rozpoczęcia leczenia aż do 30 dni po podaniu ostatniej infuzji. Analizowano również wystąpienie przeciwciał przeciwko BLIN.	n (%)
<p>*Białaczka mieszanokomórkowa (ang. <i>mixed lineage leukemia</i>); **W badaniu MT 103-205 w kryteriach włączenia dopuszczono możliwość udziału w badaniu pacjentów z chromosomem <i>Philadelphia</i>, jednakże ostatecznie w badaniu tylko jeden pacjent posiadał Ph+ i nie został on uwzględniony w analizie wyników; ^ dane zaczerpnięto z strony www.clinicaltrials.gov</p> <p>Tabela 53. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjąciowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (RIALTO: Locatelli 2018, Locatelli 2019)</p>		
Badanie	RIALTO	
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	8/8 pkt	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	
Typ badania	Wieloośrodkowe badanie, bez zaślepienia (<i>open-label</i>), badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) [brak przypisania do typu badań wg wytycznych AOTMIT, wynika z braku takiego rodzaju badania w wymienionej klasyfikacji] Próba kliniczna RIALTO (Locatelli 2018, Locatelli 2019), dostępne aktualnie w formie streszczenia/posteru konferencyjnego jest badaniem przeprowadzonym poza głównym badaniem klinicznym (<i>expanded access</i>), w przypadku gdy leczenie ma nadal charakter oceniany.	
Randomizacja	Brak	
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>	

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><i>I-rzędowe:</i> zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>), zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related</i>)</p> <p><i>II-rzędowe:</i> całkowita odpowiedź w pierwszych dwóch cyklach leczenia; odpowiedź molekularna MRD w pierwszych dwóch cyklach; przeżycie wolne od wznowy (RFS); przeżycie całkowite (OS); przeszczepienie allo-HSCT</p>
Analiza ITT	Nie dotyczy
Utrata pacjentów z badania	<p>Przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania. Z badania utracono 8% pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego połowa (4%) z powodu AEs związanych z leczeniem BLIN wg Locatelli 2018 oraz 6% (n=7) z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym 5% (n=4) z ogółu liczby pts z powodu AEs związanych z leczeniem BLIN wg Locatelli 2019</p>
Źródła finansowania	Amgen
Numer NCT	NCT02187354
Publikacje do badania	Locatelli 2018 [34], Locatelli 2019 [35]
	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (≥ 2 nawrót, nawrót po allogenicznym HSCT lub choroba oporna na leczenie [chemioterapię/allo-HSCT]); • $\geq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym lub $< 5\%$ komórek blastycznych oraz poziom MRD $\geq 10^{-3}$; • Pacjenci w wieku od > 28 dni do < 18 lat; • Prawidłowa funkcja wątroby (poziom ALAT ≤ 135 IU/L w UE I Szwajcarii co najmniej raz podczas skringingu; poziom ALAT $< 5x$ górna granica normy dla wieku w USA); • Wcześniejsze leczenie blinatumomabem było dozwolone jeśli pacjenci nie byli oporni na leczenie BLIN lub nie wykazywali nietolerancji na leczenie BLIN, oraz blasty białaczkowe wykazywały ekspresją antygenu CD19.
	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie klinicznie istotnych schorzeń OUN; • Chemioterapia przeciwnowotworowa w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem; • Radioterapia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem; • Immunoterapia w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem; • Ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) w 2-4 stopniu nasilenia; • Zastosowanie leków immunosupresyjnych w celu zapobiegania lub leczenia GVHD w ciągu 2 tygodni przed leczeniem blinatumomabem;

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- Pacjenci obecnie otrzymujący leczenie w innym urzędzeniu badawczym lub badaniu leku, lub mniej niż 4 tygodnie od zakończenia leczenia innym urzędzeniem badawczym lub badaniem leku. Inne procedury bada wcze podczas udziału w tym badaniu są wykluczone
- Symptomy i/lub objawy kliniczne, i/lub objawy radiologiczne, i/lub objawy sonograficzne, które wskazują na ostre i niekontrolowane przewlekłe infekcje, inne choroby współistniejące lub stany medyczne, które mogłyby zostać zaostrzone przez leczenie lub mogłyby ciężko skomplikować compliance badania zgodnie z protokołem;
- Zakażenia (HIV) lub przewlekłe zakażenia (wzr typu B) lub wzr typu C;

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	BLIN	
Parametr/źródło	Locatelli 2018	Locatelli 2019
Liczebność	98	110
Wiek w latach, mediana (zakres)	8,5 (0,4-17,0)	8,5 (0,4-17,0)
Grupy wiekowe, w latach, n (%)		
0-1		13 (12)
2-6	bd	31 (28)
7-17		66 (60)
Płeć męska, n (%)	bd	62 (56)
Pacjenci pochodzący z Europy, n (%)	91* (93)	bd
Rearanżacja genu MLL		18 (16)
t(9;22) BCR-ABL		5 (5)
Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)	47* (48) –nieprawidłowości cytogenetyczne ogółem	2 (2)
t(17;19)		9 (8)
t(12;21)/TEL-AML 1		1 (1)/6 (6)
Hipodiploidalne/Hiperdiploidalne		

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Inne	12 (11)
Trisomia 21 (zespół Downa), n (%)	4 (4)*
HSCT	43* (44)
Rodzaj uprzednio stosowanego leczenia, n (%)	15* (15)
Radioterapia	bd
Blinatumomab	4* (4)
≥ 2 wcześniejsze nawroty choroby	55* (56)
Nawrót po allo-HSCT	41* (41)
Choroba pierwotnie oporna na leczenie	14* (14)
Choroba oporna na leczenie po terapii reindukcyjnej	20* (20)
<5% z MRD $\geq 10^{-3}$	bd
5-49%	bd
≥50%	40* (41)
nieznana	bd
Liczba komórek blastycznych w szpiku kostnym, n (%)	12 (11)
	55 (50)
	42 (38)
	1 (1)
Charakterystyka interwencji	

	<p>Blinatumomab był podawany w postaci ciągłej infuzji przez 4 tygodnie, następnie odstawiano leczenie na 2 tygodnie. Każdy uczestnik otrzymał do pięciu cykli leczenia.</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>przypadku pacjentów z ilością blastów $\geq 25\%$; dawka 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ przez pierwsze 7 dni pierwszego cyklu, a następnie w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ w czasie kolejnych cykli</p> <p>dla pacjentów z ilością blastów $< 5\%$ dawka 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ przez cały okres leczenia (bez titracji).</p> <p>Mediana liczby przyjętych i zakończonych cykli leczenia: 2 (zakres: 1-5). 37% pacjentów ukończyło przyjmowanie drugiego cyklu BLIN; 4% pacjentów ukończyło przyjmowanie wszystkich 5 cykli BLIN.</p>
Dawkowanie oraz sposób podawania leku	
Leczenie dodatkowe	<p>Okres preazy był dozwolony w przypadku przyjęcia deksametazonu lub hydroksymocznika w celu zmniejszenia obciążenia chorobą i częstotści występowania zespołu lizy guza. Dla pacjentów z $> 50\%$ blastów w czasie skriningu, deksametazon był lekiem obowiązkowym podczas preazy.</p> <p>Przeszczepienie allo-HSCT było dozwolone dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia.</p>
Sposób podawania leku	Wlew dożylny
Okres leczenia	Okres leczenia: jeden cykl obejmował - 4 tygodnie BLIN, 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku, pacjenci przyjmowali do max. 5 cykli [2 cykle indukujące, 3 cykle konsolidacyjne]
Okres obserwacji	<p>Skrining oraz preaza: 14 dni, okres leczenia: jeden cykl obejmował - 4 tygodnie BLIN, 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku, pacjenci przyjmowali do 5 cykli [2 cykle indukujące, 3 cykle konsolidacyjne], bezpieczeństwo: do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku, okres <i>follow-up</i>: do 18 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku (17,4 miesięcy wg Locatelli 2019)</p>
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Punkt końcowy	Definicja
Całkowita (ang. complete remission), CR	<p>Całkowita remisja została zdefiniowana jako brak dowodów na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z $< 5\%$ blastów w szpiku kostnym. Całkowita remisja była analizowana również w zależności od normalizacji/braku normalizacji parametrów krwi obwodowej. Ocena CR była przeprowadzana po dwóch pierwszych cyklach leczenia.</p>
	<p>Sposób przedstawienia wyników w analizie</p> <p>n (%)</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Odpowiedź molekularna MRD (ang. <i>minimal residual disease</i>), MRD	Odpowiedź molekularną MRD analizowano u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia, definiowana jako 10 ⁻⁴ białaczkowych komórek blastycznych wykrywalnych za pomocą metody PCR (ang. <i>Polymerase Chain Reaction – reakcja łańcuchowa polimerazy</i>) lub cytometrii przepływowej.	n (%)
Przeżycie całkowite, (ang. <i>overall survival</i>), OS	Definiowane było jako czas od rozpoczęcia leczenia, określonym przez protokół, do zgonu.	Mediana (95% CI)
Czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>), RFS	RFS został oceniony dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję podczas badania i był mierzony od czasu, kiedy pacjent uzyskał całkowitą remisję, do czasu wystąpienia wznowy ub zgonu niezależnie od przyczyny.	Mediana (95% CI)
Przeszczepienie allo-HSCT	Liczba i odsetek pacjentów, u których w czasie remisji z powodu leczenia BLIN podczas dwóch pierwszych cykli leczenia, przeprowadzono allo-HSCT. Im wyższy odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT, tym skuteczniejsze leczenie.	n (%)
Zdarzenia niepożądane, AEs	Zbierano wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły od momentu rozpoczęcia leczenia aż do 30 dni po podaniu ostatniej dawki.	n (%)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

12.7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (*critical appraisal*) – Kymriah®: efektywność praktyczna

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 54. Charakterystyka badania Bader 2019 i Bader 2020

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Badanie typu RWD (<i>real world data</i>) – dane zebrano w szpitalach w Niemczech (Frankfurt na Mienem, Monachium – Bader 2019) w okresie październik-grudzień 2018 (Bader 2019) i maj 2016-sierpień 2019 (Bader 2020)	Pacjenci z oporną/nawrotową postacią ALL.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w fazie pierwszego lub drugiego nawrotu choroby, z pierwotną oporną ALL lub nawrotem po HSCT; Dzieci, młodzież i młodzi dorośli 	
<u>Źródło finansowania</u> : brak danych			
Interwencje		Punkty końcowe	Ocena wg skali NICE
Tisagenlecleucel w dawce (mediana) $1,5 \times 10^6$ komórek/kg masy ciała (zakres: $0,145-8,5 \times 10^6$)		<p><u>Okres leczenia/obserwacji (mediana)</u>:</p> <p>Brak danych w Bader 2019 (oceny skuteczności dokonano po w okresie +28dni od infuzji)</p> <p>9,5 m-cy (Bader 2020)</p> <p>Do badania włączono 11 pacjentów, z czego u 10 wykonano infuzję tisagenlecleucel (Bader 2019) lub 26 pacjentów z czego 23 otrzymało infuzję (Bader 2020).</p>	Dane przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	Bader 2019	Bader 2020	
Liczba pacjentów, N	11	26	
Wiek, mediana (zakres), lata	16,7 (1,1 – 25,4)	13,5 (1,1 – 33,2)	

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

	Nawrót po HSCT	8	24
Populacja R/R, n	Oporność pierwotna	1	1
	I nawrót	1	0
	II nawrót	1	1
Leczenie podane pomiędzy aferezą a limfodeplecją, n	Protokół FRAPOSTALL	10	24
	inotuzumab	1	2
	CR bez MRD	4	12
Status choroby w momencie rozpoczęcia chemioterapii limfodeplecyjnej, n	CR z MRD	2	bd
	CRi	1	bd
	Utrzymywanie się blastów	2	11

Tabela 55. Charakterystyka badania Dourthe 2019 i Dourthe 2019b

Charakterystyka badania	
Typ badania/ Źródła finansowania	Kryteria włączenia
Doświadczenia szpitali we Francji (wyniki pochodzą z EAP, compassionate program, dostępu komercyjnego oraz badań klinicznych)	Kryteria włączenia
Źródło finansowania: brak danych	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]
Ocena wg skali NICE	Ocena wg skali NICE

Okres leczenia/obserwacji (mediana):

Follow-up 6,6 miesięcy (zakres: 0,2; 24,5 miesięcy – Dourthe 2019

Follow-up of 7,2 miesięcy (zakres, 0,2-36,3) – Dourthe 2019b

Włączono 29 pacjentów, z czego u 21 wykonano infuzję tisagenlecleucel (3 oczekiwano na infekcję a 4 zmarło przed podaniem CTL019, z czego 3 z powodu progresji ALL, 1 – szoku septycznego) – Dourthe 2019;

Włączono 55 pacjentów, z czego u 41 podano infuzję (8 pts nie otrzymało infuzji, w tym 4 z powodu progresji choroby, 3 z powodu błędów na etapie skreeningu, a 1 z powodu szoku septycznego; 6 pacjentów oczekiwano na infuzję) – Dourthe 2019b

- odpowiedź na leczenie (CR, PD);
- EFS, OS; 18-miesięczne EFS, 18-miesięczne OS;
- zdarzenia niepożądane (w tym CRS, neurologiczne i hematologiczne AEs)

Tisagenlecleucel w dawce 2,0-5,0 x 10⁶ komórek/kg jeśli masa ciała wynosi ≤50 kg lub 1,0-2,5 x 10⁸ komórek jeśli masa ciała wynosi > 50 kg

Dane w przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu			
Parametr	Dourthe 2019		Dourthe 2019b
	Pacjenci włączeni	Pacjenci objęci leczeniem tisagenlecleucel	Pacjenci objęci leczeniem tisagenlecleucel
Liczba pacjentów, N	29	21	41 (z 55 włączonych do badania)
Wiek, mediana (zakres), lata	18 (4,5; 29)	12 (4,8; 29,2)	18,2 (1; 29,2)
Chemioterapia limfodeplecyjna (fludarabina-cyklofosfamid), n	29	21	41
Liczba linii leczenia, mediana (zakres)	3 (1-4)		bd

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Liczba nawrotów choroby, mediana (zakres)	bd	2 (1-5)
Liczba pacjentów z nawrotem choroby, n	27	bd
Liczba pacjentów z oporną postacią ALL, n	2	bd
Wcześniejszy przeszczep HSCT, n	19	26
Wcześniejsze leczenie blinatumomabem, n	bd	11

Tabela 56. Charakterystyka badania Grupp 2019_CIBMTR/Pasquini 2019

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Badanie typu RWE (<i>real world experience</i>) – dane z 40 ośrodków z USA zebrano w rejestrze Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry</p> <p>Pasquini 2019 – stanowi dodatkowe źródło danych z rejestru CIBMTR CT (dla mniejszej liczby pacjentów N=96 z ALL i follow-up co najmniej 3 m-ce)</p> <p>Źródło finansowania: wynagrodzenie dla badaczy sponsorowały m.in Novartis, Kite, Pfizer, Amgen, Roche, Servier.</p>	<p>Pacjenci z oporną/nawrotową postacią B-ALL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w fazie pierwszego lub drugiego nawrotu choroby lub z pierwotną oporną ALL lub z nawrotem po HSCT; Dzieci, młodzież i młodzi dorośli 	
Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena wg skali NICE
<p>Tisagenlecleucel w dawce (mediana) 1,9 x 10⁶ komórek/kg masy ciała (zakres 0,2-4,6 x 10⁶/kg) u dzieci ≤ 50 kg i 0,9 x 10⁸ (zakres 0,1-2,3 x 10⁸) u dzieci i młodych dorosłych > 50 kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR); 6-miesięczne DoR, 6-miesięczne EFS, 6-miesięczne OS; 	<p>Okres leczenia/obserwacji (mediana): 5,8 miesięcy (zakres; 2,6-16,9 miesięcy)</p>	<p>Dane przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.</p>

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- zdarzenia niepożądane (w tym CRS, infekcje), zgony Do badania włączono 159 pacjentów, z czego u 105 pacjentów, wykonano infuzję tisagenlecleucel.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		Grupp 2019
Parametr		
Liczba pacjentów, N		159
Wiek, mediana (zakres), lata		12,62 (0,59; 25,93)
Płeć, żeńska/męska, n (%)		66 (41,5) / 93 (58,5)
	Biała	117 (73,6)
	Afro-Amerykanie	10 (6,3)
	Azjaci	5 (3,1)
	Mieszana	4 (2,5)
	Nieznana	16 (10,1)
	Nie raportowano	7 (4,4)
	90-100%	106 (66,7)
	80%	24 (15,1)
	<80%	24 (15,1)
	Nie raportowano	5 (3,1)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		3 (1; 15)
	Niepowodzenie pierwszej indukcji	20 (12,6)
Status choroby, n (%)	Pierwsza CR	14 (8,8)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

	Druga CR	16 (10,1)
	≥3 CR	26 (16,4)
	Pierwszy nawrót	40 (25,2)
	Drugi nawrót	22 (13,8)
	≥3 nawrót	21 (13,8)
	0%	44 (27,7)
	>0% <5%	27 (17)
	≥5%	45 (28,3)
	Wcześniejsza terapia anty-CD19, n (%)	18 (11,3)
	0	103 (64,8)
	1	47 (29,6)
	2	3 (1,9)
	Nie raportowano	6 (3,8)
	Nie	115 (72,3)
	Ogółem	19 (11,9)
	Tak	11 (6,9)
	OUN	5 (3,1)
	Tkanki miękkie	13 (8,2)
	Ph+ ALL, n (%)	8 (5,0)
	Zespół Downa	

Kymrial® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 57. Charakterystyka badania Leahy 2019_ abstrakt

Charakterystyka badania	
Typ badania/ Źródła finansowania	Populacja
Badanie typu RWD (<i>real world data</i>) – dane zebrano w jednym ośrodku w USA (Children's Hospital of Philadelphia) w okresie październik 2016 do kwiecier 2019	Pacjenci z oporną/nawrotową postacią ALL.
<u>Źródło finansowania</u> : wynagrodzenie dla badaczy sponsorowały m.in Novartis , Pfizer, Amgen, BMS, Jazz, Kite, GSK.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w fazie pierwszego lub drugiego nawrotu choroby lub z pierwotną oporną ALL; Dzieci, młodzież i młodzi dorośli
	Kryteria włączenia
	Kryteria wykluczenia
Charakterystyka badania	
Interwencje	Punkty końcowe
	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]
Brak danych	<p><u>Okres leczenia/obserwacji (mediana)</u>:</p> <p>Max 30 miesięcy</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR); 12-miesięczny RFS, 12-miesięczny OS <p>Do badania włączono 112 pacjentów, z czego infuzji tisagenlecleucelom poddano 111 z nich</p>
	Ocena wg skali NICE
	Dane przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu	
Parametr	Leahy 2019
Liczba pacjentów, N	111
Wiek, mediana (zakres), lata	11 (1; 29)
Płeć żeńska , n (%)	46 (41)
Wcześniejszy HSCT, n (%)	36 (32)

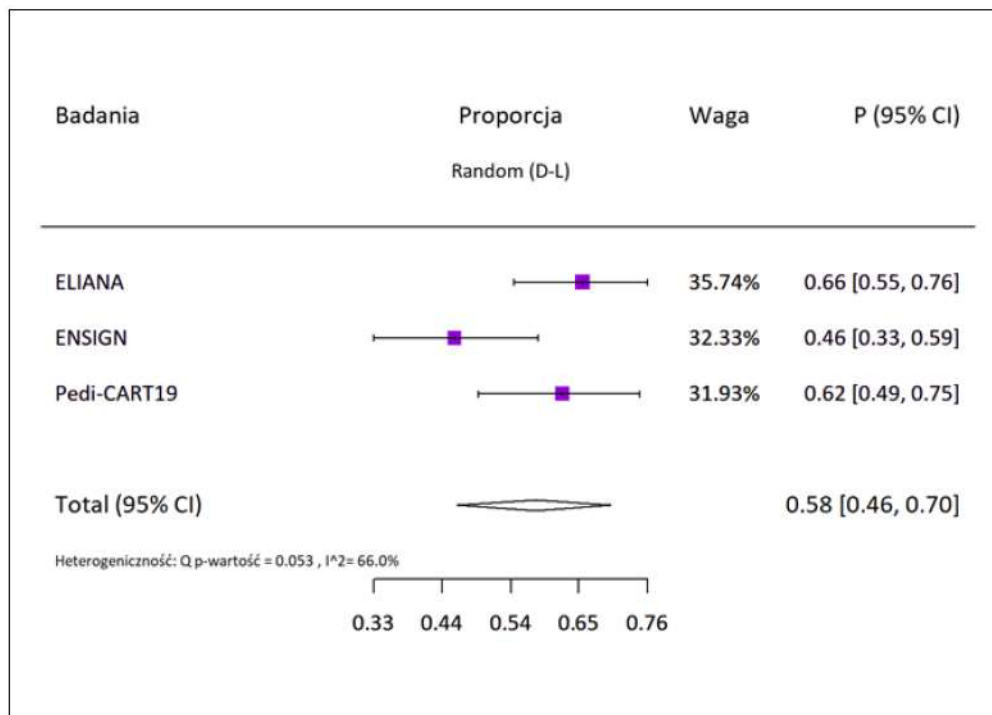
Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po przeszczepieniu lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Pierwotna oporność	25 (22)
Wielokrotne nawroty	37 (33)
Status choroby, n (%)	
Postać oporna/nawrotowa	20 (18)
Postać nawrotowa, NOS	29 (26)
Postać oporna, NOS	1 (1)
	44 (39)
	<0,01%
	0,01% - ≤5%
Status MRD przed infuzją, n (%)	34 (30)
	10 (9)
	24 (21)
	>25%

12.8. Graficzne wyniki metaanaliz

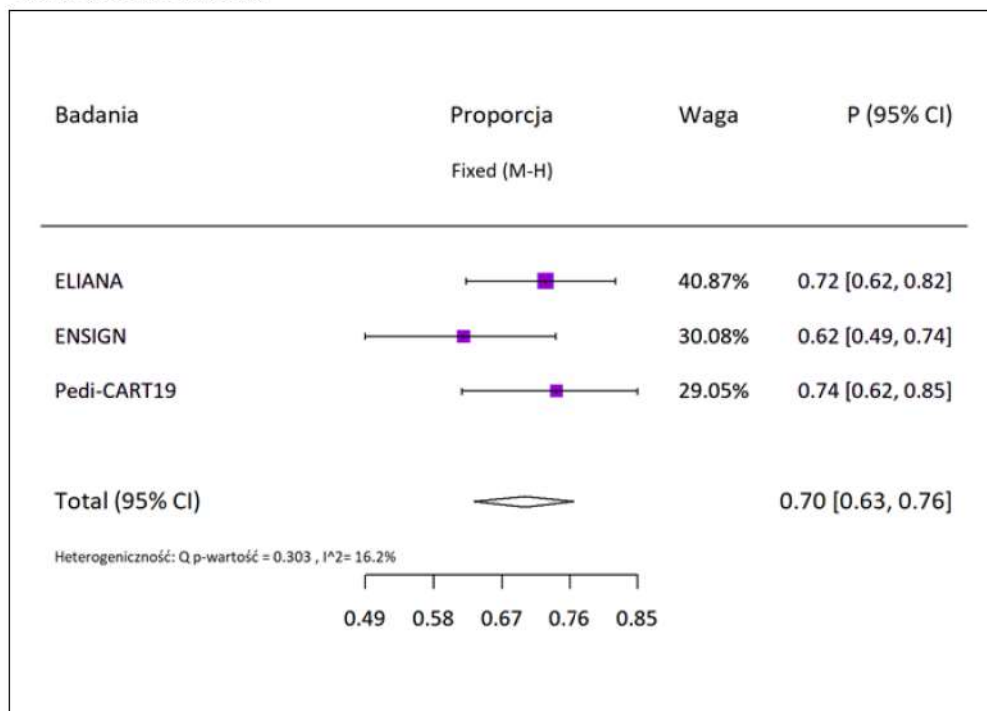
Graficzne przedstawienie wyników przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono poniżej.

Wykres 7. Prawdopodobieństwo (P) przeżycia całkowitego (OS) w 24 miesiącu - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

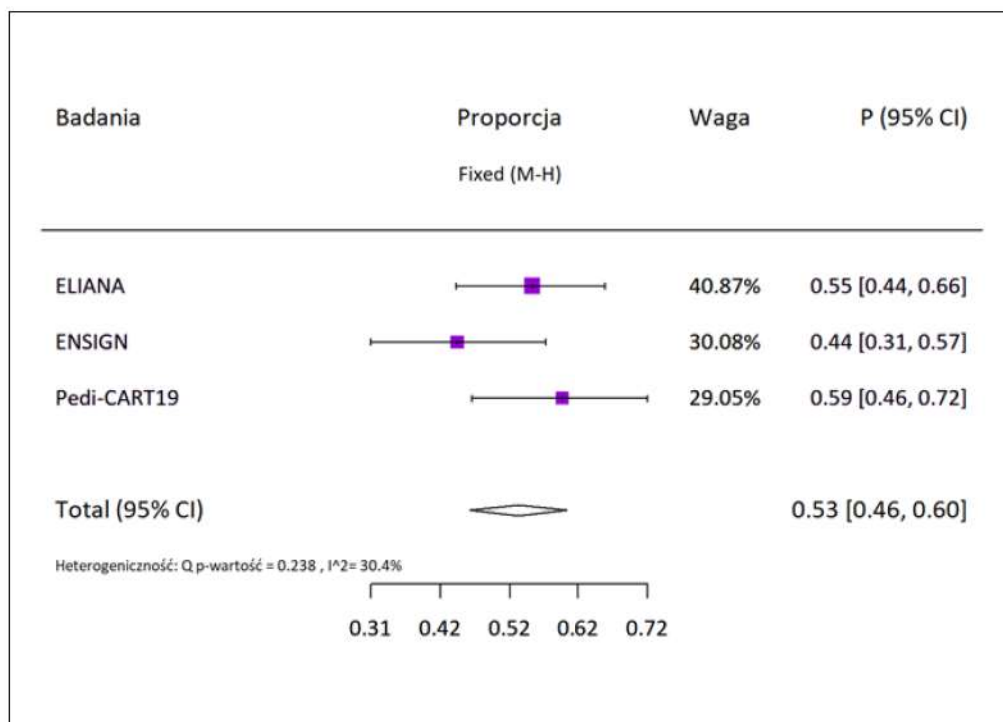


Wykres 8.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

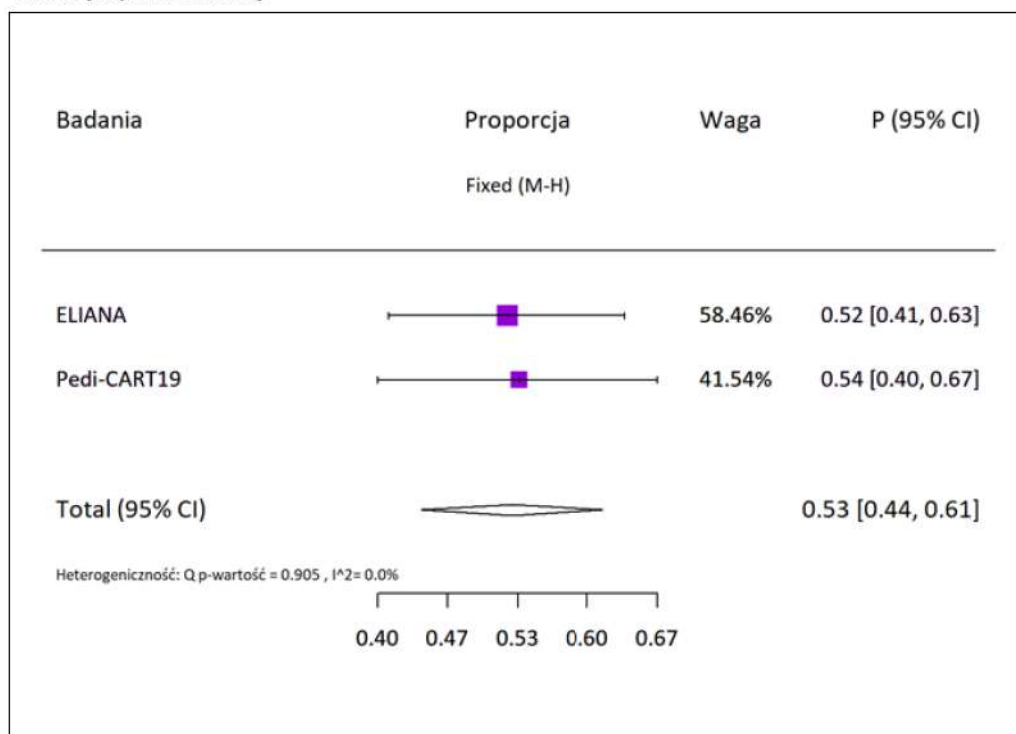


Wykres 9.

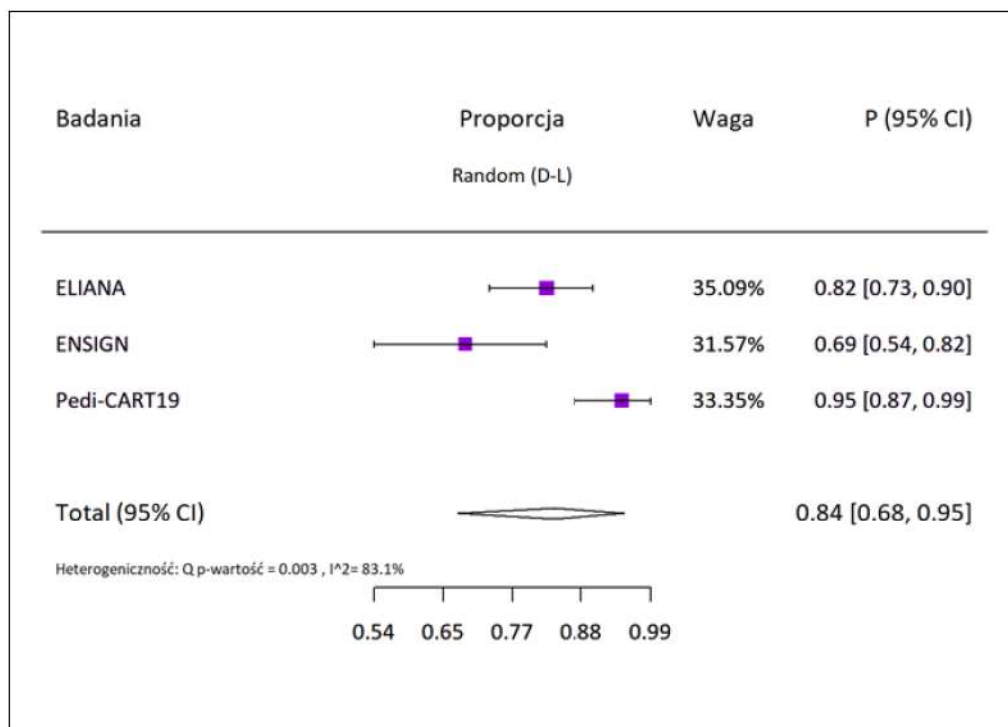


Wykres 10.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

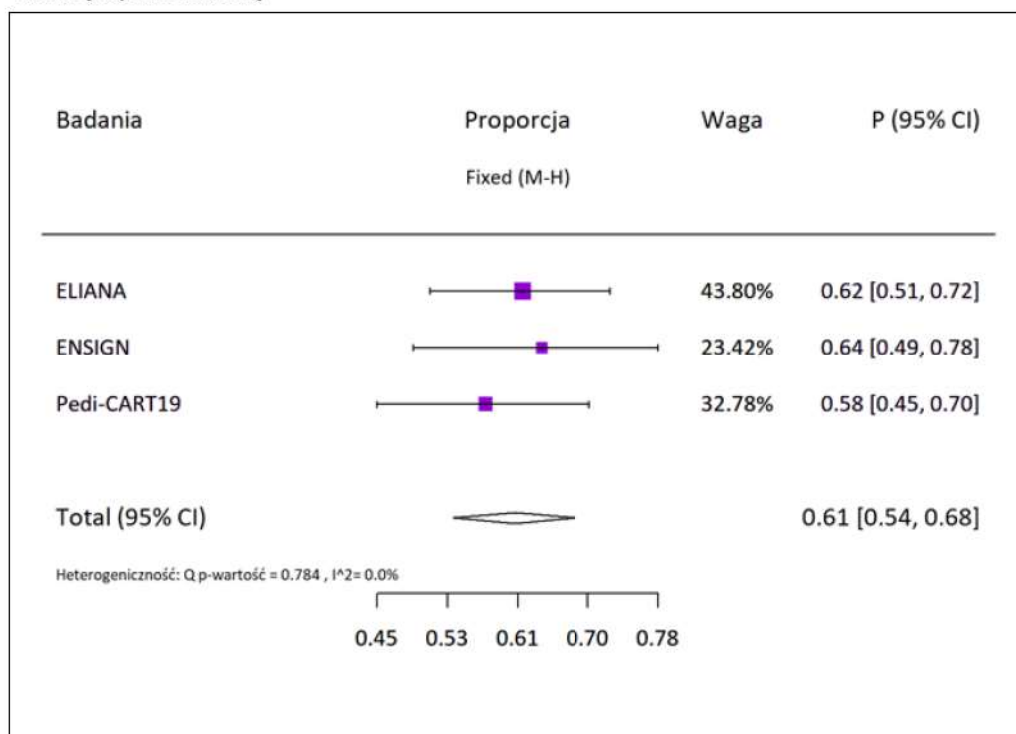


Wykres 11. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

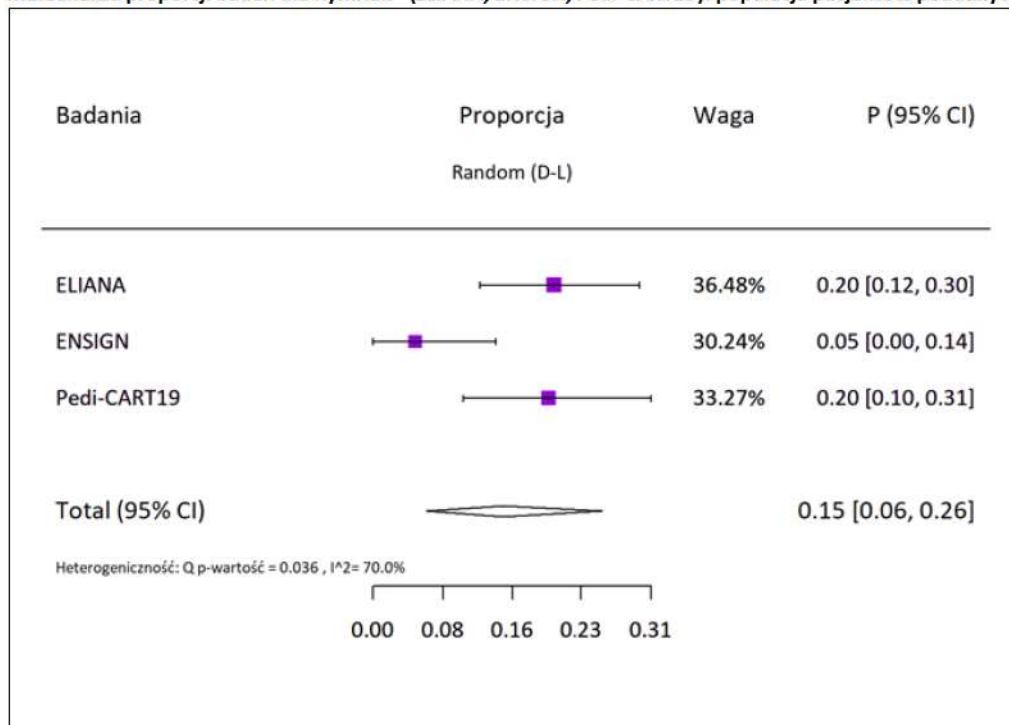


Wykres 12. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej



Wykres 13. Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji



12.9. Analiza wrażliwości

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

W związku z wystąpieniem heterogeniczności statystycznych, w przypadku wyników kilku metaanaliz dla badań w ramieniu tisagenlecleucelu przeprowadzono analizę wrażliwości, wykluczając z obliczeń badania najbardziej odstające w stosunku do pozostałych poolowanych danych. Wszystkie wartości cząstkowe zaczerpnięte z badań uwzględnionych w ramach niniejszej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale Skuteczność kliniczna.

Tabela 58. Prawdopodobieństwo OS w 24 miesiącu – metaanaliza badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

Fixed model		
Proporcja	LCI	UCI
0,645	0,561	0,724
Test heterogeniczności		
Cochran Q		0,160
Cochran Q p-value		0,689
I ²		0,0%

Wykres 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 24 miesiącu - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

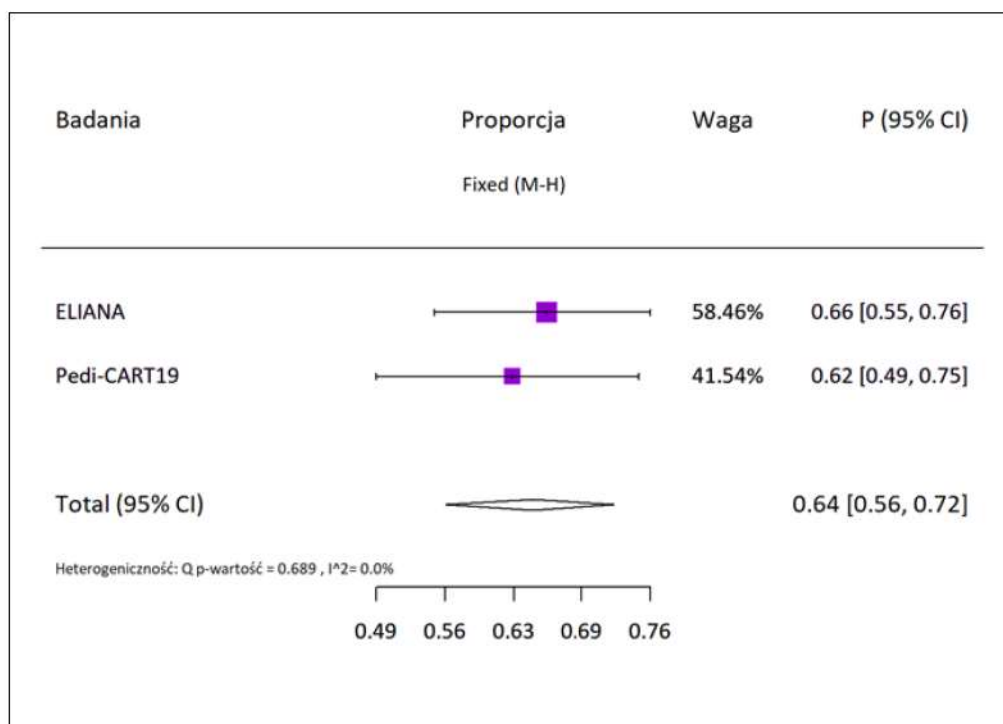


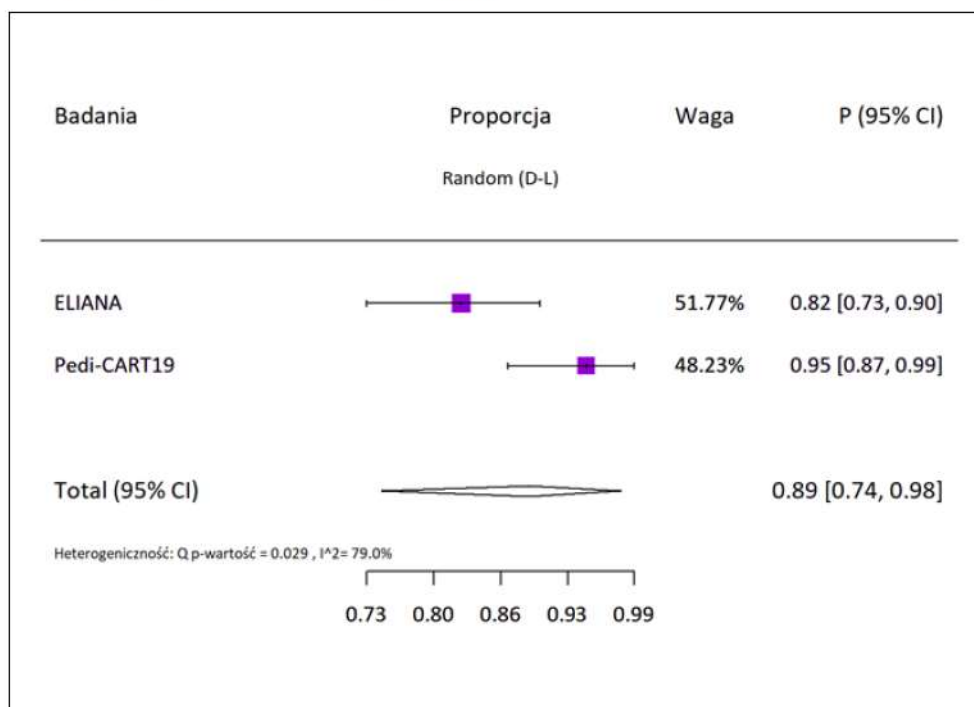
Tabela 59. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – metaanaliza badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

Random model		
Proporcja	LCI	UCI
0,889	0,744	0,981
Test heterogeniczności		
Cochran Q		4,766
Cochran Q p-value		0,029

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

I ²	79,0%
----------------	-------

Wykres 15. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji



Mimo wykluczenia badania najbardziej odstającego (ENSIGN) od pozostałych prób klinicznych nadal występuje wysoka heterogeniczność statystyczna (I²=79%). W drugim wariancie analizy wrażliwości wykluczono badanie Pedi-CART19. Uzyskane wyniki metaanalizy danych z badań ELIANA oraz ENSIGN przedstawiono poniżej.

Tabela 60. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – metaanaliza badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN): populacja pacjentów poddanych infuzji

Fixed model		
Proporcja	LCI	UCI
0,780	0,701	0,851
Test heterogeniczności		
Cochran Q		2,661
Cochran Q p-value		0,103
I ²		62,4%

Wykres 16. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN): populacja pacjentów poddanych infuzji

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

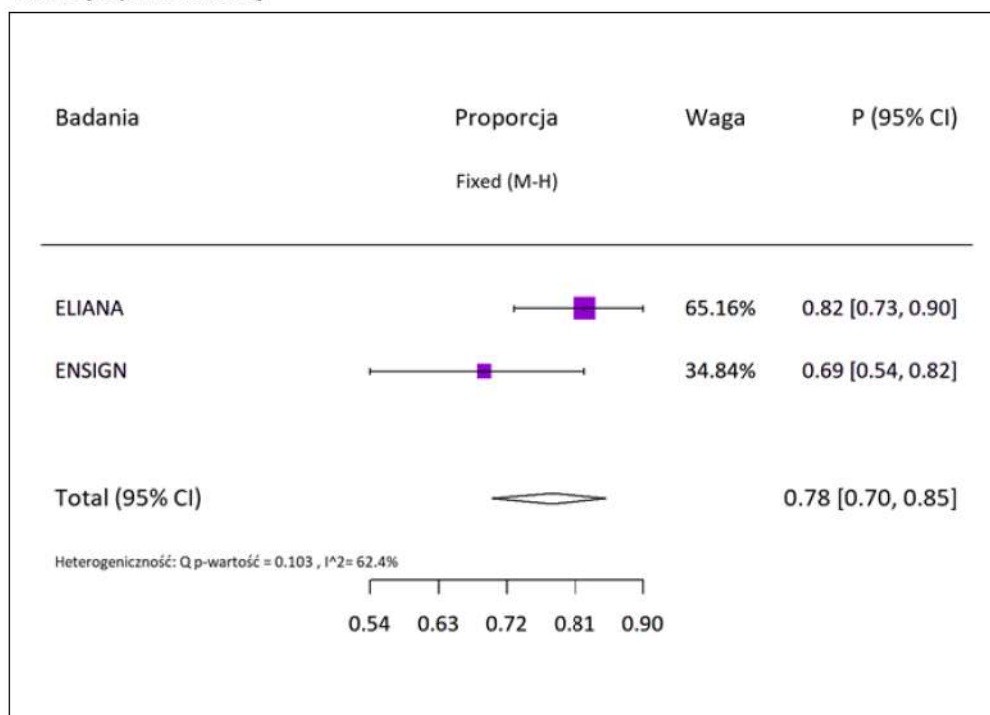
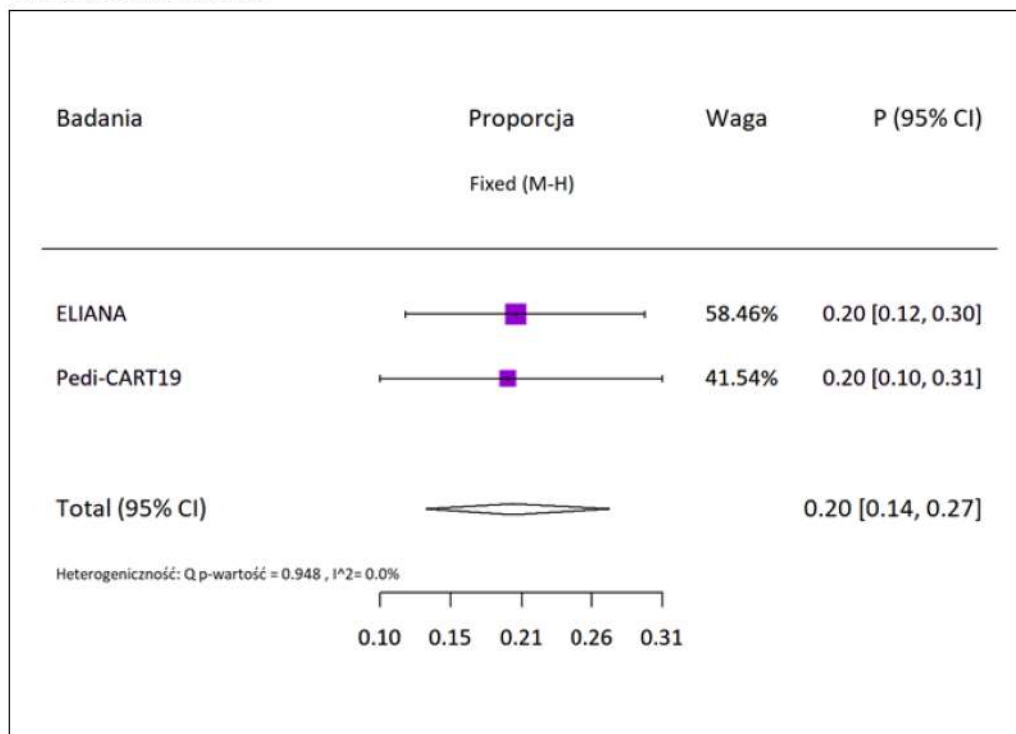


Tabela 61. Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) – metaanaliza badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

Fixed model		
Proporcja	LCI	UCI
0,200	0,136	0,273
Test heterogeniczności		
Cochran Q		0,004
Cochran Q p-value		0,948
I ²		0,0%

Wykres 17. Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej



12.10. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 62. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [11]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*										
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?														
Jeśli TAK:														
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)														
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?														
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:														
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>					<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego	Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz	<input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności	<input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu					
<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego	Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz	<input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności	<input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu										
<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz														
<input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności														
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu														
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?														
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:														
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nRCT														
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?														
Jeśli TAK:														
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)</td> </tr> </table> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>					Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)	<input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania	<input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych	<input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych	<input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie	<input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie	<input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)	<input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania	<input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)	<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych	<input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych	<input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie	<input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie	<input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu					
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)														
<input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania														
<input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)														
<input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych														
<input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych														
<input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie														
<input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie														
<input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu														
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?														
Jeśli TAK, jedno z poniższych:														
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka														

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- opis populacji
- opis interwencji
- opis komparatorów
- opis punktów końcowych
- opis metodyki badań

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- szczegółowy opis populacji
- szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)
- opis ośrodków badania
- zakres czasowy okresu obserwacji

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, *i*
- z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z czynników zakłócających, *i*
- z błędów selekcji

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?

RCTs

Jeśli TAK:

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych

nRCTs

Jeśli TAK:

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna | <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna |
| <input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności | <input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych |
| | <input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie |

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?

Jeśli TAK:

- nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach
- lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu

15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu

16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,
- autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 63. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

12.11. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 64. Ocena badań jednoramiennych w skali NICE

Badania						
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja					
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?						
Wynik [pkt.]	/8	/8	/8	/8	/8	/8

Tabela 65. Ocena badań jednoramiennych w skali NICE – tisagenlecleucel: ELIANA, ENSIGN i Pedi CART19

Badania	ELIANA	ENSIGN	Pedi CART19
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja		
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	0	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Badania	ELIANA	ENSIGN	Pedi CART19
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja		
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	0	0
Wynik [pkt.]	7/8	5/8	4/8

Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *MT 103-205*

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

Tabela 67. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *RIALTO*

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

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 pkt
Suma (max.8 punktów)	8/8 pkt

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka, dyskusja, ograniczenia, wnioski

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
6. Quality assessment for Case series. Nice guidelines (CG3): June 2003 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>)
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375.
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
10. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, The American Statistician, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
11. 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
12. [REDACTED]
13. [REDACTED]
14. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value Health. 2012;15(6):940-947.
15. [REDACTED]
16. Przegląd systematyczny na potrzeby wniosku refundacyjnego Blincyto <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6262-194-2019-zlc>
17. https://www.saxinstitute.org.au/wp-content/uploads/CAR-T-Cell-Therapy-Evidence-Check_with-preface-from-NSW-Health.pdf

13.2. Przeglądy systematyczne

19. [REDACTED]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

13.3. Badania włączone do analizy głównej

Tisagenlecleucel

20. Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Qayed, M. (2018). Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439-448. [badanie ELIANA (B2202)]
21. Dietz AC, Grupp SA, Laetsch TW, Stefanski H, Myers GD, Bittencourt H, Buechner J, Nemecek ER, Martin PL, Hiramatsu H, Mechinaud F, Yanik GA, De MB, Wood PA, Rasouliyan L, Zhang Y, Thomas SK, Shah S, Harris A Patient-reported quality of life (QOL) following CTL019 in pediatric and young adult patients (pts) with relapsed/refractory (r/r) b-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) *J Clin Oncol*. 2017; 35(15)
22. [REDACTED]
23. [REDACTED]
24. Grupp SA, Maude SL, Rives S et al., Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia, 2018, ASH Annual Meeting, poster 895.
25. Grupp, S. A., Maude, S. L., Rives, S., Baruchel, A., Boyer, M., Bittencourt, H., Bader, P., Buchner, J., Laetsch, T. W., Stefanski, H., Myers, G. D., Qayed, M., Pulsipher, M. A., De Moerloose, B., Yanik, G. A., Davis, K. L., Martin, P. L., Nemecek, E. R., Peters, C., Krueger, J., Balduzzi, A., Boissel, N., Mechinaud, F., Leung, M., Eldjerou, L., Bleickardt, E., Mueller, K. T. and Hiramatsu, H. Tisagenlecleucel for the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated Analysis of the ELIANA Clinical Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. 25(3):S126-S127.
26. Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A., Bittencourt, H., Buechner, J., De Moerloose, B., Davis, K. L., Nemecek, E., Driscoll, T., Mechinaud, F., Boissel, N., Rives, S., Bader, P., Peters, C., Sabnis, H. S., Grupp, S. A., Yanik, G. A., Hiramatsu, H., Stefanski, H. E., Rasouliyan, L., Yi, L., Shah, S., Zhang, J. and Harris, A. C. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019. 20(12):1710-1718.
27. Maude SL, Pulsipher MA, Boyer MW, Grupp SA, Davies SM, Phillips CL, Verneris MR, August KJ, Schlis K, Driscoll TA, Mody R, Capitini CM, June CH, Levine BL, Wood PA, Yi L, Levine JE Efficacy and safety of CTL019 in the first US phase II multicenter trial in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of an interim analysis *Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206*. 2016; 128 [ENSGN (B2205J)].
28. Maude, S. L., Grupp, S. A., Mody, R., Driscoll, T., Laetsch, T. W., Qayed, M., Davies, S., Phillips, C. L., Myers, G. D., August, K. J., Pulsipher, M. A., Boyer, M. W., Verneris, M. R., Davis, K. L., Capitini, C. M., Nemecek, E., June, C. H., Yi, L., Cota, M., Leung, M. and Levine, J. E. An updated analysis of tisagenlecleucel in pediatric/ young adult patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in a us multicenter clinical trial (ENSGN). *HemaSphere*. 2018. 2(41).
29. Maude SL, Teachey DT, Rheingold SR, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Barker CS, Callahan C, Frey NV, Nazimuddin F, Lacey SF, Zheng Z, Levine B, Melenhorst JJ, Motley L, Porter DL, June CH, Grupp SA Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed/refractory ALL *J Clin Oncol*. 2016; 34 [Pedi CART19 (B2101J)]
30. Levine BL, Maude S, Zheng Z, Shaw P, Ambrose D, Aplenc R, Barker C, Barrett D, Brogdon J, Callahan C, Chen F, Chew A, Suhoski Davis MM, Fesnak AD, Finklestein J, Frey N, Lacey S, Lamontagne A, Lewitt L, Loew A, Marcucci K, Melenhorst J, Motley L, Mudambi M, Nazimuddin F, O'Rourke M, Porter D, Rheingold SR, Scholler J, Taylor C, White C, Wood P, Young R, Teachey DT, June C, Grupp S Durable remissions with control of cytokine release syndrome (CRS) using T cells expressing CD19 targeted chimeric antigen receptor (CAR) CTL019 to treat relapsed/refractory (R/R) acute lymphoid leukemia (ALL) *Cytotherapy*. 2016; 18(6): S14 - S15. [Pedi CART19 (B2101J)]
31. Maude S, Teachey D, Rheingold S, Shaw P, Aplenc R, Barrett D, Barker C, Callahan C, Frey N, Nazimuddin F, Lacey S, Zheng Z, Levine B, Melenhorst J, Motley L, Porter D, June C, Grupp S Durable remissions after monotherapy with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children and young adults with relapsed/refractory all *Haematologica Conference : 21st congress of the european hematology association Denmark*. 2016; 101: 183 – 184. [Pedi CART19 (B2101J)]

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Blinatumomab

32. Von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., Dubois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia *Journal of Clinical Oncology* (2016) 34:36 (4381-4389). (MT 103-205)
33. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., O'Brien M.M., Bader P., Bhojwani D., Schlegel P.-G., Tuglus C.A., von Stackelberg A. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia *Blood Cancer Journal* (2018) 8:9.(MT 103-205)
34. Locatelli F., Zugmaier G., Bader P., et al. High molecular remission rate in pediatric patients (pts) with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) treated with blinatumomab: RIALTO an open-label, multicenter, expanded access study, ASH Annual Meeting 2018, 612. Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Studies: Abstract 1375
35. Locatelli F, Zugmaier G, Peter Bader P, et al., Blinatumomab in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Precursor and Molecularly Resistant Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R ALL): Updated Analysis of 110 Patients Treated in an Expanded Access Study (RIALTO), *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1294.

Analiza efektywności praktycznej

36. Bader P, Sörensen J, Rettinger E et al., Real life experience in the treatment of pediatric, adolescent and young adult ALL patients using commercially available CAR-T-cells, 1st European CART T Cell Meeting, 14th-16th February 2019, Paris, France.
37. Bader, P., Soerensen, J., Rettinger, E., Willasch, A., Kalensee, F., Ansari, M., Wolschke, C., Noppene, R., Cario, G., Kobbe, G., Meisel, R., Rossig, C., Klingebiel, T. E., Schulz, A., Hutter, M., Ullrich, E., Böning, H., Huenecke, S. and Jarisch, A. Single Center Real Life Experiences in the Treatment of Pediatric, Adolescent and Young Adult ALL Patients Using Commercially Available CAR-T-Cells in Germany – Susceptibility to Bridging Chemotherapy Predicts Response. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. 26(3):S262.
38. Dourthe ME, Cabannes-Hamy A, Yakouben K et al., Efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and young adults: Experience of Robert Debré and Saint-Louis Hospitals (APHP, Paris, France), SFH, 2019.
39. Dourthe, M. E., Rabian, F., Yakouben, K., Cabannes, A., Chevillon, F., Chaillou, D., Dhedin, N., Lesprit, E., Naudin, J., Roupert-Serzec, J., Parquet, N., Brignier, A., Guérin, V., Lainey, E., Caye-Eude, A., Cavé, H., Clappier, E., Mathis, S., Caillat-Zucman, S., Azoulay, E., Dalle, J. H., Madelaine, I., Larghero, J., Boissel, N. and Baruchel, A. Safety and efficacy of tisagenlecleucel (CTL019) in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents and young adults: The French experience. *Blood*. 2019. 134.
40. Grupp, S., Hu, Z. H., Zhang, Y., Keating, A., Pulsipher, M. A., Philips, C., Margossian, S. P., Rosenthal, J., Salzberg, D., Schiff, D. E., Yanik, G., Curran, K. J., Harris, A. C., Hematti, P., Nikiforow, S., Steinert, P., Yi, L., Chawla, R., Horowitz, M. M., Bleickardt, E. and Pasquini, M. C. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): Real world experience from the center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR) and cellular therapy (CT) registry. *Blood*. 2019. 134.
41. Pasquini, M., Hu, Z. H., Zhang, Y., Grupp, S., Hematti, P., Jaglowski, S., Keating, A., Nikiforow, S., Philips, C., Pulsipher, M., Shah, S., Steinert, P., Yanik, G., Wang, H., Horowitz, M. and Bleikardt, E. Real World Experience of Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells Targeting CD19 in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Using the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(S267).
42. Leahy, A. B., Stanley, K. J., Myers, R. M., DiNofia, A. M., Wray, L., Rheingold, S. R., Callahan, C., Baniewicz, D., Barry, A. E., Patino, M. M., Hunger, S. P., Grupp, S., Barrett, D. M. and Maude, S. L. Cytogenetic characteristics and outcomes of patients receiving CTL019 car T cell therapy. *Blood*. 2019. 134.

13.4. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

43. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
44. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
45. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
46. European Medicine Agency <http://www.ema.europa.eu>
47. Food and Drug Agency <http://www.fda.gov>
48. Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych <http://www.urpl.gov.pl/>
49. *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*, www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
50. Uppsala Monitoring Center <https://www.who-umc.org/>
51. Charakterystyka produktu leczniczego Kymriah®
52. EMA, List of medicinal products under additional monitoring, 26 September 2018, EMA/245297/2013 Rev.59; Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance, https://www.ema.europa.eu/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
53. Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Kymriah®, https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/kymriah-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

13.5. Badania wyłączone z analizy głównej

Tisagenlecleucel

54. Burstein D, Maude S, Grupp S, Griffis H, Rossano J, Lin K, Cardiac Profile of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy in Children: a Single Institution Experience, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2018), DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.05.014. (nieadekatna interwencja)
55. Forsberg MH, Das A, Saha K, Capitini CM, The potential of CAR T therapy for relapsed or refractory pediatric and young adult B-cell ALL, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018;14 1573–1584. (przegląd niesystematyczny)
56. Gardner RA, Finney O, Annesley C et al., Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults, *Blood*. 2017;129(25):3322-3331. (nieadekwatna populacja)
57. Gofshteyn JS, Shaw PA, Teachey DT et al., Neurotoxicity after CTL019 in a Pediatric and Young Adult Cohort, *Ann Neurol*. 2018 Oct;84(4):537-546. (dane cząstkowe - PediCART)
58. Leahy AB, Elgarten CW, Grupp SA, Maude SL, Teachey DT, Tisagenlecleucel for the treatment of B cell acute lymphoblastic leukemia, *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Oct;18(10):959-971. (przegląd niesystematyczny)
59. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M et al., T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial, *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):517-528. (nieadekwatna interwencja)
60. Mueller KT, Waldron E, Grupp SA et al., Clinical Pharmacology of Tisagenlecleucel in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, *Clin Cancer Res*. 2018 Sep 6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0758. (opracowanie wtórne)
61. O'Leary MC, Lu X, Huang Y, FDA Approval Summary: Tisagenlecleucel for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia, *Clin Cancer Res*. 2018 Oct 11. pii: clincanres.2035.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2035. (opracowanie wtórne)
62. Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW, CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease, *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Oct;13(5):396-406 (przegląd niesystematyczny).
63. Thomas X, Paubelle E, Tisagenlecleucel-T for the treatment of acute lymphocytic leukemia, *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Oct;13(5):396-406. (opracowanie poglądowe)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

64. Caruso C, CAR T-cell Therapies Produce Durable Remissions *Cancer Discov.* 2018; 8(4): 379. (opracowanie poglądowe)
65. Awasthi R, Tam CS, Jaeger U, Jaglowski S, Foley SR, Van BK, Wagner-Johnston ND, Kersten MJ, Schuster SJ, Salles GA, Maziarz RT, Anak O, Pacaud LB, Gazi L, Waldron E, Hamilton J, Pruteanu I, Tai F, Mueller KT, Waller EK Clinical pharmacology of CTL019 in patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) *Blood.* 2017; 130. (nieadekwatna populacja)
66. Awasthi R, Lee C, Bittencourt H, Rives S, Boyer M, Pulsipher M, Verneris MR, Yanik G, Jaitner B, Yi L, Lund K, Leung M, Wood P, Maude SL, Grupp SA, Mueller KT Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab for the management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in pediatric and young-adult patients with Relapsed/Refractory (R/R) b-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) treated with Chimeric Antigen Receptor (CAR) t-cell therapy tisagenlecleucel (CTL019) *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65: S212 - S213. (nieadekwatna interwencja)
67. Bhoj V, Milone MC, June CH, Porter D, Grupp SA, Melenhorst JJ, Lacey SF, Callahan C, Capobianchi J, Wertheim G, Mahnke Y Humoral Immunity and Plasma Cell Changes in Patients Responding to CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T-cell adoptive immunotherapy *Blood.* 2014; 124(21). (nieadekwatna populacja)
68. Bhoj VG, Arhontoulis D, Wertheim G, Capobianchi J, Callahan CA, Ellebrecht CT, Obstfeld AE, Lacey SF, Melenhorst JJ, Nazimuddin F, Hwang W-T, Maude SL, Wasik MA, Bagg A, Schuster S, Feldman MD, Porter DL, Grupp SA, June CH, Milone MC Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR T-cell therapy *Blood.* 2016; 128(3): 360 – 370. (nieadekwatna populacja)
69. Bishop D, Xu N, Shen S, O'Brien T, Gottlieb D, Dolnikov A, Micklethwaite K Preclinical optimization of a low cost PiggyBac transposase (PB) generated CD19-specific chimeric antigen receptor T cell (CART19) product for a first in man trial using local hospital cell manufacture *Cancer Res.* 2017; 77(13). (nieadekwatna populacja)
70. Boyd JA, Levine BL, Jinivizian K, Jeschke MA, Suhoski Davis MM, Zheng Z, Stark D, Loidolt L, Keir CH, Wood PA Successful translation of chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) cell processing technology from academia to industry *Blood.* 2015; 126(23): 3100. (nieadekwatny cel badania)
71. Brower V Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy tackles blood cancers *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(4). (opracowanie poglądowe)
72. Budde LE, Zaia JA CD19 CAR-T therapy and sepsis: Dancing with the devil *Blood.* 2018; 131(1): 7 – 8. (opracowanie poglądowe)
73. Dai H, Zhang W, Li X, Han Q, Guo Y, Zhang Y, Wang Y, Wang C, Shi F, Zhang Y, Chen M, Feng K, Wang Q, Zhu H, Fu X, Li S, Han W Tolerance and efficacy of autologous or donor-derived T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors in adult B-ALL with extramedullary leukemia *Oncol Immunology.* 2015; 4(11). (nieadekwatna interwencja)
74. Ghorashian S, Kramer AM, Albon SJ, Wright G, Castro F, Popova B, Company JC, Irving C, Vetharoy W, Richardson R, Pinner D, Chu J, Lucchini G, Silva J, Ciocarlie O, Inglott S, Champion K, Hackshaw A, Farzaneh F, Chiesa R, Rao K, Rao AG, Ancliffe P, Samarasinghe S, Vora A, Veys P, Hough R, Wynn R, Pule M, Amrolia PJ A novel low affinity CD19CAR results in durable disease remissions and prolonged car t cell persistence without severe CRS or neurotoxicity in patients with paediatric all *Blood.* 2017; 130. (nieadekwatna interwencja)
75. Gill S, June CH Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies *Immunol Rev.* 2015; 263(1): 68 – 89. (opracowanie poglądowe)
76. Grupp SA Advances in T-cell therapy for ALL *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014; 27(3-4): 222 – 228. (opracowanie wtórne)
77. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, Riddell SR, Maloney DG, Boeckh M, Turtle CJ Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy *Blood.* 2018; 131(1): 121 – 130. (nieadekwatna interwencja)
78. Hu Y, Sun J, Wu Z, Yu J, Cui Q, Pu C, Liang B, Luo Y, Shi J, Jin A, Xiao L, Huang H Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy *J Hematol Oncol.* 2016; 9(1): 70. (nieadekwatna populacja)
79. Huang L, Wang N, Li C, Cao Y, Xiao Y, Xiao M, Zhang Y, Zhang T, Zhou J Sequential infusion of anti-CD22 and Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T cells for adult patients with refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia *Blood.* 2017; 130. (nieadekwatna populacja)
80. Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, Wilson WH, Spaner DE, Maric I, Stetler-Stevenson M, Phan GQ, Hughes MS, Sherry RM, Yang JC, Kammula U.S., Devillier L, Carpenter R, Nathan D-A, Morgan RA, Laurencot C, Rosenberg SA B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells *Blood.* 2012; 119(12): 2709 – 2720. (nieadekwatna populacja)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

81. Kranick S, Phan G, Kochenderfer J, Rosenberg S, Nath A Aphasia as a complication of CD19-targeted chimeric antigen receptor immunotherapy *Neurology*. 2014; 82(10). (nieadekwatna interwencja)
82. Lai X, Liu JQ, Dong L, Ou-Yang HM, Dian ZJ, Song J, X, Jiang Y, X, Yao XM, Gu XZ, Gao XL, Wu YY, Chang LJ CD19 epitope escape after 4SCAR19 T cell therapy resulted in re-establishment of chemo-sensitivity in adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients *Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206*. 2016; 128. (nieadekwatna interwencja)
83. Lee DW, Shah N, Stetler-Stevenson M, Sabatino M, Richards K, Delbrook C, Kochenderfer J, Rosenberg SA, Stroncek D, Mackall C, Wayne AS Autologous-collected anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (19CARTs) for pediatric acute lymphocytic leukemia (ALL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL): Clinical activity and cytokine release without graft versus host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) *J Clin Oncol*. 2013; 31(15). (nieadekwatna interwencja)
84. Liu Y, Chen X, Han W, Zhang Y Tisagenlecleucel, an approved anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of leukemia *Drugs Today*. 2017; 53(11): 597– 08. (opracowanie wtórne)
85. Park JH, Geyer MB, Brentjens RJ CD19-targeted CAR T-cell therapeutics for hematologic malignancies: Interpreting clinical outcomes to date *Blood*. 2016; 127(26): 3312–3320. (przegląd niesystematyczny)
86. Schubert ML, Huckelhoven A, Hoffmann JM, Schmitt A, Wuchter P, Sellner L, Hofmann S, Ho AD, Dreger P, Schmitt M Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19-Positive Leukemia and Lymphoma in the Context of Stem Cell Transplantation *Hum Gene Ther*. 2016; 27(10): 758 – 771. (opracowanie wtórne)
87. Wei G, Hu Y, Pu C, Yu J, Luo Y, Shi J, Cui Q, Wu W, Wang J, Xiao L, Wu Z, Huang H CD19 targeted CAR-T therapy versus chemotherapy in re-induction treatment of refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a case-controlled study *Ann Hematol*. 2018; 97(5): 781 – 789. (nieadekwatna populacja)
88. u XJ, Zhao HZ, Tang YM Efficacy and safety of adoptive immunotherapy using anti-CD19 chimeric antigen receptor transduced T-cells: a systematic review of phase I clinical trials *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(2): 255–260. (nieadekwatna populacja)
89. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, Yeung C, Liles WC, Wurfel M, Lopez JA, Chen J, Chung D, Baker SH, Ozpolat T, Fink KR, Riddell SR, Maloney DG, Turtle CJ Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells *Cancer Discov*. 2017; 7(12): 1404 – 1419. (nieadekwatna populacja)
90. Hao L, Li T, Chang LJ, Chen X Adoptive immunotherapy for B-cell malignancies using CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cells: A systematic review of efficacy and safety *Curr Med Chem*. 2017 (nieadekwatna populacja)
91. Maude SL, Barrett DM, Rheingold SR, Aplenc R, Teachey DT, Callahan C, Baniewicz D, White C, Talekar MK, Shaw PA, Brogdon JL, Young RM, Scholler J, Marcucci KT, Levine BL, Frey N, Porter DL, Lacey SF, Melenhorst JJ, June CH, Grupp SA Efficacy of humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children and young adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia *Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206*. 2016; 128. (nieadekwatna interwencja)
92. Maude SL, Hucks GE, Callahan C, Baniewicz D, Fasano C, Barker C, Rheingold SR, Aplenc R, Dinofia AM, Li A, Teachey DT, Barrett DM, Brogdon J, Young RM, Scholler J, Marcucci KT, Levine BL, Frey N, Porter DL, Lacey SF, Melenhorst JJ, June CH, Grupp SA Durable remissions with humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor (car)-modified T cells in car-naïve and car-exposed children and young adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia *Blood*. 2017; 130. (nieadekwatna interwencja)
93. Schuster SJ, Bishop R, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jaeger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Van BK, Kersten MJ, Teshima T, Tobinai K, Corradini P, Anak O, Pacaud LB, Del CC, Awasthi R, Tai F, Salles G, Maziarsz RT Primary analysis of juliet: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma *Blood*. 2017; 130. (nieadekwatna populacja)
94. Teachey DT, Lacey S, Shaw PA, Melenhorst J, Frey N, Barrett D, Chen F, Fitzgerald J, Gonzalez V, Maude S, Pequignot E, Weiss S, June C, Porter D, Grupp SA Clinical and biologic characterization of cytokine release syndrome after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy for acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) *Inflamm Res*. 2015; 64(2): S237 (nieadekwatna populacja)
95. Teachey DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: One size does not fit 'ALL' *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(4): 218. (nieadekwatny typ badania/publikacji)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

96. Thudium MK, Waldron E, Grupp SA, Levine J, Laetsch TW, Pulsipher MA, Boyer M, August K, Hamilton J, Awasthi R, Sickert D, Chakraborty A, Levine BL, June CH, Tomassian L, Leung M, Taran T, Wood P, Maude SL CTL019 clinical pharmacology and biopharmaceutics in pediatric patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) Haematologica Conference : 22th congress of the european hematology association Spain. 2017; 102: 178 – 179. (nieadekwatna interwencja)
97. Barrett D, Kalos M, Teachey D, Levine B, Rheingold S, Aplenc R, Porter D, June C, Grupp S CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-modified t (CTL019) cells in pediatric all: Immune activation syndromes and durable response *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: S1. (nieadekwatny typ badania/publikacji)
98. Callahan C, Baniewicz D, Ely B CAR T-Cell Therapy: Pediatric Patients With Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia *Clin J Oncol Nurs*. 2017; 21(2 Suppl): 22 – 28. (opracowanie wtórne)
99. Deng B, Chang AH, Yang J, Pan J, Zhang X, Lin Y, Wu Y, Deng Z, Lu P, Wu T, Liu Z, Zhang Y, Tong C Safety and efficacy of low dose CD19 targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell immunotherapy in 47 cases with relapsed refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) *Blood*. 2016; 128(22) (nieadekwatna populacja)
100. Frey NV, Levine BL, Lacey SF, Grupp SA, Maude SL, Schuster SJ, Shaw P, Hwang W-T, Wasik MA, Obstfeld A, Leung M, Shen A, Ericson SG, Melenhorst JJ, June CH, Porter D Refractory cytokine release syndrome in recipients of chimeric antigen receptor (CAR) T cells *Blood*. 2014; 124(21) (nieadekwatna populacja)
101. Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, Gill S, Marcucci K, Luger SM, Mangan JK, Grupp SA, Maude SL, Ericson S, Levine B, Lacey SF, Melenhorst JJ, June CH, Porter DL Optimizing chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for adult patients with relapsed or refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia (ALL) *J Clin Oncol*. 2016; 34. (nieadekwatna populacja)
102. Grupp SA, Kalos M, Barrett DM, Teachey DT, Levine B, Milone M, Porter D, June CH Use of CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor-modified T (CART19) cells in ALL and CLL produce transient cytokine release syndrome (CRS), macrophage activation syndrome (MAS) and durable responses *Cancer Res*. 2013; 73(8). (nieadekwatna populacja)
103. Hu Y, Yu J, Luo Y, Shi J, Wu Z, Wei G, Sun J, Cai Z, Xiao L, Huang H Superior therapeutic efficacy of chimeric antigen receptor modified T cells against CD19 over chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia *Blood*. 2016; 128(22). (nieadekwatna populacja)
104. Hu Y, Wu Z, Luo Y, Shi J, Yu J, Pu C, Liang Z, Wei G, Cui Q, Sun J, Jiang J, Xie J, Tan Y, Ni W, Tu J, Wang J, Jin A, Zhang H, Cai Z, Xiao L, Huang H Potent Anti-leukemia activities of Chimeric antigen Receptor-modified T cells against CD19 in Chinese patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia *Clin Cancer Res*. 2017; 23(13): 3297 – 3306. (nieadekwatna populacja)
105. Hu Y, Wu Z, Yu J, Wang J, Wei G, Wu W, Luo Y, Shi J, Xiao L, Huang H Efficacy of CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells in the treatment of relapsed extramedullary B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) *J Clin Oncol*. 2017; 35(15). (nieadekwatna populacja)
106. June CH, Porter D, Grupp S, Levine BL CARs for leukemia and beyond? *Clin Cancer Res*. 2015; 21(17). (opracowanie wtórne)
107. Laetsch TW, Maude SL, Milone MC, Davis KL, Krueger J, Cardenas AM, Eldjerou LK, Keir CH, Wood PA, Grupp SA False-positive results with select HIV-1 NAT methods following lentivirus-based tisagenlecleucel therapy *Blood*. 2018; 131(23): 2596 – 2598. (nieadekwatny typ badania/publikacji)
108. Maude SL, Barrett DM, Ambrose DE, Rheingold SR, Aplenc R, Teachey DT, Callahan C, Barker CS, Mudambi M, Shaw PA, Brogdon J, Young RM, Scholler J, Loew A, Marcucci KT, Finklestein J, Kulikovskaya I, Nazimuddin F, Zheng Z, Levine BL, Porter DL, Lacey SF, Melenhorst JJ, June CH, Grupp SA Efficacy and safety of humanized chimeric antigen receptor (CAR)-modified t cells targeting CD19 in children with relapsed/refractory all *Blood*. 2015; 126(23): 683. (nieadekwatna interwencja)
109. McCall D, Featherston S, O'Hanlon CJ, Khazal S, Mahadeo KM Immune effector cell transition to standard of care: The children's cancer hospital at MD Anderson cancer center experience *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: S295. (nieadekwatny typ badania/publikacji)
110. Pan J, Yang J, Deng B, Zhang X, Wu Y, Lin Y, Tong C The highly clinical efficacy and safety of the autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor t cells immunotherapy for 26 cases with heavily treated refractory b acute lymphoblastic leukemia *Haematologica*. 2016; 101: 191. (nieadekwatna populacja)
111. Rossig C, Pule M, Altwater B, Saiagh S, Wright G, Ghorashian S, Clifton-Hadley L, Champion K, Sattar Z, Popova B, Hackshaw A, Smith P, Roberts T, Biagi E, Dreno B, Rousseau R, Kailayangiri S, Ahlmann M, Hough R, Kremens B, Sauer MG, Veys P, Goulden N, Cummins M, Amrolia PJ Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia *Leukemia*. 2017; 31(5): 1087–1095. (nieadekwatny cel badania)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

112. Xiao L, Tang Y, Zhu X, Chen J, Wu Z CD19 targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell immunotherapy has demonstrated significant anti-leukemia activity in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia: a multicentre study in China Journal of clinical oncology Conference : 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO United states. 2017; 35. (nieadekwatna interwencja)
113. Yarbrough C Complete responses to CTL019 seen in precursor B-ALL Oncol Rep. 2013(DEC): 5. (brak dostępu do pełnego tekstu)
114. Yongxian H, Yi L, Jimin S, Jian Y, Guoqing W, Wenjun W, Zhao W, Lei X, He H CD19 targeted CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for refractory/relapsed acute leukemia: Superior therapeutic efficacy Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(3): S231. (nieadekwatna populacja)
115. Zhang C, Kong P-Y, Li S, Chen T, Ni X, Li Y, Wang M, Liu Y, Gao L, Gao L, Peng X-G, Sun A-H, Wang P, Yang Z, Zhang X, Qian C Donor-derived CAR-T Cells Serve as a Reduced-intensity Conditioning Regimen for Haploidentical Stem Cell Transplantation in Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report and Review of the Literature J Immunother. 2018; 41(6): 306 – 311. (opracowanie wtórne)
116. Buchner J, Grupp SA, Maude SL, Hiramatsu H, Teachey DT, Wood PA, Awasthi R, Yi L, De MB Management of coagulopathy associated with CTL019 car T-cell therapy Blood. 2017; 130 (opracowanie wtórne)
117. Buchner J, Grupp SA, Maude SL, Boyer M, Bittencourt H, Laetsch TW, Bader P, Verneris MR, Stefanski H, Myers GD, Qayed M, Pulsipher MA, Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis K, Martin PL, Nemecek E, Peters C, Wood P, Taran T, Thudium MK, Zhang Y, Rives S Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis Haematologica Conference : 22th congress of the european hematology association Spain. 2017; 102: 178. (dane cząstkowe)
118. Cope S, Ayers D, Shih T, Zhang J, Jansen J, Batt K Expert elicitation of long-term survival for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving CTL019 in eliana phase II study Blood. 2017; 130. (nieadekwatny cel badania)
119. Laetsch T, Maude SL, Grupp SA, Boyer M, Harris A, Qayed M, Phillips C, Pulsipher M, Bittencourt H, Wood P, Mueller KT, Weng Y, June C, Levine B, Hiramatsu H Tisagenlecleucel (ctl019) therapy appears safe and effective in pediatric patients with down syndrome with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia Pediatr Blood Cancer. 2018; 65: S208 - S209. (nieadekwatny typ badania/publikacji)
120. Anwer F, Shaukat A, Zahid U et al., Donor origin CAR T cells: graft versus malignancy effect without GVHD, a systematic review, Immunotherapy (2017) 9(2), 123–130 (przegląd systematyczny opublikowany w 2017r, zawierający wyszukiwanie przereprowadzone w maju 2016r – brak najnowszych danych dla tisagenlecleucelu)
121. Talekar MK, Maude SL, Hucks GE, Motley LS, Callahan C, White CM, Baniewicz D, Barrett DM, Rheingold SR, Lacey SF, Levine BL, Melenhorst JJ, Teachey DT, June CH, Grupp SA Effect of Chimeric Antigen Receptor-modified T (CAR-T) cells on responses in children with non-CNS Extramedullary Relapse of CD19+ acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) J Clin Oncol. 2017; 35(15).(nieadekwatna populacja)
122. Talekar M, Hucks G, Maude S, Kawchak N, Motley L, Barrett D, Lacey S, Levine B, Melenhorst J, Shaw P, Callahan C, White C, Barker C, Baniewicz D, Duckworth M, Aplenc R, Teachey D, June C, Grupp S, Rheingold S Chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells (CTL019) induce durable CNS remissions in children with CNS/ combined bone marrow and CNS relapsed/refractory CD19+ acute lymphoblastic leukemia Pediatr Blood Cancer. 2017; 64: S2. (nieadekwatna populacja)
123. Rheingold SR, Chen LN, Maude SL, Aplenc R, Barker C, Barrett DM, Callahan C, Cebry K, Kulikovskaya I, Lacey SF, Levine BL, Melenhorst JJ, Shaw PA, Sparrow A, Teachey DT, Duckworth M, June CH, Grupp SA Efficient trafficking of chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells to CSF and induction of durable CNS remissions in children with CNS/combined relapsed/refractory ALL Blood. 2015; 126(23): 3769. (nieadekwatna populacja)
124. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel J Hematol Oncol. 2018; 11(1) (dane cząstkowe)
125. Maude SL, Grupp SA, Pulsipher MA, Rives S, Myers GD, Verneris MR, Buechner J, Laetsch TW, Bittencourt H, Boyer M, Moerloose B, Qayed M, Davies S, Martin PL, Bader P, Schlis K, Wood P, Taran T, Zhang Y, Leung M, June CH, Levine J Analysis of safety data from 2 multicenter trials of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-all) Haematologica Conference : 22th congress of the european hematology association Spain. 2017; 102: 197 – 198. (dane cząstkowe)
126. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia New Engl J Med. 2014; 371: 1507 – 1517. (dane cząstkowe)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

127. Maude S, Barrett D, Rheingold S, Aplenc R, Teachey D, Callahan C, Shaw P, Brogdon J, Young R, Scholler J, Marcucci K, Levine B, Porter D, Lacey S, Melenhorst J, June C, Grupp S Efficacy of retreatment with humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-modified t cells in children with relapsed all *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: S37. (nieadekwatna interwencja)
128. Maude S, Shaw P, Aplenc R, Barrett D, Barker C, Callahan C, Grupp C, Lacey S, Levine B, Melenhorst J, Motley L, Rheingold S, Teachey D, June C, Grupp S Chimeric antigen receptor (CAR)-modified t cells targeting CD19 induce sustained remissions in children and young adults with relapsed/refractory all *Haematologica*. 2015; 100: 6. (dane cząstkowe)
129. Lacey SF, Xu J, Ruella M, Barrett DM, Kulikovskaya I, Ambrose DE, Patel PR, Reich T, Scholler J, Nazimuddin F, Fraietta JA, Maude SL, Gill SI, Levine BL, Nobles CL, Bushman FD, Orlando E, Grupp SA, June CH, Melenhorst JJ Cars in leukemia: Relapse with antigen-negative leukemia originating from a single B cell expressing the leukemia-targeting CAR *Blood*. 2016; 128(22). (nieadekwatny cel badania)
130. Grupp SA, Laetsch TW, Buechner J, Bittencourt H, Maude SL, Verneris MR, Myers GD, Boyer MW, Rives S, Moerlose B, Nemecek ER, Schlis K, Martin PL, Qayed M, Bader P, Hiramatsu H, Mechinaud F, Yanik GA, Peters C, Biondi A, Baruchel A, Boissel N, Krueger J, June CH, Sen K, Zhang Y, Thudium KE, Wood PA, Taran T, Pulsipher MA Analysis of a global registration trial of the efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) *Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206*. 2016; 12. (dane cząstkowe)
131. Grupp SA, Maude SL, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Callahan C, Lacey SF, Levine BL, Melenhorst JJ, Motley L, Rheingold SR, Teachey DT, Wood PA, Porter D, June CH Durable remissions in children with relapsed/refractory all treated with t cells engineered with a CD19-targeted chimeric antigen receptor (CTL019) *Blood*. 2015; 126(23): 681. (dane cząstkowe)
132. Grupp SA, Maude SL, Shaw P, Aplenc R, Barrett DM, Callahan C, Chew A, Lacey SF, Levine BL, Melenhorst JJ, Motley L, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Wood PA, Porter DL, June CH T cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) have long term persistence and induce durable remissions in children with relapsed, refractory ALL *Blood*. 2014; 124(21). (dane cząstkowe)
133. Grupp S, Maude S, Shaw PA, Aplenc R, Barker C, Barrett DM, Callahan C, Chen F, Finklestein J, Frey N, Lacey SF, Levine BL, Melenhorst JJ, Motley L, Nazimuddin F, Porter D, Rheingold SR, White C, Wood PA, Zheng Z, Teachey DT, June C Durable remissions, with control and prediction of cytokine release syndrome (CRS), using T cells expressing a CD19-targeted chimeric antigen receptor (CTL019) to treat relapsed/refractory (r/r) pediatric ALL *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51: S321 - S322. (dane cząstkowe)
134. Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, Shaw P, Berg RA, June CH, Porter DL, Frey NV, Grupp SA, Teachey DT Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia *Crit Care Med*. 2017; 45(2): e124. (dane cząstkowe)
135. Bao F, Hu K, Wan W, Tian L, Jing HM, Application of CD19-CAR T Cells in Refractory Relapsed Acute B Lymphocyte Leukemia, *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018 Dec;26(6):1604-1609. (nieadekwatny język publikacji)
136. Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ et al., Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2018) 6:137. (opracowanie wtórne)
137. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M et al., Clinical utilization of Chimeric Antigen Receptors T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) - an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Dec 18. pii: S1083-8791(18)30890-5. (opracowanie pogładowe)
138. Pulsipher MA, Han X, Quigley M et al., Molecular Detection of Minimal Residual Disease Precedes Morphological Relapse and Could be Used to Identify Relapse in Pediatric and Young Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with Tisagenlecleucel, *Blood* 2018 132:1551. (nieadekwatny cel badania)
139. Vairy S, Julia Lopes Garcia JL, Teira P, Bittencourt H, CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia, *Drug Design, Development and Therapy* 2018;12 3885–3898. (przegląd niesystematyczny)
140. Ali, S., Kjekken, R., Niederlaender, C., Markey, G., Saunders, T. S., Opsata, M., Moltu, K., Bremnes, B., Gronevik, E., Muusse, M., Hakonsen, G. D., Skibeli, V., Kalland, M. E., Wang, I., Buajordet, I., Urbaniak, A., Johnston, J., Rantell, K., Kerwash, E., Schuessler-Lenz, M., Salmonson, T., Bergh, J., Gisselbrecht, C., Tzogani, K., Papadoulis, I. and Pignatti, F. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2019. (przegląd niesystematyczny)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

141. Alvi, R. M., Frigault, M. J., Fradley, M. G., Jain, M. D., Mahmood, S. S., Awadalla, M., Lee, D. H., Zlotoff, D. A., Zhang, L., Drobni, Z. D., Hassan, M. Z. O., Bassily, E., Rhea, I., Ismail-Khan, R., Mulligan, C. P., Banerji, D., Lazaryan, A., Shah, B. D., Rokicki, A., Raje, N., Chavez, J. C., Abramson, J., Locke, F. L. and Neilan, T. G. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol.* 2019. 74(25):3099-3108. (nieadekwatna interwencja)
142. Cao, J. X., Gao, W. J., You, J., Wu, L. H., Liu, J. L. and Wang, Z. X. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Cytotherapy.* 2019. 21(7):769-781. (nieadekwatna populacja)
143. Cordeiro, A., Bezerra, E. D., Hirayama, A. V., Hill, J. A., Wu, Q. V., Voutsinas, J., Sorrow, M. L., Turtle, C. J., Maloney, D. G. and Bar, M. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020. 26(1):26-33. (nieadekwatna populacja)
144. Frey, N. V. Chimeric antigen receptor T cells for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2019. 94(S1):S24-s27. (przegląd niesystematyczny)
145. Heng, G., Jia, J., Li, S., Fu, G., Wang, M., Qin, D., Li, Y., Pei, L., Tian, X., Zhang, J., Wu, Y., Xiang, S., Wan, J., Zhu, W., Zhang, P., Zhang, Q., Peng, X., Wang, L., Wang, P., Wei, Z., Zhang, Y., Wang, G., Chen, X., Zhang, C., Sun, Y., Zhao, W., Fan, Y., Yang, Z., Chen, J. and Qian, C. Sustained Therapeutic Efficacy of Humanized Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2019. (nieadekwatna interwencja)
146. Mahmoudjafari, Z., Strohm, C., Divine, C. L., Morrison, C., Winters, E. and McGuirk, J. Timeline from Referral to Admission for CAR-T Infusion: A Single Institution Experience in an Academic Medical Center. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019. 25(3):S287-S288. (nieadekwatny cel badania)
147. Seif, M., Einsele, H. and Loffler, J. CAR T Cells Beyond Cancer: Hope for Immunomodulatory Therapy of Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2019. 10(2711). (opracowanie poglądowe)
148. Yanez, L., Sanchez-Escamilla, M. and Perales, M. A. CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions. *Hemasphere.* 2019. 3(2):e186. (opracowanie poglądowe)
149. Anand, K., Burns, E., Sano, D., Pingali, S. R., Westin, J., Nastoupil, L. J., Lee, H. J., Samaniego, F., Parmar, S., Wang, M., Hawkins, M., Adkins, S., Fayad, L., Steiner, R., Nair, R., Ahmed, S., Fowler, N. H., Neelapu, S. S. and Iyer, S. P. Comprehensive report of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) associated nonrelapse mortality (CART-NRM) from FAERS. *Journal of Clinical Oncology.* 2019. 37. (nieadekwatna populacja)
150. Andersson Vila, C. I., Ferrer Tomas, D., Teix Anadón, E., García Mármo, R., Alsina Rodríguez, M., Guardia Roca, L. and Estraviz Chiarelli, A. CART-19: A comparative between literature versus experience. *Annals of Oncology.* 2019. 30(v841). (nieadekwatna populacja)
151. Arnold, D. E., Maude, S. L., Callahan, C. A., DiNofia, A. M., Grupp, S. A. and Heimall, J. R. Subcutaneous immunoglobulin replacement following CD19-specific chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2020. 67(3):e28092. (nieadekwatna populacja)
152. Bader, P., Grupp, S. A., Martin, P. L., Boyer, M. W., Schlis, K., Eldjerou, L. K., Bleickardt, E., Yi, L. and Davies, S. Chimeric antigen receptor t-cell therapy in pediatric/adolescent/young adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first relapse after allogeneic stem cell transplant in CR1. *HemaSphere.* 2018. 2(47). (opracowanie wtórne)
153. Baruchel, A., Grupp, S. A., Rives, S., Boyer, M. W., Bittencourt, H., Bader, P., Buechner, J., Laetsch, T. W., Myers, G. D., Qayed, M., Pulsipher, M. A., De Moerloose, B., Hiramatsu, H., Yanik, G. A., Stefanski, H. E., Davis, K. L., Driscoll, T., Nemecek, E., Peters, C., Yi, L., Cota, M., Shah, S., Zhang, J. and Harris, A. C. Improvement of patient-reported quality of life following tisagenlecleucel infusion in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia. *HemaSphere.* 2018. 2(44-45). (dane cząstkowe)
154. Dhakal, P., Kaur, J., Gundabolu, K. and Bhatt, V. R. Immunotherapeutic options for management of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: how to select newly approved agents? *Leuk Lymphoma.* 2020. 61(1):7-17. (opracowanie poglądowe)
155. Hiramatsu, H., Adachi, S., Umeda, K., Kato, I., Eldjerou, L., Agostinho, A. C., Natsume, K., Tokushige, K., Watanabe, Y. and Grupp, S. A. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2020. 111(2):303-310. (nieadekwatna populacja)
156. Myers, R., Fitzgerald, J., Elgarten, C., Getz, K., Li, Y., Hogan, J., DiNofia, A., Burrows, E., Fisher, B., Aplenc, R., Grupp, S., Laskin, B. and Maude, S. Acute kidney injury after CD19-targeted car t cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer.* 2019. 66(S23). (nieadekwatny cel badania)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

157. Myers, R. M., Kadauke, S., Li, Y., Callahan, C. A., Gladney, W., Fitzgerald, J. C., Wray, L., Leahy, A. B., Baniewicz, D., Motley, L. S., McGuire, R., Shenoy, V., Barrett, D. M., Teachey, D. T., Maude, S. L., DiNofia, A. and Grupp, S. A. Risk-Adapted Preemptive Tocilizumab Decreases Severe Cytokine Release Syndrome (CRS) after CTL019 CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020. 26(3):S39. (nieadekwatny cel badania)
158. Pillai, V., Muralidharan, K., Meng, W., Bagashev, A., Oldridge, D. A., Rosenthal, J., Van Arnam, J., Melenhorst, J. J., Mohan, D., DiNofia, A. M., Luo, M., Cherian, S., Fromm, J. R., Wertheim, G., Thomas-Tikhonenko, A., Paessler, M., June, C. H., Luning Prak, E. T., Bhoj, V. G., Grupp, S. A., Maude, S. L. and Rheingold, S. R. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. *Blood Adv*. 2019. 3(22):3539-3549. (nieadekwatny cel badania)
159. Pillai, V., Muralidharan, K., Rosenthal, J., Wertheim, G., Paessler, M., Maude, S., Grupp, S. and Rheingold, S. Prior CD19-targeted therapy is associated with increased non-response and relapse after car T cell therapy. *Pediatric Blood and Cancer*. 2018. 65(S54). (nieadekwatny cel badania)
160. Pulsipher, M., Han, X., Quigley, M., Kari, G., Rives, S., Laetsch, T., Myers, G., Hiramatsu, H., Yanik, G., Qayed, M., Driscoll, T., Boyer, M., Stefanski, H., Büchner, J., Baruchel, A., Bader, P., Yi, L., Kalfoglou, C., Robins, H., Yusko, E., Gorgun, G., Bleickardt, E. and Wong, S. Potential utility of MRD to identify relapse in pall patients treated with tisagenlecleucel. *Pediatric Blood and Cancer*. 2019. 66(S1). (nieadekwatny cel badania)
161. Rives, S., Boyer, M. W., Baruchel, A., Buechner, J., Hiramatsu, H., Martin, P. L., Mechinaud, F., Myers, G. D., Nemecek, E., Pulsipher, M. A., Verneris, M. R., Mody, R., Elderjou, L. K., Lalazar, Y., Yi, L. and Grupp, S. A. Outcomes of young adult (≥18-25 years) and pediatric (<18 years) patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia following treatment with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *HemaSphere*. 2018. 2(721). (nieadekwatny cel badania)
162. Ruark, J., Mullane, E., Cleary, N., Cordeiro, A., Bezerra, E. D., Wu, V., Voutsinas, J., Shaw, B. E., Flynn, K. E., Lee, S. J., Turtle, C. J., Maloney, D. G., Fann, J. R. and Bar, M. Patient-Reported Neuropsychiatric Outcomes of Long-Term Survivors after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. 26(1):34-43. (mieszana populacja)
163. Schwartz, J. D. Tisagenlecleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019. 380(16):1585-1586. (nieadekwatny typ publikacji)
164. Singh, H. and Arora, H. Car-t gene therapy induced cytokine release syndrome and its association with the risk of mortality: A us FDA adverse event reporting system (FAERS) database analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2019. 27(1):S260-S261. (nieadekwatna populacja)
165. Thudium Mueller, K., Grupp, S. A., Maude, S. L., Levine, J. E., Pulsipher, M. A., Boyer, M. W., August, K. J., Myers, G. D., Awasthi, R., Waldron, E. R., Pacaud, L. B., Taran, T., Cota, M., Tam, C. S., Jäger, U., Foley, S. R., Borchmann, P., Schuster, S. J., Waller, E. K. and Laetsch, T. W. Immunogenicity of tisagenlecleucel in relapsed/ refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-all) and diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) patients. *HemaSphere*. 2018. 2(S22). (nieadekwatny cel badania)
166. Yang, F., Yang, X., Bao, X., Kang, L., Zhou, L., Wu, X., Tang, X., Fu, Z., Ma, X., Sun, A., Zhang, J., Qiu, H. and Wu, D. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cells induce durable remission in relapsed Philadelphia chromosome-positive ALL with T315I mutation. *Leuk Lymphoma*. 2020. 61(2):429-436. (nieadekwatna populacja)

Blinatumomab

Lista zaczerpnięta z analiz przygotowanych na potrzeby wniosku refundacyjnego dla Blincyto®

167. Bertaina A., Filippini P., Bertaina V et al., Immune cell phenotype and function after treatment with blinatumomab for childhood relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL)., *Blood* (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013 (n. punkty końcowe)
168. Bondarenko S.N., Maschan A.A., Parovichnikova E.N., Shelekhova T.V., et al. The efficacy and toxicity of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Russian multicenter experience. *Blood* (2017) 130 Supplement 1. Date of Publication: 1 Dec 2017 (n. populacja)
169. Handgretinger R., Gore L., Zugmaier G., Locatelli F., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) following blinatumomab-induced remission in pediatric patients with relapsed/refractory (R/R) b-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): Preliminary results from a phase I/II study., *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2015) 21:2 SUPPL. 1 (S186-S187). Date of Publication: February 2015 (wyniki cząstkowe dla badania MT 103-205)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

170. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G., Zwaan C.M., Bhojwani D., Initial results from a phase 2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, . Blood (2014) 124:21. Date of Publication: 6 Dec 2014 (wyniki cząstkowe dla badania MT 103-205)
 171. Gore L., Zugmaier G., Handgretinger R., Locatelli F., et al., Cytological and molecular remissions with blinatumomab treatment in second or later bone marrow relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) Journal of Clinical Oncology (2013) 31:15 SUPPL. 1. (n. punkty końcowe)
 172. Locatelli F., Gore L., Zugmaier G., Handgretinger R., Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (BCP-ALL): A phase I/II study, Bone Marrow Transplantation (2014) 49 SUPPL. 1 (S361-S362). (wyniki cząstkowe dla badania MT 103-205)
 173. Schlegel P., Lang P., Zugmaier G., Ebinger M., Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab, Haematologica (2014) 99:7 (1212-1219). (n. populacja)
 174. Von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., et al., Phase 1/2 study in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) receiving blinatumomab treatment, Blood (2014) 124:21. Date of Publication: 6 Dec 2014 (wyniki cząstkowe dla badania MT 103-205)
 175. Von Stackelberg A., Zugmaier G., Handgretinger R., Locatelli F., A phase 1/2 study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic Leukemia, Blood (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013 (wyniki cząstkowe dla badania MT 103-205)
 176. Von Stackelberg A., Zugmaier G., Handgretinger R., Locatelli F., Cytological and molecular remissions with blinatumomab treatment in second or later bone marrow relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), Pediatric Blood and Cancer (2013) 60 SUPPL. 3 (29). (wyniki cząstkowe dla badania MT 103-205)
 177. Whitlock J., Von Stackelberg A., Handgretinger R., Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): A phase 1/2 study, Pediatric Blood and Cancer (2014) 61 SUPPL. 2 (S138). (wyniki cząstkowe dla badania MT 103-205)
 178. Zeng Y., Katsanis E. Potential niche indications for blinatumomab as a bridge to hematopoietic cell transplantation Bone Marrow Transplantation (2017) 52:12 (1671-1673). (n. populacja)
- Aktualizacja przeglądu dla blinatumomabu
179. Horibe K., Morris J., Tuglus C., Zhu M., Goto H., Ogawa C A phase 1b study of blinatumomab in Japanese children with relapsed/refractory (r/r) B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Pediatric Blood and Cancer (2018) 65 Supplement 2 (S121). (nieadekwatna populacja, <10 pts)
 180. Ali, S., Moreau, A., Melchiorri, D., Camarero, J., Josephson, F., Olimpier, O., Bergh, J., Karres, D., Tzoganis, K., Gisselbrecht, C. and Pignatti, F. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia: The First Bispecific T-Cell Engager Antibody to Be Approved by the EMA for Minimal Residual Disease. Oncologist. 2019. (przegląd niesystematyczny)
 181. Barsan, V., Ramakrishna, S. and Davis, K. L. Immunotherapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Oncol Rep. 2020. 22(2):11. (przegląd niesystematyczny)
 182. Berger, M., Pessolano, R., Carraro, F., Saglio, F., Vassallo, E. E. and Fagioli, F. Outcome of Relapsed Pediatric Patients After Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study From a Single Institution. J Pediatr Hematol Oncol. 2019. 41(8):e506-e509. (nieadekwatna populacja)
 183. Brown, P., Zugmaier, G., Gore, L., Tuglus, C. A. and von Stackelberg, A. Day 15 bone marrow minimal residual disease predicts response to blinatumomab in relapsed/refractory paediatric B-ALL. Br J Haematol. 2020. 188(4):e36-e39. (opracowanie wtórne)
 184. Hodby, K. A. and Marks, D. I. Recent Advances in the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia. Curr Treat Options Oncol. 2020. 21(3):23. (przegląd niesystematyczny)
 185. Inaba, H. and Pui, C. H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer Metastasis Rev. 2019. 38(4):595-610. (przegląd niesystematyczny)
 186. Lehrnbecher, T., Schöning, S., Poyer, F., Georg, J., Becker, A., Gordon, K., Attarbaschi, A. and Groll, A. H. Incidence and outcome of invasive fungal diseases in children with hematological malignancies and/or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Results of a prospective multicenter study. Frontiers in Microbiology. 2019. 10(MAR). (nieadekwatna populacja)
 187. Pui, C. H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: How to Cure the Very High Risk? Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019. 19(S2-S5). (przegląd niesystematyczny)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

188. Stein, A., Franklin, J. L., Chia, V. M., Arrindell, D., Kormany, W., Wright, J., Parson, M., Amouzadeh, H. R., Choudhry, J. and Joseph, G. Benefit-Risk Assessment of Blinatumomab in the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Drug Saf.* 2019. 42(5):587-601. (przegląd niesystematyczny)
189. Topp, M. S., Zimmerman, Z., Cannell, P., Dombret, H., Maertens, J., Stein, A., Franklin, J., Tran, Q., Cong, Z. and Schuh, A. C. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. (nieadekwatna populacja)
190. Topp, M. S., Zimmerman, Z. F., Cannell, P., Dombret, H., Maertens, J., Stein, A. S., Franklin, J. L., Cong, Z., Zhang, X. and Schuh, A. Age subgroup analysis of health-related quality of life of blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in randomized, open-label, phase 3 study (TOWER). (nieadekwatna populacja)
191. Apostolova, A. A., Paina, O. V. and Bogoslavskaya, Y. V. Nursing care for patients who received monoclonal antibody therapy. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2019. 8(3):29-30. (nieadekwatny cel badania)
192. Brown, P. A., Ji, L., Xu, X., Devidas, M., Hogan, L., Borowitz, M. J., Raetz, E. A., Zugmaier, G., Sharon, E., Gore, L., Whitlock, J. A., Pulsipher, M. A., Hunger, S. P. and Loh, M. L. A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from children's oncology group study AALL1331. *Blood.* 2019. 134 (nieadekwatna populacja)
193. Campos-Cabrera, G., Vega-Tapia, N. B., Campos-Cabrera, V., Campos-Cabrera, S., Campos-Villagomez, J. L. and Mendez-Garcia, E. Blinatumomab and venetoclax for minimal residual disease relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019. 134 (nieadekwatny typ badania)
194. Camuset, M., Grain, A., Lorton, F., Minckes, O., Jourdain, A., Millot, F., Pellier, I., Gandemer, V. and Battisti, F. R. [Use of blinatumomab in children acute lymphoblastic leukemia in the Grand Ouest interregion: A chance for all]. *Bull Cancer.* 2019. 106(3):206-215. (nieadekwatny język publikacji)
195. Deak, D., Pop, C., Zimta, A. A., Jurj, A., Ghiur, A., Pasca, S., Teodorescu, P., Dascalescu, A., Antohe, I., Ionescu, B., Constantinescu, C., Onaciu, A., Munteanu, R., Berindan-Neagoe, I., Petrushev, B., Turcas, C., Iluta, S., Selicean, C., Zdrenghea, M., Tanase, A., Danaila, C., Colita, A., Colita, A., Dima, D., Coriu, D., Einsele, H. and Tomuleasa, C. Let's Talk About BiTEs and Other Drugs in the Real-Life Setting for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Immunol.* 2019. 10(2856). (nieadekwatna populacja)
196. Elitzur, S., Arad-Cohen, N., Barzilai-Birenboim, S., Ben-Harush, M., Bielorai, B., Elhasid, R., Feuerstein, T., Gilad, G., Gural, A., Kharit, M., Litichever, N., Nirel, R., Weinreb, S., Wolach, O., Toren, A., Izraeli, S. and Jacoby, E. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2019. 66(10):e27898. (nieadekwatna populacja)
197. Keating, A. K., Gossai, N., Phillips, C. L., Maloney, K., Campbell, K., Doan, A., Bhojwani, D., Burke, M. J. and Verneris, M. R. Reducing minimal residual disease with blinatumomab prior to HCT for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2019. 3(13):1926-1929. (nieadekwatna populacja)
198. Keating, A. K., Gossai, N., Phillips, C. L., Maloney, K., Campbell, K., Doan, A., Bhojwani, D., Burke, M. J. and Verneris, M. R. Blinatumomab reduces minimal residual disease prior to allogeneic stem cell transplant for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood and Cancer.* 2019. 66(S297-S298). (nieadekwatna populacja)
199. Locatelli, F., Whitlock, J. A., Peters, C., Chen-Santel, C., Chia, V., Dennis, R. M., Heym, K. M., Katz, A. J., Kelsh, M. A., Sposto, R., Tu, H., Tuglus, C. A., Verma, A., Vinti, L., Wilkes, J. J., Zubarovskaja, N., Zugmaier, G., von Stackelberg, A. and Sun, W. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2020. (nieadekwatny typ publikacji)
200. Markova, I. V., Zubarovskaya, L. S., Paina, O. V., Bondarenko, S. N., Kozhokar, P. V., Frolova, A. S., Rakhmanova, Z. Z., Galas, M. A., Ekushov, K. A., Babenko, E. V., Gindina, T. L., Barkhatov, I. M., Semenova, E. V., Moiseyev, I. S. and Afanasyev, B. V. Assessment of blinatumomab efficacy and safety in treatment of relapses and refractory forms of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatriya - Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2019. 98(4):158-164. (nieadekwatny język publikacji)
201. Mouttet, B., Vinti, L., Ancliff, P., Bodmer, N., Brethon, B., Cario, G., Chen-Santel, C., Elitzur, S., Hazar, V., Kunz, J., Moricke, A., Stein, J., Vora, A., Yaman, Y., Schrappe, M., Anak, S., Baruche, A., Locatelli, F., von Stackelberg, A., Stanulla, M. and Bourquin, J. P. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. *Haematologica.* 2019. 104(6):e244-e247. (nieadekwatna populacja)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

202. Stein, A. S., Schiller, G., Benjamin, R., Jia, C., Zhang, A., Zhu, M., Zimmerman, Z. and Topp, M. S. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol.* 2019. 98(1):159-167. (nieadekwatna populacja)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego: Kymriah® vs blinatumomab.....	11
Tabela 2. Zdarzenia niepożądane: Kymriah® vs blinatumomab.....	14
Tabela 3. Badania kliniczne vs efektywność praktyczna –wyniki leczenia tisagenlecleucelem	15
Tabela 4. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla Kymriah®	20
Tabela 5. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)	22
Tabela 6. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®.....	26
Tabela 7. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov spełniające kryteria włączenia do analizy – Kymriah®.....	27
Tabela 8. Zestawienie odnalezionych badań klinicznych - blinatumomab.....	29
Tabela 9. Tabelaryczne zestawienie metodyki i wyników przeglądu ujętego w <i>O'Brien 2020_MAIC</i> dla Kymriah®.....	36
Tabela 10. Badania kliniczne - Kymriah®.....	38
Tabela 11. Długość okresów obserwacji w badaniach dla Kymriah® i BLIN.....	41
Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS).....	45
Tabela 13. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	48
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, CRi, PR, NR)	49
Tabela 15. Długość remisji (DoR).....	54
Tabela 16. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)	55
Tabela 17. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)	58
Tabela 18. Liczby pacjentów wypełniających kwestionariusze PedsQL i EuroQol EQ-5D (<i>ELIANA - Laetsch 2019</i>).....	60
Tabela 19. Średnie normatywne, minimalne kliniczne istotne zmiany w liczbie punktów oraz raportowane zmiany liczby punktów wg kwestionariuszy PedsQL i EuroQol EQ-5D (<i>ELIANA - Laetsch 2019</i>)	61
Tabela 20. Zgony w badaniach <i>ELIANA</i> , <i>ENSIGN</i> i <i>Pedi CART19</i> (tisagenlecleucel) oraz <i>MT 103-205</i> i <i>RIALTO</i> (blinatumomab)	63
Tabela 21. Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucel w badaniu <i>ELIANA</i>.....	64
Tabela 22. Najczęściej raportowane niehematologiczne AEs w badaniu <i>ELIANA</i>	65
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia prawdopodobnie związane z tisagenlecleucelem, które wystąpiły, u co najmniej 5% pacjentów w badaniu <i>ELIANA</i>	66
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu występujące w ciągu 8 tygodni po infuzji, bez względu na związek z tisagenlecleucelem w badaniu <i>ELIANA</i> *.....	67
Tabela 25. Poważne zdarzenia niepożądane bez związku z tisagenlecleucelem w badaniu <i>ELIANA</i> *	67
Tabela 26. Neurologiczne zdarzenia niepożądane a wystąpienie CRS w badaniu <i>ELIANA</i>	69
Tabela 27. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane po infuzji tisagenlecleucelu w badaniu <i>Pedi CART19</i> (GVD)	71
Tabela 28. Najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane po infuzji tisagenlecleucelu w badaniu <i>Pedi CART19</i> (GVD).....	71
Tabela 29. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniu <i>ENSIGN</i>	72
Tabela 30. Zdarzenia niepożądane: BLIN (<i>MT 103-205</i> , <i>RIALTO</i>).....	74
Tabela 31. Poszczególne zdarzenia niepożądane: BLIN (<i>MT 103-205</i> , <i>RIALTO</i>).....	75
Tabela 32. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia: BLIN (<i>MT 103-205</i> , <i>RIALTO</i>).....	79
Tabela 33. Utrata pacjentów z badania (<i>ELIANA – Maude 2018</i>, <i>ENSIGN - GVD</i>: Kymriah®, <i>Pedi-CART19 – GVD</i>; <i>MT 103-205</i>, <i>RIALTO</i> - blinatumomab).....	81
Tabela 34. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (<i>Dourthe 2019</i>).....	83

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

Tabela 35. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (<i>Dourthe 2019b</i>).....	84
Tabela 36. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (<i>Grupp 2019, Pasquini 2019</i>).....	85
Tabela 37. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (<i>Bader 2019</i>).....	87
Tabela 38. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii tisagenlecleucelem (<i>Bader 2020</i>).....	87
Tabela 39. Wyniki: skuteczność terapii tisagenlecleucelem (<i>Leahy 2019</i>).....	88
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [51]	91
Tabela 41. Algorytm postępowania w zespole uwalniania cytokin	95
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania Kymriah® (aktualne na dzień 30.03.2020r.).....	99
Tabela 43. Zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Kymriah®	100
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	120
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	121
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	121
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: <i>www.clinicaltrials.gov</i> oraz <i>www.clinicaltrialregister.eu</i> - Kymriah®	122
Tabela 48. Strategia wyszukiwania na stronach czasopism: <i>Blood</i> oraz <i>ASH</i>	123
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej <i>Pubmed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Library</i>	123
Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: <i>www.clinicaltrials.gov</i> oraz <i>www.clinicaltrialregister.eu</i> - blinatumomab	123
Tabela 51. Charakterystyka badań włączonych – <i>B2202, B2101J, B2205J</i>	127
Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>badanie MT 103-205 [von Stackelberg 2016, Gore 2018]</i>)	154
Tabela 53. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>RIALTO: Locatelli 2018, Locatelli 2019</i>).....	159
Tabela 54. Charakterystyka badania <i>Bader 2019 i Bader 2020</i>	165
Tabela 55. Charakterystyka badania <i>Dourthe 2019 i Dourthe 2019b</i>	166
Tabela 56. Charakterystyka badania <i>Grupp 2019_CIBMTR/Pasquini 2019</i>	168
Tabela 57. Charakterystyka badania <i>Leahy 2019_abstrakt</i>	171
Tabela 58. Prawdopodobieństwo OS w 24 miesiącu – metaanaliza badań dla Kymriah® (<i>ELIANA, Pedi-CART19</i>): populacja pacjentów poddanych infuzji	177
Tabela 59. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – metaanaliza badań dla Kymriah® (<i>ELIANA, Pedi-CART19</i>): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	177
Tabela 60. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) – metaanaliza badań dla Kymriah® (<i>ELIANA, ENSIGN</i>): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	178
Tabela 61. Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) – metaanaliza badań dla Kymriah® (<i>ELIANA, Pedi-CART19</i>): populacja pacjentów poddanych infuzji	179
Tabela 62. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [11].....	181
Tabela 63. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	184
Tabela 64. Ocena badań jednoramiennych w skali NICE.....	185
Tabela 65. Ocena badań jednoramiennych w skali NICE– tisagenlecleucel: <i>ELIANA, ENSIGN i Pedi CART19</i>	185
Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>MT 103-205</i>	186
Tabela 67. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>RIALTO</i>	186

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wyniki analizy MAIC dla OS – Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, B2101J) vs blinatumomab (MT 103-205: von Stackeleberg 2016).....	9
Wykres 2. Porównanie wyników spoolowanych danych dla Kymriah® vs blinatumomab (MT 103-205) dla punktu końcowego prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	47
Wykres 3. Porównanie wyników dla Kymriah® vs blinatumomab dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie ogółem 53	
Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)	124
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – wersja zaczerpnięta z analiz przygotowanych na potrzeby wniosku refundacyjnego dla Blincyto	125
Wykres 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – aktualizacja przeglądu dla blinatumomabu	126
Wykres 7. Prawdopodobieństwo (P) przeżycia całkowitego (OS) w 24 miesiącu - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji	173
Wykres 8. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w 6 miesiącu - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji	173
Wykres 9. Prawdopodobieństwo EFS w 12 miesiącu - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	174
Wykres 10. Prawdopodobieństwo EFS w 24 miesiącu - metaanaliza proporcji z badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	174
Wykres 11. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	175
Wykres 12. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	175
Wykres 13. Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	176
Wykres 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 24 miesiącu - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	177
Wykres 15. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji	178
Wykres 16. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, ENSIGN): populacja pacjentów poddanych infuzji	178
Wykres 17. Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełnym powrotem morfologii krwi do stanu prawidłowego (CRi) - metaanaliza proporcji badań dla Kymriah® (ELIANA, Pedi-CART19): populacja pacjentów poddanych infuzji.....	179

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu - analiza efektywności klinicznej

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zmiana liczby punktów wg kwestionariuszy PEDsQL i EQ-5D VAS względem wartości wyjściowych - ELIANA.

62