

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza efektywności klinicznej
dla produktu leczniczego **Blinicyto[®]**
(blinatumomab) w leczeniu dzieci
i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką
limfoblastyczną (ALL) z komórek
prekursorowych linii B bez chromosomu
Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19,
oporną na leczenie albo nawrotową po
wcześniejszym zastosowaniu co najmniej
dwóch schematów leczenia lub nawrotową
po wcześniejszym przeszczepieniu
allogenicznych krwiotwórczych komórek
macierzystych

Kraków, styczeń 2019



SPIS TREŚCI

Spis treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	9
1. Metodyka	13
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	13
1.2. Pytanie kliniczne.....	14
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	15
1.4. Metody identyfikacji badań.....	15
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	17
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	18
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	19
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	21
1.6. Ocena jakości danych	21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	22
1.7. Analiza ilościowa	22
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	22
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	22
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	23
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	23
1.8. Metaanaliza statystyczna	23
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	23
1.8.2. Analiza heterogeniczności	24
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	24
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3. Wyniki wyszukiwania publikacji	27
4. Analiza efektywności klinicznej blinatumomabu	29
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	29
4.2. Skuteczność kliniczna	30
4.2.1. Przeżycie całkowite (OS).....	30
4.2.2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS).....	32
4.2.3. Remisja choroby	33
4.2.4. Odpowiedź molekularna MRD.....	35
4.2.5. Przeszczepienie allo-HSCT.....	36
4.3. Bezpieczeństwo.....	37
4.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	38
4.3.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem.....	39
4.3.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.....	45

5.	Analiza efektywności klinicznej schematu Ida-FLA	47
5.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	47
5.2.	Skuteczność kliniczna	47
5.2.1.	Przeżycie całkowite (OS)	48
5.2.2.	Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS).....	49
5.2.3.	Remisja choroby	49
5.2.4.	Odpowiedź molekularna MRD.....	50
5.2.5.	Przeszczepienie szpiku kostnego.....	50
5.3.	Bezpieczeństwo.....	50
6.	Porównanie efektywności klinicznej blinatumomabu względem schematu Ida-FLA.....	54
6.1.	Skuteczność kliniczna BLIN vs Ida-FLA.....	54
6.2.	Bezpieczeństwo leczenia BLIN vs Ida-FLA.....	55
7.	Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu.....	57
7.1.	Podsumowanie dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu	60
8.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	61
8.1.	Cel.....	61
8.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	61
8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Blincyto®	62
8.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji przedstawionych na stronach FDA, MHRA, EMA, UMC i URPL	68
8.5.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych zebranych w ramach spontanicznych zgłoszeń	69
8.6.	Ocena bezpieczeństwa w oparciu o dane zawarte w Okresowym Raporcie o Bezpieczeństwie Leku – PSUR	70
9.	Wnioski.....	71
10.	Ograniczenia	74
11.	Dyskusja.....	75
11.1.	Wyszukiwanie.....	75
11.2.	Wybór komparatora.....	75
11.3.	Wiarygodność zewnętrzna	76
11.4.	Wiarygodność wewnętrzna.....	76
11.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	77
12.	Załączniki	78
12.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla blinatumomabu	78
12.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla Ida-FLA	79
12.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	81
12.4.	Charakterystyka kohorty 11 pacjentów włączonych do oceny efektywności klinicznej Ida-FLA	83
12.5.	Całkowita remisja – analiza w podgrupach	85
12.6.	Charakterystyka badań klinicznych– blinatumomab.....	87
12.7.	Charakterystyka badań klinicznych – Ida-FLA	96
12.8.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej.....	105

12.9. Ocena heterogeniczności badań dla blinatumomabu.....	108
12.10. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego	113
12.11. Graficzne wykresy metaanaliz (ang. <i>forest plot</i>)	115
12.12. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	132
12.13. Formularze ekstrakcji danych.....	133
12.13.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	133
12.13.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	133
12.13.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	134
12.13.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	134
12.13.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	135
12.13.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	135
13. Piśmiennictwo	136
14. Spis tabel	141
15. Spis wykresów	143

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.	ul. Domaniewska 50 02-672 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	styczeń 2019 r	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AMSTAR	Narzędzie umożliwiające ocenę jakości przeglądów systematycznych (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
allo-HSCT	Przeszczepienie komórek krwiotórczych typu allogenicznego
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCP-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. <i>B cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i>)
BCR-ABL	Gen fuzyjny odpowiadający za produkcję nieprawidłowego białka (tzw. kinazy tyrozynowej BCR-ABL)
bd	Brak danych
BLIN	Blinatumomab (Blincyto®)
CD19	Antygen obecny na powierzchni komórek białaczkowych CD19 i zdrowych limfocytów linii B
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Całkowita remisja choroby (ang. <i>complete response</i>)
EBM	<i>Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. Evidence Based Medicine)</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie koloni granulocytów (ang. <i>granulocyte colony stimulating factor</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

Ida-FLA	Schemat leczenia składający się z następujących leków: idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina
IS	Istotny statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>)
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
µg	Mikrogram
MRD	Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>Brytyjska Agencja HTA (National Institute for Health and Care Excellence)</i>
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił oceniany punkt końcowy u jednego z nich (ang. <i>number needed to treat</i>)
noR	Brak odpowiedzi na leczenie (ang. <i>no response</i>)
NOS	<i>Narzędzie umożliwiające ocenę badań jakości obserwacyjnych (ang. Newcastle-Ottawa Scale)</i>
NS	Nieistotne statystycznie
Odpowiedź MRD	Odpowiedź molekularna MRD (ang. <i>MRD response</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
Ph (-)	<i>Ujemny status chromosomu Philadelphia</i>
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>)
PL	Program Lekowy dla Blincyto®
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RFS	Przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. <i>relapse free survival</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Blincyto® (substancja czynna: blinatumomab) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych. Populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Blincyto® w proponowanym Programie Lekowym dla Blincyto® (dzieci).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Biotechnologia sp. z o. o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Blincyto®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Agregację wyników przeprowadzono przy użyciu arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013. Estymacje prawdopodobieństwa przeżycia (w postaci krzywych przeżycia) przeprowadzono zgodnie z metodą Kaplana Meiera. W przypadku porównywania dwóch krzywych przeżycia otrzymanych z estymatora Kaplana-Meiera użyto testu logarytmicznego rang (ang. *log-rank test*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Przeszukiwano również strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.12.2018 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia, co najmniej w zakresie zdefiniowanej populacji i interwencji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym Blincyto® z wybranym komparatorem tj. Ida-FLA we wnioskowanej populacji dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych. Odnaleziono łącznie trzy prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej *MT103-205* (von *Stackelberg 2016*, *Gore 2018*), *RIALTO* (*Locatelli 2018a*) oraz *Horai* (*Horibe 2018a*) prezentujące wyniki efektywności klinicznej blinatumomabu w populacji dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych. Przy czym wyniki badania *Horai*, prezentują wyniki efektywności klinicznej BLIN w populacji rasy żółtej, odmiany azjatyckiej.

Przeprowadzono ilościową agregację danych z badań dla blinatumomabu. Zasadność agregacji wyników badań MT 103-205 oraz RIALTO wynikała przede wszystkim z konieczności uogólnienia wyników możliwych do uzyskania w tej szczególnej, bo heterogennej klinicznie grupie chorych (łączącej w sobie populację o lepszych i gorszych rokowaniach). Szczegółowe uzasadnienie takiego postępowania znajduje się w rozdziale 4.1.

W procesie oddzielnego wyszukiwania badań dla komparatora nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Ida-FLA we wnioskowanej populacji. Odnaleziono łącznie trzy publikacje będące opisami serii przypadków o charakterze retrospektywnym (Bengoa 2017, Tavil 2010, Yalman 2000), w których przedstawiono wyniki leczenia Ida-FLA w szerszej niż zdefiniowana kryteriami zapisów programu lekowego dla Blincyto® populacji dzieci i młodzieży z ostrą białaczką (ang. *acute leukemia*), uwzględniając zarówno wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, jak również ostrej białaczki szpikowej. Po przeanalizowaniu charakterystyk wyjściowych chorych (dane dostępne były z poziomu pacjenta) opisanych w niniejszych publikacjach, zidentyfikowano łącznie 11 pacjentów, których charakterystyki wyjściowe były zbieżne z zapisami PL dla Blincyto®. Uznano, zatem, że wobec braku innych bardziej wiarygodnych danych, analiza efektywności klinicznej dla Ida-FLA oparta zostanie na grupie 11 pacjentów.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: blinatumomab (BLIN)

Przeprowadzona agregacja danych z badań MT 103-205 oraz RIALTO dla blinatumomabu wskazuje, że leczenie blinatumomabem pozwala na uzyskanie mediany przeżycia całkowitego wynoszącej [REDAKTOWANE]. Oszacowany w badaniu MT 103-205 na podstawie krzywych przeżycia wskaźnik dwuletniego przeżycia całkowitego wyniósł 25%. Analizując dane w podgrupach warto podkreślić, iż mediana ta jest istotnie dłuższa w grupie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź molekularną MRD i wynosi [REDAKTOWANE]. Wydłużenie przeżycia całkowitego wynika z faktu, iż podanie blinatumomabu pozwala na uzyskanie wysokich wskaźników całkowitej remisji. Wskaźnik ten oszacowany w wyniku agregacji danych z badań MT 103-205 oraz RIALTO po dwóch cyklach terapii wynosi [REDAKTOWANE]. Uzyskany wynik jest istotny klinicznie. Osiągnięcie całkowitej remisji stanowi cel pośredni terapii, gdyż umożliwia pacjentom zakwalifikowanie się do przeszczepienia allo-HSCT, dzięki któremu możliwe jest istotne wydłużenie przeżycia oraz wyleczenie chorego. Podobnie, leczenie blinatumomabem pozwoliło na osiągnięcie wysokiego odsetka odpowiedzi molekularnej MRD, który wśród chorych z remisją całkowitą wynosił [REDAKTOWANE]. Dzięki połączeniu wysokich wskaźników obu tych dwóch odpowiedzi, większość obserwowanych remisji miała charakter długotrwały, co znalazło swoje odzwierciedlenie w długiej medianie czasu wolnego od wznowy choroby (RFS) wynoszącej dla całej kohorty chorych leczonych blinatumomabem [REDAKTOWANE]. Wpływ odpowiedzi molekularnej jest tutaj szczególnie istotny. Oszacowana przez autorów badania MT 103-205 mediana czasu wolnego od wznowy choroby, w grupie chorych, z odpowiedzią molekularną MRD wynosiła 7,3 miesiąca, podczas gdy w grupie pacjentów, u których takiej odpowiedzi nie uzyskano jedynie 1,9 miesiąca. Odsetek chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT ogółem wyniósł w obu badaniach [REDAKTOWANE]. Mediana czasu do przeprowadzenia allo-HSCT w badaniu MT 103-205 była krótka i wynosiła 1,84 miesiąca, co pozwala sądzić, iż chorzy byli w dobrym stanie ogólnym, pozwalającym na wykonanie zabiegu. Odsetek chorych, u których przeprowadzono procedurę przeszczepienia allo-HSCT w grupie chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję wyniósł 46% (95% CI 36: 57). Przeżycie całkowite w okresie 100 dni po allo-HSCT wynosiło 75%.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa blinatumomabu wskazała, iż leczenie Blincyto® jest ogólnie dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa raportowany dla populacji dorosłych, nie odbiega znacząco od tego dotyczącego dzieci i młodzieży. Łącznie u 75% chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały u [REDAKTOWANE]. W próbie klinicznej MT 103-205 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od związku przyczynowego z zastosowanym leczeniem były: gorączka, która wystąpiła u 80% pacjentów oraz anemia, nudności oraz ból głowy, których doświadczyło odpowiednio 41%, 33% oraz 30% chorych. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Jedynym zareportowanym przez autorów próby klinicznej MT 103-205 zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem (TEAE) były zdarzenia o charakterze neurologicznym, których doświadczyło 13% uczestniczących w badaniu. [REDAKTOWANE]

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: Ida-FLA

W ramach danych dostępnych dla komparatora nie przeprowadzono oceny występowania całkowitej remisji jak również odpowiedzi molekularnej MRD. Odsetek chorych, u których uzyskano całkowitą remisję choroby z całkowitą/częściową normalizacją parametrów krwi po podaniu II cykli leczenia Ida-FLA wynosi [REDACTED]. W ramach analizy wznowy choroby, autorzy podali jedynie, iż przyczyną trzech zgonów była wznowa choroby. Procedurę przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego przeprowadzono u [REDACTED] u których wcześniej uzyskano całkowitą remisję choroby z jednoczesną normalizacją parametrów krwi. Analizując odległe wyniki leczenia wśród pacjentów po przeszczepie, zauważamy, iż pierwszy pacjent zmarł w okresie 11 miesięcy po przeszczepieniu z powodu komplikacji, drugi w 48 miesiącu po transplantacji w wyniku wznowy choroby. Przeżycie w tej grupie chorych wahało się od [REDACTED]. Przyczyną większości raportowanych zgonów były komplikacje po chemioterapii, w szczególności infekcja. Oszacowana mediana przeżycia całkowitego w tej grupie chorych jest bardzo krótka i wynosi [REDACTED].

Ocena bezpieczeństwa terapii Ida-FLA możliwa była jedynie dla populacji szerszej tj. chorych z ostrą białaczką (ang. *acute leukemia*). Najczęściej występowały zmiany w obrazie krwi (w tym neutropenia, gorączka neutropeniczna wymagająca leczenia), nudności i/lub wymioty, infekcje i gorączka. Wszystkie te zdarzenia niepożądane są charakterystyczne dla zastosowanego leczenia cytostatycznego.

Wyniki dla porównania BLIN vs Ida-FLA

W wyniku przeprowadzonego porównania mającego charakter poglądowy można uznać, że leczenie blinatumomabem związane jest z istotną poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z schematem Ida-FLA. Mediana przeżycia całkowitego oszacowana w grupie blinatumomabu wynosi [REDACTED] gdy analogiczna mediana w grupie chorych poddanych leczeniu Ida-FLA wynosi [REDACTED]. Obliczony przez autorów analizy parametr HR wynosi [REDACTED] co oznacza, że podanie blinatumomabu redukuje prawdopodobieństwa zgonu [REDACTED] w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie Ida-FLA. Uzyskany wynik jest istotny zarówno statystycznie jak również klinicznie na korzyść blinatumomabu.

Odmienne sposoby definiowania remisji choroby (w tym CR oraz PR) w badaniach dla interwencji i komparatora, istotne rozbieżności w definiowaniu CR pomiędzy badaniami dla komparatora (*Bengoa 2017, Tavil 2010, Yalman 2000*) skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia jakiegokolwiek porównania w tym zakresie.

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT w badaniach dla blinatumomabu był niemal dwukrotnie wyższy i [REDACTED] podczas gdy w ramieniu komparatora przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego wykonano [REDACTED] chorych.

Analiza porównawcza przeżycia bez wznowy choroby (RFS) oraz odpowiedzi molekularnej MRD nie mogła zostać przeprowadzona ze względu na brak komplementarnych danych po stronie komparatora.

Ze względu na brak danych w ramieniu komparatora dotyczących toksyczności terapii Ida-FLA w populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną odstąpiono od przeprowadzenia porównania w tym zakresie. Co więcej, wstępna analiza zbieżności ocenianych punktów końcowych w badaniach dla blinatumomabu oraz pracach dla Ida-FLA wskazała, że niewiele jest zbieżnych punktów końcowych (gorączka neutropeniczna, infekcje, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz podwyższony poziom aktywności AspAT/AlAT) przedstawionych w badaniach.

Dodatkowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa blinatumomabu

W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w niniejszej analizie przedstawiono dodatkowo wyniki czterech prac: *Derache 2016, Illarionova 2017, Olaya-Vargas 2018, Queudeville 2018* dostępnych jedynie w formie streszczenia konferencyjnego, opisujących krótko wybrane parametry dotyczące efektywności leczenia blinatumomabem. Do badań kwalifikowano dzieci i młodzież z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek limfocytów linii pre-B (*BCP- ALL*) oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu ≥ 2 schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT. W ramach terapii podawano blinatumomab w dawce identycznej lub zbliżonej do dawki rejestracyjnej leku. W większości zidentyfikowanych prac oceniano

całkowitą remisję, odpowiedź molekularną MRD oraz przeszczepienie allo-HSCT. W ramach oceny bezpieczeństwa raportowano występowanie zdarzeń o charakterze neurologicznym, zespołu uwalniania cytokin oraz infekcje. Wyniki uzyskane podczas leczenia nie odbiegały znacząco od tych obserwowanych w badaniach MT 103-205 oraz RIALTO, wskazując na wysokie odsetki całkowitej remisji wynoszące 40%, dla większości przypadków umożliwiające przeprowadzenie procedury przeszczepienia allo-HSCT. W ramach oceny bezpieczeństwa częstość występowania zespołu uwalniania cytokin nie przekraczała 30% (w publikacji *Queudeville 2018* 50%), zdarzenia o charakterze neurologicznym nie wystąpiły częściej niż u 30% badanych (raportowane w pracy *Queudeville 2018*).

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Blincyto® jest lekiem dobrze tolerowanym o znanym profilu bezpieczeństwa. Dane z badań/opracowań post-marketingowych oraz Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Leku wskazują, iż nie odnotowano innych niż dotychczas obserwowane działań niepożądanych u pacjentów stosujących blinatumomab.

Wnioski

Dzieci i młodzież z populacji docelowej znajdują się w bardzo trudnej sytuacji, gdyż rokowania w tej grupie chorych są złe, a prowadzona u nich aktualnie chemioterapia jest mało skuteczna. Celem postępowania w tej szczególnej populacji chorych jest osiągnięcie całkowitej remisji, która pozwala na uzyskanie kontroli nad chorobą i umożliwia przeprowadzenie allo-HSCT – obecnie jedynej opcji pozwalającej na wyleczenie. Niezbędne jest, zatem wprowadzenie dostępnych dla pacjentów nowych opcji terapeutycznych pozwalających na osiągnięcie wyższych odsetków trwałej remisji i przeżycia wolnego od choroby niż przy udziale standardowego postępowania, aby ostatecznie uzyskać wyleczenie. Odpowiedzią na tą niezaspokojoną potrzebę medyczną jest produkt leczniczy Blincyto® zawierający blinatumomab – innowacyjne bispecyficzne przeciwciało uczestniczące w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytom T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące jak i będące w stanie spoczynku. Produkt leczniczy Blincyto® został uznany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków za terapię przełomową w tej grupie chorych. Wytyczne NCCN rekomendują leczenie blinatumomabem jako leczenie nadrzędne, wypierając dotychczas stosowane w tej populacji leczenie oparte głównie na tradycyjnej chemioterapii. Przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki efektywności blinatumomabu wskazują na jego bardzo wysoką skuteczność w indukcji remisji w tym remisji molekularnej MRD (zapewniającej głęboką odpowiedź), która pozwala na uzyskanie kontroli nad chorobą i umożliwia przeszczepienie allo-HSCT. Leczenie blinatumomabem pozwala uzyskać bardzo wysokie (istotne kliniczne) wskaźniki przeszczepialności. Uzyskanie tak wysokich odsetków możliwe jest nie tylko z uwagi na wysoką skuteczność samego leczenia, lecz również ze względu na fakt, iż blinatumomab w przeciwieństwie do tradycyjnej chemioterapii nie prowadzi do wystąpienia znaczącej mielosupresji, która niejednokrotnie uniemożliwia lub utrudnia/ odsuwa w czasie procedurę przeszczepienia. Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto® zaspokoi występującą obecnie w tej populacji niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dając chorym dzieciom możliwość całkowitego wyleczenia.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych 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, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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 - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;

- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- 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:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- 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.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Blincyto® (substancja czynna: blinatumomab, BLIN) względem wybranego komparatora stanowiącego schemat Ida-FLA, stosowanego u dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych limfocytów linii B bez chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Biotechnologia sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla blinatumomabu (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dzieci i młodzież od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B (BCP) bez chromosomu <i>Philadelphia</i> i lub mutacji BCR-ABL*, z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Blinatumomab (BLIN) dawkowanie, sposób podania zgodnie z CHPL dla Blincyto [®] ***	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Schemat Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina);*** Brak komparatora; 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS); <ul style="list-style-type: none"> Remisja choroby (w tym CR, PR); Odpowiedź molekularna MRD; Przeszczepienie komórek krwiotwórczych; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AE prowadzące do zgonu; Przerwanie udziału w badaniu/ leczeniu; <ul style="list-style-type: none"> Ciężkie oraz poważne działania niepożądane; Poszczególne zdarzenia niepożądane 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT); Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT); Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Publikacja w języku polskim lub angielskim; Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji oraz w formie streszczenia/ posteru konferencyjnego 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*) dla ramienia blinatumomabu dopuszczono możliwość włączenia badań klinicznych, w przypadku, gdy zdecydowana większość chorych pozbawiona była genu BCR-ABL i lub chromosomu Ph, w przypadku badań dla komparatora, dopuszczono możliwość złagodzenia kryteriów włączenia w zakresie statusu chromosomu *Philadelphia*, jedynie w przypadku, gdy nie raportowano tych informacji mając na uwadze dane epidemiologiczne wskazujące, że częstość występowania genu BCR-ABL1 w populacji BCP-ALL dotyczy jedynie 2-4% [6] przypadków; **) w programie lekowym założono podanie maksymalnie dwóch cykli terapii blinatumomabem w celu indukcji remisji; ***) ze względu na fakt,

że Ida-FLA nie jest schematem powszechnie stosowanym w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci nie dookreślono dawkowania, sposobu i częstotliwości podawania jak również ilości cykli leczenia tym schematem, ponadto, w przypadku brak badań oceniających efektywność Ida-FLA dopuszczono możliwość włączenia badań dla schematu pokrewnego tj. Ida-FLAG, uzasadnienie takiego postępowania przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego

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

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

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dzieci i młodzież od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B (BCP) bez chromosomu <i>Philadelphia*</i> , z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Schemat Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina oraz cytarabina);**	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Jakikolwiek komparator/ Brak komparatora;	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS); <ul style="list-style-type: none"> • Remisja choroby (w tym CR, PR); • Odpowiedź molekularna MRD; • Przeszczepienie komórek szpiku kostnego; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AE prowadzące do zgonu; • Przerwanie udziału w badaniu/ leczeniu; <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie oraz poważne działania niepożądane; • Poszczególne zdarzenia niepożądane 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Typ badań	• Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej***	Nie dotyczy
Status publikacji	• Publikacja w języku polskim lub angielskim, • Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji oraz w formie streszczenia/ posteru konferencyjnego	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*) w przypadku braku danych dotyczących efektywności klinicznej dla wybranego komparatora w populacji 100% zgodnej z populacją określoną zapisami kryteriów włączenia Programu Lekowego dla Blincyto® dopuszczono możliwość złagodzenia kryteriów włączenia jedynie

w zakresie statusu chromosomu *Philadelphia* (przy wyraźnym braku takich informacji), mając na uwadze fakt, że częstość występowania genu BCR-ABL1 w populacji BCP-ALL dotyczy jedynie 2-4% [6] przypadków; **) ze względu na fakt, że Ida-FLA nie jest schematem powszechnie stosowanym w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci nie dookreślono dawkowania, sposobu i częstotliwości podawania jak również ilości cykli leczenia tym schematem, ponadto w przypadku braku identyfikacji badań, dotyczących oceny efektywności schematu Ida-FLA dopuszczono możliwość włączenia prac opisujących efektywność kliniczną schematu zbliżonego – Ida-FLAG; *** w przypadku braku tego typu badań dopuszczono możliwość sięgnięcia po dane o niższej wiarygodności (serie przypadków, analizy retrospektywne)

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej blinatumomabu niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych (Rozdział 7 oraz 8), z zastosowaniem następujących kryteriów włączenia/wykluczenia.

- **Przegląd badań wtórnych** (Rozdział 2) opublikowane w postaci pełnotekstowej przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji.
- **Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu** (Rozdział 7) w oparciu o badania/publikacje przedstawiające wyniki efektywności klinicznej blinatumomabu (bez względu na dawkowanie) w populacji co najmniej 10 dzieci i młodzieży w R/R pre B-ALL, oceniających istotne klinicznie punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu.
- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne);
 - publikacje przedstawiające podsumowanie zgłoszonych spontanicznie zdarzeń niepożądanych dla blinatumomabu (w tym przypadku dopuszczono możliwość prezentacji wyników dla populacji szerszej np. również dla dorosłych z ALL);
 - podsumowania z Okresowych Raportów o Bezpieczeństwie tzw. PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych PSUR sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku m.in. celem pozyskania danych z Okresowych Raportów o Bezpieczeństwie tzw. PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*).

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych [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 produkt leczniczy Blincyto® (blinatumomab).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*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*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Rozdziale 12.1 oraz 12.2. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 05.12.2018.

Selekcja

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.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDACTED] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej ([REDACTED]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*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;
- serwisy internetowe:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*);
 - ESMO (*European Society of Medical Oncology*);
 - ASH (*American Society of Hematology*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);

- FDA (Food and Drug Administration);
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

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

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 12.1 oraz 12.2. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 05.12.2018.

Selekcja

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 [REDACTED] którzy 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 włączonych do badania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim lub 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 [7].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (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* odnaleziono 56 badań trwających, spośród których 7 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*.

W wyniku przeszukiwania rejestru *clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono łącznie 28 badań, z czego trzy badania będące odpowiednio próbami klinicznymi *MT103-205*, *RIALTO* oraz *Horai* spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

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

Tabela 3. Zestawienie odnalezionych badań klinicznych

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
Badanie RIALTO <i>NCT02187354</i> oraz <i>EudraCT 2014-001700-21</i>	<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>	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 allogenicznych komórek krwiotwórczych (bd)	BLIN dawkowanie 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dzień}$ max. liczba cykli 5	Badanie kliniczne typu <i>expanded access</i>	Badanie trwające- brak wyników na stronie
Badanie MT 103-205 <i>NCT01471782</i> oraz <i>EudraCT 2010-024264-18</i>	<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>	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 (N = 93)	BLIN, dawkowanie 5-30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dzień}$ max. liczba cykli 5	Badanie kliniczne II fazy	Badanie ukończone: maj 2016 r. Wyniki dostępne pod poniższymi linkami* oraz **
Badanie Horai <i>NCT02412306</i> oraz <i>EudraCT2017-003778-15</i>	<i>A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study)</i>	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	BLIN, dawkowanie 5- 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dzień}$ max. liczba cykli 5	Badanie kliniczne Ib/II fazy	Badanie trwające- brak wyników

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
		allogenicznych krwiotwórczych (bd)			

*<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>

1.5. 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.

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

1.6. Ocena jakości danych

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

Jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono przy zastosowaniu skali do oceny serii przypadków opracowanej przez *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) [14]. 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.

1.6.2. 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).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. 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, 10, 11, 12]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4, 10]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [13].

1.7.2. 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.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.7.4. 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).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

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.

1.8.2. 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 I^2 [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.

1.8.3. 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 (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 Der Simoniana-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.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [15]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *NICE* (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 05.12.2018 roku.

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, których celem była ocena efektywności klinicznej blinatumomabu we wnioskowanym wskazaniu.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z/bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną blinatumomabu względem Ida-FLA w analizowanej populacji. Przeprowadzono zatem dodatkowe wyszukiwanie celem identyfikacji badań oceniających efektywność kliniczną schematu IDA-FLA w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT). W przypadku braku identyfikacji badań dla ww populacji kryteria włączenia modyfikowano w sposób pozwalający na identyfikację badań dla populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji objętej programem lekowym dla Blincyto®.

Wyniki wyszukiwania dla blinatumomabu

Odnaleziono łącznie trzy prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych:

- *MT 103-205 (von Stackelberg 2017, Gore 2018)* [16, 17];
- *RIALTO (Locatelli 2018)* [18,19,20];
- *Horai study* ([21]).

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 2018a)* jest badaniem typu *expanded access study*, przeprowadzonym w celu zweryfikowania wyników badania *MT 103-205*.

Badanie *Horai (Horibe 2018)* jest badaniem fazy Ib/II, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu w populacji pacjentów rasy azjatyckiej (odmiany żółtej).

Wyniki wyszukiwania dla komparatora

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej schematu Ida-FLA we wnioskowanej populacji. Odnaleziono łącznie trzy publikacje o charakterze retrospektywnym, będące opisami serii przypadków:

- *Bengoa 2017* [22];
- *Tavil 2010* [23];
- *Yalman 2000* [24].

w których przedstawiono wyniki leczenia Ida-FLA w szerszej niż zdefiniowana kryteriami zapisów programu lekowego dla Blincyto® populacji dzieci i młodzieży z ostrą białaczką (ang. *acute leukemia*), uwzględniając zarówno wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jak również ostrej białaczki szpikowej. Po przeanalizowaniu charakterystyk wyjściowych chorych (dane dostępne były z poziomu pacjenta) opisanych w niniejszych publikacjach, zidentyfikowano łącznie 11 pacjentów, których charakterystyki wyjściowe były zbieżne z zapisami PL dla Blincyto®.

Biorąc pod uwagę dostępność danych niniejsza analiza składać się będzie z:

- Analizy efektywności blinatumomabu w oparciu o wyniki badań *MT 103-205*, *RIALTO* oraz *Horai*;
- Analizy efektywności schematu Ida-FLA, przeprowadzonej w oparciu o zagregowane wyniki dla kohorty 11 pacjentów;
- Porównawczej analizy efektywności klinicznej Blincyto® vs Ida-FLA.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BLINATUMOMABU

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono łącznie trzy, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych: *MT 103-205*, *RIALTO* oraz *Horai*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.2. Skuteczność kliniczna

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

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS);
- Remisja choroby (w tym całkowita oraz częściowa remisja choroby);
- Odpowiedź molekularna MRD;
- Przeszczepienie allo-HSCT.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *MT 103-205* była remisja choroby oceniana po dwóch cyklach leczenia blinatumomabem. Natomiast w badaniu *RIALTO* pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył oceny szeroko zdefiniowanego bezpieczeństwa terapii Blincyto®. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych, w rozdziale 12.6.

W obu badaniach włączonych do analizy *MT 103-205* ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej wyniki dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję blinatumomabu.

Graficzna prezentacja (ang. *forest plot*) wyników przeprowadzonej agregacji wyników dla zbieżnych punktów końcowych znajduje się danych znajdują się w rozdziale 12.11.

4.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy badań przedstawili wyniki dotyczące przeżycia całkowitego dla populacji ogółem oraz w podgrupie chorych, uwzględniając wystąpienie odpowiedzi MRD. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS): BLIN (*MT 103-205*, *RIALTO*)

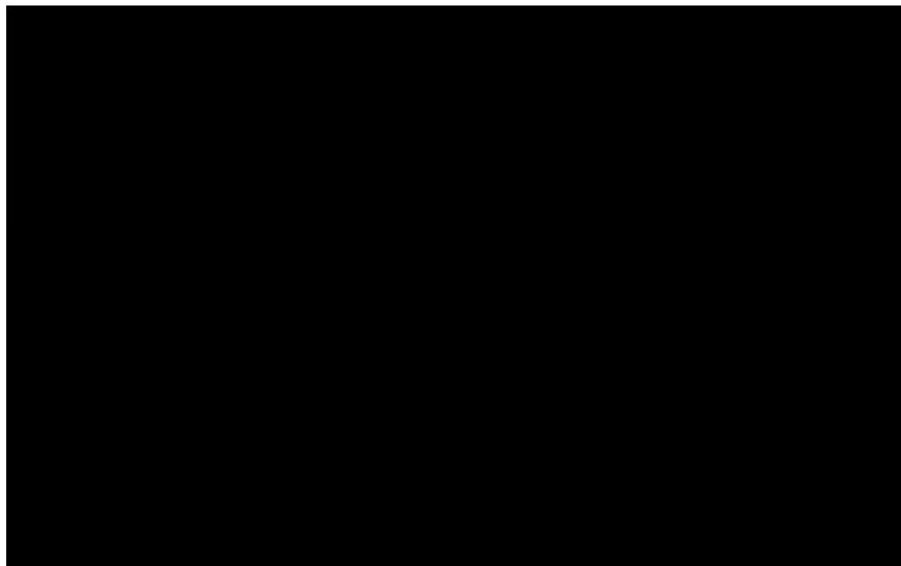
Badanie	Interwencjal	N	Liczba zdarzeń	Okres obserwacji*	Mediana (95% CI)*	Mediana (95% CI)*
Ogółem						

Badanie	Interwencjal	N	Liczba zdarzeń	Okres obserwacji*	Mediana (95% CI)*	Mediana (95% CI)*
<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	48	23,8 (bd)	7,5 (4,0; 11,8)	
Pacjenci z odpowiedzią MRD						
<i>MT 103-205</i>	BLIN	14	Bd	24 (bd)	14,6 (4,9; NE)	
Pacjenci bez odpowiedzi MRD						
<i>MT 103-205</i>	BLIN	12	Bd	24 (bd)	5,7 (3,7; NE)	

*w miesiącach; ** NE: nie osiągnięto; ^ oszacowano na podstawie danych dla wszystkich pacjentów leczonych BLIN (N=168), korzystając z danych z poziomu pacjenta zaczerpniętych z dostępnych w badaniach krzywych przeżycia

W badaniu *MT 103-205* w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano wystąpienie 48 zgonów (68,6%). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 7,5 miesiąca (95% CI: 4,0; 11,8). Wskaźnik 2 letniego przeżycia całkowitego u wszystkich chorych wynosił 25%. 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 miesiące (95% CI: 4,2; 17,3), w porównaniu do mediany przeżycia całkowitego wśród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi MRD wynoszącej 5,7 miesiące (95% CI: 3,7; NE).

[Redacted text block]



Rysunek 1 Krzywa przeżycia całkowitego (OS): MT 103-205, RIALTO oraz MT 103-205+RIALTO

4.2.2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS)

Autorzy badań przedstawili wyniki dotyczące przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) dla populacji ogółem oraz w podgrupie chorych, uwzględniając wystąpienie odpowiedzi MRD. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS): BLIN (MT 103-205, RIALTO)

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń ^{&}	Okres obserwacji*	Mediana (95% CI)*	Mediana (95% CI)*
Pacjenci z CR w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia						
MT 103-205	BLIN	27	22	23,1	4,4 (2,3; 7,6)	
Pacjenci z odpowiedzią MRD						
MT 103-205	BLIN	14	bd	24	7,3 (2,7; 16,4)	-
Pacjenci bez odpowiedzi MRD						
MT 103-205	BLIN	12	bd	24	1,9 (0,8; 6,0)	-

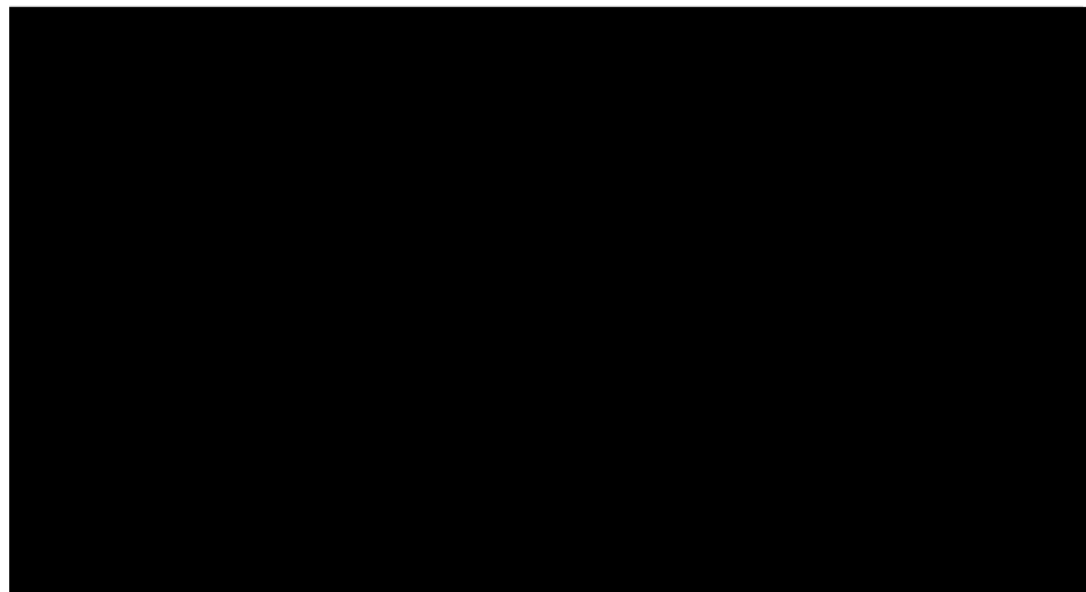
*w miesiącach; ** NE: nie osiągnięto; ^dla pacjentów, którzy otrzymali rekomendowaną dawkę BLIN i osiągnęli CR; & w definiowaniu RFS brano pod uwagę wznowy oraz zgony (19+5); ^ oszacowano na podstawie danych dla wszystkich pacjentów leczonych BLIN (N=168), korzystając z danych z poziomu pacjenta zaczerpniętych z dostępnych w badaniach krzywych przeżycia

W próbie klinicznej **MT 103-205** łącznie w okresie obserwacji wynoszącym niespełna 24 miesiące wznowę odnotowano u 27 pacjentów uczestniczących w badaniu. Oszacowana przez autorów badania mediana czasu przeżycia wolnego od wznowy dla 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 42%.

Analizując dane w podgrupach, wykazano, że mediana przeżycia wolnego od wznowy była znacznie dłuższa w przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź MRD i wynosiła 7,3 miesiące (95% CI: 2,7; 16,4), podczas gdy analogiczna mediana dla populacji z brakiem odpowiedzi MRD wynosiła 1,9 miesiące (95% CI: 0,8; 6,0).



Oszacowana w wyniku połączenia danych z poziomu pacjentów uczestniczących w obu badaniach (N = 168) mediana przeżycia wolnego od wznowy (RFS) wynosi [redacted]



Rysunek 2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS): *MT 103-205*, *RIALTO* oraz *MT 103-205+RIALTO*

4.2.3. Remisja choroby

W badaniu *MT 103-205*, *RIALTO* oraz *Horai* analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których po dwóch cyklach leczenia blinatumomabem uzyskano remisję choroby. W ramach analizowanego punktu końcowego oceniano zarówno całkowitą remisję jak również całkowitą remisję z jednoczesną całkowitą/częściową normalizacją parametrów krwi obwodowej. Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku leczenia pomostowego, normalizacja parametrów krwi nie ma żadnego znaczenia klinicznego (nie jest brana pod uwagę), gdyż nie wpływa ona na kwalifikację chorego do allo-HSCT [5], dlatego też istotnym punktem końcowym jest wskaźnik całkowitej remisji

choroby. Uzyskane wskaźniki całkowitej remisji w podgrupach chorych wyodrębnionych względem wybranych wyjściowych cech klinicznych populacji przedstawiono w Rozdziale 0.

Szczegółowe dane dla populacji ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Remisja choroby: BLIN (MT 103-205, RIALTO, Horai)

Badanie	I	N	n (%) [95% CI]	Wynik metaanalizy badań MT 103-205 i RIALTO % (95% CI)	Heterogeniczność
Całkowita remisja					
MT 103-205	BLIN	70	27 (39) [27-51]		
Horai	BLIN	9	5 (55,6)	-	-
CR z całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej*					
MT 103-205	BLIN	70	12 (17) [9-28]		
Horai	BLIN	9	4 (49)	-	-
CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej**					
MT 103-205	BLIN	70	11 (16) [8-26]		
CR z poziomem normalizacji parametrów morfologicznych krwi obwodowej niespełniających kryteriów całkowitej oraz częściowej normalizacji					
MT 103-205	BLIN	70	4 (6) [2-14]	-	-
Częściowa remisja					
MT 103-205	BLIN	70	4 (6)		
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego					
MT 103-205	BLIN	70	2 (3)		
Progresja choroby					

Badanie	I	N	n (%) [95% CI]	Wynik metaanalizy badań	
				MT 103-205 i RIALTO % (95% CI)	Heterogeniczność
MT 103-205	BLIN	70	10 (14)		
Choroba stabilna					

Uwaga: w badaniu MT 103-205 oraz RIALTO u odpowiednio 6 pacjentów (9%) oraz 17 pacjentów (17%) nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na leczenie lub była ona niemożliwa do przeprowadzenia; ponadto w badaniu MT 103-205 21 pacjentów (30%) nie odpowiedziało na leczenie; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; * szpik M1 (<5% blastów w szpiku kostnym), płytki krwi > 100 x 10⁹/L oraz ANC > 1 x 10⁹/L; ** szpik M1 (<5% blastów w szpiku kostnym), płytki krwi > 50 lecz ≤ 100 x 10⁹/L oraz ANC > 0,5 lecz ≤ 1 x 10⁹/L;

W badaniu MT 103-205 27 pacjentów (39%) uzyskało całkowitą remisję w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia. U 12 pacjentów (17%) odnotowano wystąpienie remisji całkowitej z normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, natomiast 11 pacjentów (16%) uzyskało remisję całkowitą bez normalizacji parametrów morfologicznych krwi obwodowej. Wystąpienie częściowej remisji odnotowano u 4 pacjentów (6%), hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego u 2 pacjentów (3%), natomiast progresja choroby wystąpiła u 10 pacjentów (14%).

W badaniu Horai, całkowitą remisję określoną, jako szpik M1 uzyskano u 5 (55,6%) pacjentów, całkowitą remisję z jednoczesną normalizacją parametrów morfologicznych krwi uzyskano u 4/5 (49%) chorych.

Przeprowadzona agregacja wyników z badań MT 103-205, RIALTO w zakresie częstości występowania: całkowitej remisji, całkowitej remisji z normalizacją parametrów morfologicznych krwi, remisji całkowitej z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, częściowej remisji wykazała, że ważne odsetki poszczególnych remisji wynosiły odpowiednio

4.2.4. Odpowiedź molekularna MRD

W badaniu MT 103-205 wystąpienie odpowiedzi molekularnej MRD oceniano u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia. Odpowiedź molekularna definiowano, gdy ilość wykrywalnych komórek blastycznych oceniana za pomocą cytometrii przepływowej nie przekraczała poziomu 10⁻⁴. Całkowita odpowiedź MRD definiowana była jako brak wykrywalnych komórek blastycznych.

Podobnie w próbie klinicznej RIALTO wystąpienie odpowiedzi molekularnej MRD oceniano u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR) w czasie dwóch pierwszych cykli leczenia. Odpowiedź molekularna definiowano, gdy ilość wykrywalnych komórek blastycznych oceniana za pomocą metody PCR (ang. Polymerase Chain Reaction) nie przekraczała poziomu 10⁻⁴.

W badaniu Horai nie podano definicji dla analizowanego punktu końcowego.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Odpowiedź molekularna MRD (*MT 103-205*, *RIALTO*, *Horai*)

Badanie	I	N	n (%) [95% CI]	Wynik metaanalizy <i>MT 103-205</i> i <i>RIALTO</i> % (95% CI)	Heterogeniczność
Odpowiedź molekularna MRD ogółem					
<i>MT 103-205</i>	BLIN	27	14 (52) [32-71]		
<i>Horai</i>	BLIN	5	1 (20)	-	-
Odpowiedź molekularna MRD, wśród chorych z CR oraz całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej					
<i>MT 103-205</i>	BLIN	12	7 (58)	-	-
Odpowiedź molekularna MRD, wśród chorych z CR oraz częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej					
<i>MT 103-205</i>	BLIN	11	5 (46)	-	-

W badaniu *MT 103-205* u 14 pacjentów (52%) zareportowano wystąpienie odpowiedzi molekularnej MRD z czego 13 pacjentów (48%) uzyskało odpowiedź MRD do 15 dnia pierwszego cyklu leczenia. U tych pacjentów odpowiedź MRD była jednocześnie całkowitą odpowiedzią MRD. Odsetek pacjentów, z CR oraz całkowitą normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, u których wystąpiła MRD wynosił 58%. Natomiast odsetek pacjentów, z CR z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej, u których wystąpiła MRD wynosił 46%.

Autorzy próby klinicznej *RIALTO*, zaobserwowali, że odpowiedź molekularna wystąpiła u [REDACTED] podczas gdy w badaniu *Horai* odsetek ten wynosił 20%.

Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych z badań *MT 103-205*, *RIALTO* obliczono, że odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź molekularna MRD wyniósł [REDACTED]

4.2.5. Przeszczepienie allo-HSCT

W badaniach *MT103-205* oraz *RIALTO* jako punkt końcowy analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których przeprowadzono allogeniczny HSCT w ogólnej populacji pacjentów ogółem, jak również w populacji pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję po leczeniu blinatumomabem. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) (MT 103-205, RIALTO)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO % (95% CI)	Heterogeniczność
Ogółem					
MT 103-205	BLIN	70	24 (34)		
Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby					
MT 103-205	BLIN	27	13 (48)		

W obu włączonych badaniach **MT103-205** oraz **RIALTO** odsetek chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był identyczny i wynosił [redacted]. Podobnie w obu włączonych pracach odsetek chorych, u z indukowaną blinatumomabem remisją choroby, których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT był zbliżony i wynosił [redacted].

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.

4.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania blinatumomabu w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych analizowano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) w każdym stopniu nasilenia, zdarzenia niepożądane ogółem ≥ 3 i ≥ 4 stopnia nasilenia, śmiertelne zdarzenia niepożądane, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego zaprzestania leczenia, zarówno związane z zastosowanym leczeniem (TRAE, ang. *drug/treatment-related*, jak i zaistniałe w okresie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane w każdym stopniu nasilenia, zarówno związane z zastosowanym leczeniem, jak i zaistniałe w okresie leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, zarówno związane z zastosowanym leczeniem, jak i zaistniałe w okresie leczenia.

W obu badaniach włączonych do analizy ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek infuzję ocenianego leku.

W badaniu **MT 103-205** bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu oceniano przez okres trwania badania oraz do 30 dni po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia lub przed przeprowadzeniem allo-HSCT lub rozpoczęciem

chemioterapii. W pracy *RIALTO* bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu oceniano przez cały okres trwania badania oraz do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Blinatumomab posiada bardzo krótki okres półtrwania wynoszący ok 2 h, dlatego też w przypadku wystąpienia groźnych AE o niskim stopniu nasilenia (no. zdarzenia neurologiczne) możliwe jest szybkie przerwanie leczenia, co zapobiega dalszemu jego nasilaniu.

Graficzna prezentacja (ang. *forest plot*) wyników przeprowadzonej agregacji wyników dla zbieżnych punktów końcowych znajduje się danych znajdujących się w rozdziale 12.11.

4.3.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

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 9. Bezpieczeństwo: BLIN (MT 103-205, *RIALTO*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i <i>RIALTO</i> (95% CI)	Heterogeniczność
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE)						
					-	-
					-	-
					-	-
					-	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia					-	-
AEs prowadzące do całkowitego zaprzestania leczenia	MT 103-205	BLIN	70	2 (3)*		
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE)						
Ogółem	MT 103-205	BLIN	70	70 (100)		
Ogółem ≥ 3 stopnia	MT 103-205	BLIN	70	61 (87)		
Ogółem ≥ 4 stopnia					-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane					-	-

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
AE prowadzące do zgonu	MT 103-205	BLIN	70	6 (7)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	MT 103-205	BLIN	70	10 (14)		
AEs prowadzące do zaprzestania leczenia	MT 103-205	BLIN	70	4 (6)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Śmiertelne zdarzenia niepożądane odnotowano u 6 pacjentów (7%) w próbie MT103-205 oraz u [REDACTED]. Autorzy badania MT 103-205 wśród przyczyn wystąpienia śmiertelnych zdarzeń niepożądanych 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).

4.3.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem

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 zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów. W pracy Horai nie podano tych informacji. Dokładne dane umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Poszczególne zdarzenia niepożądane: BLIN (MT 103-205, RIALTO)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE)						

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
Zdarzenia neurologiczne	MT 103-205	BLIN	70	9 (13)	-	-
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE)						
Gorączka	MT 103-205	BLIN	70	56 (80)		
Reakcja w miejscu infuzji					-	-
Infekcje					-	-
Zdarzenia neurologiczne					-	-
Zdarzenia neurologiczne/ psychiatryczne	MT 103-205	BLIN	70	17 (24)	-	-
Anemia	MT 103-205	BLIN	70	29 (41)		
Cytopenia						
Nudności	MT 103-205	BLIN	70	23 (33)		
Ból głowy	MT 103-205	BLIN	70	21 (30)		
Nadciśnienie tętnicze						
Wymioty	MT 103-205	BLIN	70	17 (24)		
Hipokaliemia	MT 103-205	BLIN	70	15 (21)		
Trombocytopenia	MT 103-205	BLIN	70	15 (21)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
Ból pleców	MT 103-205	BLIN	70	14 (20)		
Kaszel	MT 103-205	BLIN	70	14 (20)		
Gorączka neutropeniczna	MT 103-205	BLIN	70	14 (20)		
	Horai	BLIN	9	4 (44,4)		
Ból brzucha	MT 103-205	BLIN	70	13 (19)		
Wzrost aminotransferazy alaninowej	MT 103-205	BLIN	70	13 (19)		
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych						
Wzrost masy ciała	MT 103-205	BLIN	70	12 (17)		
Neutropenia	MT 103-205	BLIN	70	12 (17)		
Zespół uwalniania cytokin	MT 103-205	BLIN	70	8 (11)		
Wzrost aminotransferazy asparaginianowej	MT 103-205	BLIN	70	10 (14)		
Niedociśnienie	MT 103-205	BLIN	70	10 (14)		
Krwawienie z nosa	MT 103-205	BLIN	70	10 (14)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
Spadek liczby płytek krwi	MT 103-205	BLIN	70	10 (14)		
Hipofosfatemia	MT 103-205	BLIN	70	10 (14)		
Biegunka	MT 103-205	BLIN	70	9 (13)		
Leukopenia	MT 103-205	BLIN	70	9 (13)		
Spadek liczby neutrofilii	MT 103-205	BLIN	70	9 (13)		
Dodatni bilans płynów						
Ból w kończynie	MT 103-205	BLIN	70	8 (11)		
Spadek liczby białych krwinek	MT 103-205	BLIN	70	8 (11)		
Hipokalcemia	MT 103-205	BLIN	70	8 (11)		
Wysypka						
Ból kości	MT 103-205	BLIN	70	7 (10)		
Zwiększona ilość dehydrogenazy mleczanowej we krwi	MT 103-205	BLIN	70	7 (10)		
Katar	MT 103-205	BLIN	70	7 (10)		
Ból	MT 103-205	BLIN	70	6 (9)		
Wzrost D-dimerów	MT 103-205	BLIN	70	6 (9)		
Zaparcia	MT 103-205	BLIN	70	6 (9)		
Hiperglikemia	MT 103-205	BLIN	70	6 (9)		
Hipomagnezemia	MT 103-205	BLIN	70	6 (9)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
Zmniejszenie poziomu immunoglobulin					-	-
Zmęczenie	MT 103-205	BLIN	70	5 (7)	-	-
Hiponatremia	MT 103-205	BLIN	70	5 (7)	-	-
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	MT 103-205	BLIN	98	4* (4)	-	-

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
Zespół przesączania włośniczkowego	MT 103-205	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 [REDACTED]

W badaniu *Horai* u 5 (55,6%) leczonych odnotowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin w 1-2 stopniu nasilenia.

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, hipoestezja, oczopląs, omdlenie, stan splątania oraz zaburzenia psychiczne wystąpiły odpowiednio u 1 pacjenta (1%). Zdarzenia 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 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.

4.3.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia

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* oraz *Horai*. 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 11. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia: BLIN (*MT 103-205*, *RIALTO*, *Horai*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy	
					<i>MT 103-205</i> i <i>RIALTO</i> (95% CI)	Heterogeniczność
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE)						
Zdarzenia neurologiczne	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Zespół uwalniania cytokin	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Cytopenia	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Reakcja w miejscu infuzji	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Zespół lizy guza	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE)						
Anemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	25 (36)	-	-
Cytopenia	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Trombocytopenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	15 (21)	-	-
Gorączka neutropeniczna	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)	-	-
	<i>Horai</i>	BLIN	9	5 (55,6)	-	-
Hipokaliemia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)	-	-
Neutropenia	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	12 (17)	-	-
	<i>Horai</i>	BLIN	9	4 (44,4)	-	-
Infekcje	<i>RIALTO</i>	■	■	■	-	-
Wzrost aminotransferazy alaninowej	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	11 (16)	-	-
Spadek liczby płytek krwi	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)	-	-
	<i>Horai</i>	BLIN	9	4 (44,4)	-	-
Gorączka	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	10 (14)	-	-

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	Wynik metaanalizy MT 103-205 i RIALTO (95% CI)	Heterogeniczność
	<i>Horai</i>	BLIN	9	4 (44,4)		
Spadek liczby neutrofilii	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	9 (13)	-	-
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	██████	██████	██████	██████	-	-
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	██████	██████	██████	██████	-	-
Zespół uwalniania cytokin	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	4 (6)	██████	██████
Zdarzenia neurologiczne	<i>MT 103-205</i>	BLIN	70	3 (4)	██████	██████
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	██████	██████	██████	██████	-	-

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.

W badaniu *Horai*, u jednego chorego doszło do wystąpienia szoku krwotocznego, zakończonego zgonem. Zdarzenie to zostało uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IDA-FLA

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano prospektywnych badań prezentujących wyniki leczenia Ida-FLA wśród dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B (BCP) bez chromosomu *Philadelphia**, z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych. Schemat Ida-FLA stosowany jest powszechnie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*) oraz ostrej białaczki limfoblastycznej, jednakże w populacji dorosłych (jako Ida-FLAG).

Zidentyfikowano trzy publikacje (*Bengoa 2017, Tavit 2010 oraz Yalman 2000*), stanowiące retrospektywną serię przypadków (podtyp IVB), opisujące wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką (w tym białaczką szpikową oraz białaczką limfoblastyczną) schematem Ida-FLAG. Schemat Ida-FLAG różni się od schematu przyjętego jako komparator dla blinatumomabu w zakresie dodatkowego podania rekombinowanego czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Rekombinowane czynniki wzrostu są stosowane podczas chemioterapii cytostatykami w profilaktyce gorączki neutropenicznej, u chorych z grupy wysokiego ryzyka takiego powikłania oraz u chorych z grupy pośredniego ryzyka w przypadku dodatkowych czynników ryzyka oraz u niektórych chorych z bezobjawową neutropenią podczas leczenia o założeniu radykalnym, jeśli ograniczanie intensywności dawki może prowadzić do pogorszenia rokowania. Wobec powyższego można przyjąć, iż G-CSF nie ma właściwego działania przeciwbiałczkowego, a jedynie działanie profilaktyczne. Na tej podstawie można przyjąć założenie o porównywalnej skuteczności Ida-FLA i Ida-FLAG.

W ramach odnalezionych prac zidentyfikowano łącznie 11 pacjentów zbliżonych pod względem cech populacji do populacji wnioskowanej dla blinatumomabu. Jedyną różnicą dotyczyła braku informacji o obecności chromosomu *Philadelphia*, jednakże biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne, wskazujące, iż w populacji dzieci z pre-B-ALL częstość występowania chromosomu *Philadelphia* dotyczy od 2 do 4% chorych [6], uznano, iż istnieje jedynie niewielkie prawdopodobieństwo, iż owi chorzy posiadają ten chromosom. Szczegółową charakterystykę kohorty 11 pacjentów, których włączono do oceny skuteczności leczenia Ida-FLA przedstawiono w Rozdziale 12.4.

5.2. Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej Ida-FLA wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS);
- Remisja choroby (w tym całkowita oraz częściowa remisja choroby);
- Odpowiedź MRD;
- Przeszczepienie szpiku kostnego.

5.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

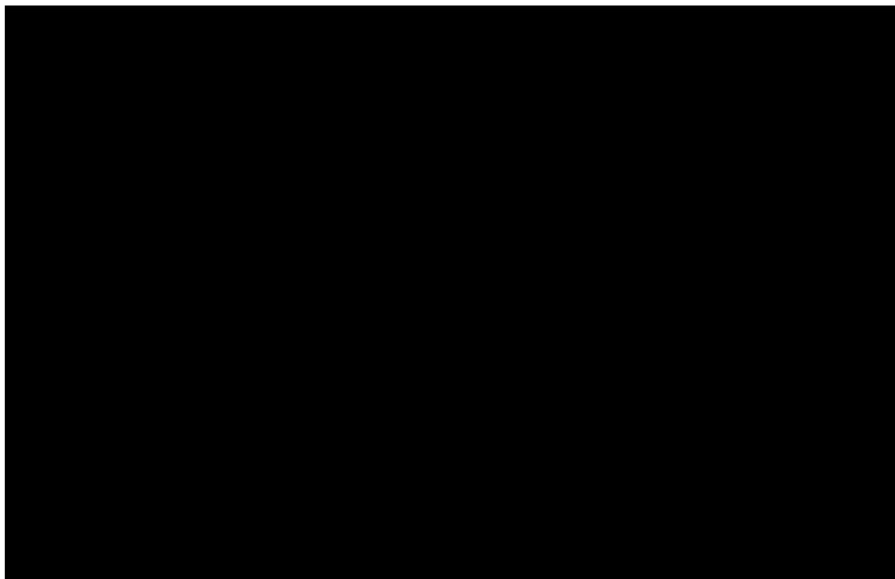
W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę 11 pacjentów spełniających kryteria włączenia, dla których podano dane dotyczące przeżywalności (z poziomu pacjenta), wraz z podaniem przyczyny zgonu. W oparciu o dostępne dane skonstruowano krzywą przeżycia całkowitego dla tej grupy chorych.

Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS): Ida-FLA (Bengoa 2017, Tavil 2010, Yalman 2000)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ID pacjenta	OS, m-ce	Przyczyna zgonu
Przeżycie całkowite (OS)	Bengoa 2017	Ida-FLAG/-	Pacjent 3	3 m-ce	Wznowa choroby/ Infekcja
		FLAG/Ida-FLAG	Pacjent 5	3 m-ce	Infekcja
	Tavil 2010	Ida-FLAG/-	Pacjent 5	3 m-ce	Infekcja
		Ida-FLAG/ Ida-FLAG	Pacjent 9	6 m-c	Infekcja
		Ida-FLAG/-	Pacjent 11	1 m-c	Infekcja
		Ida-FLAG/FLAG	Pacjent 13*	48 m-cy	Wznowa
		Ida-FLA/FLAG	Pacjent 14	3 m-ce	Infekcja
		Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 16	4 m-ce	Wznowa
		Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 21	3 m-ce	Infekcja
		Yalman 2000	Ida-FLA/	Pacjent 1	1 m-c
	Ida-FLA/Ida-FLAG		Pacjent 6*	11 m-cy	Powikłania (nie określono)

*u tych chorych przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych; (-) nie podano kolejnego cyklu Ida-FLA

Mediana przeżycia w tej grupie chorych wahała się od [REDAKTOWANE]. Przyczyną większość raportowanych zgonów były powikłania po chemioterapii w szczególności infekcja. Oszacowana w oparciu o dane z wykreślonej dla tej grupy chorych krzywej przeżycia całkowitego (Rysunek 3) mediana przeżycia całkowitego w tej grupie chorych wynosi [REDAKTOWANE].



5.2.2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące wznowy choroby.

Tabela 13. Wznowa choroby: Ida-FLA (*Bengoa 2017, Tavil 2010*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ID pacjenta	OS, m-ce	Przyczyna zgonu
Wznowa choroby	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLAG/-	Pacjent 3	3 m-ce	Wznowa choroby/ Infekcja
	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLAG/FLAG	Pacjent 13*	48 m-cy	Wznowa
		Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 16	4 m-ce	Wznowa

*u tych chorych przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych; (-) nie podano kolejnego cyklu Ida-FLA

Autorzy odnalezionych publikacji podali jedynie, iż przyczyną zgonu wśród [redacted] chorych była wznowa choroby.

5.2.3. Remisja choroby

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę 11 pacjentów spełniających kryteria włączenia, dla których podano dane dotyczące remisji choroby (z poziomu pacjenta). We włączonych pracach definicję dla poszczególnych rodzajów remisji były niespójne. W publikacji *Bengoa 2017* całkowitą remisję definiowano jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów: brak fizycznych objawów choroby, brak obecności pozaszpikowych ognisk choroby, brak blastów we krwi obwodowej, <5% blastów w szpiku kostnym, normalizacja hematopozy oraz brak blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym, w pracy *Tavil 2010* całkowitą remisję definiowano jako spełnienie poniższych kryteriów: <5% blastów w szpiku kostnym wraz z normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej (całkowita liczba neutrofilii >1,0 x 10⁹/L, liczba płytek krwi >50 x 10⁹/L). W pracy *Yalman 2000* kryteria uzyskania całkowitej remisji spełniali pacjenci, u których odsetek balastów w szpiku kostnym nie przekraczał 5% wraz z normalizacją hematopozy (liczba neutrofilii >1,0 x 10⁹/L, liczba płytek krwi >100 x 10⁹/L) (Rozdział 12.7).

Tabela 14. Remisja choroby: Ida-FLA (Bengoa 2017, Tavit 2010, Yalman 2000)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ID pacjenta	Po I cyklu leczenia Ida-FLA	Po II cyklu leczenia Ida-FLA
Remisja choroby**	Bengoa 2017	Ida-FLAG/-	Pacjent 3	Aplazja	Aplazja
		FLAG/Ida-FLAG	Pacjent 5	PR	Aplazja
	Tavit 2010	Ida-FLAG/-	Pacjent 5	NoR	-
		Ida-FLAG/ Ida-FLAG	Pacjent 9	PR	CR
		Ida-FLAG/-	Pacjent 11	NoR	-
		Ida-FLAG/FLAG	Pacjent 13*	CR	CR
		Ida-FLA/FLAG	Pacjent 14	NoR	NoR
		Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 16	CR	CR
		Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 21	NoR	NoR
		Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 21	NoR	NoR
Yalman 2000	Ida-FLA/-	Pacjent 1	Aplazja	Aplazja	
	Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 6*	CR	CR	

*u tych chorych przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych; (-) nie podano kolejnego cyklu Ida-FLA; NoR: brak odpowiedzi na leczenie; **definiowana z uwzględnieniem całkowitej/częściowej normalizacji parametrów morfologicznych krwi.

Łącznie, [REDAKTOWANE] leczenie Ida-FLA doprowadziło do wystąpienia **całkowitej remisji choroby**. W badaniu Tavit 2010 [REDAKTOWANE]

Częściową remisję choroby po podaniu I cyklu leczenia odnotowano u [REDAKTOWANE] pacjentów, u pierwszego podanie kolejnego cyklu leczenia doprowadziło do całkowitej remisji (Tavit 2010, pts 9), podczas gdy w przypadku drugiego chorego podanie dodatkowego cyklu Ida-FLA spowodowało aplazję szpiku kostnego (Bengoa 2017, pts 5). Brak odpowiedzi na leczenie obserwowano u [REDAKTOWANE] Aplazję (tj. nieodwracalne uszkodzenie) szpiku kostnego zareportowano u [REDAKTOWANE].

5.2.4. Odpowiedź molekularna MRD

Ze względu na fakt, że autorzy zidentyfikowanych publikacji nie podali informacji dotyczącej występowania odpowiedzi molekularnej MRD, dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby, ocena tego punktu końcowego była niemożliwa.

5.2.5. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego

Łącznie u [REDAKTOWANE] chorych przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego.

5.3. Bezpieczeństwo

W zidentyfikowanych pracach ocenę bezpieczeństwa stosowania Ida-FLA przeprowadzono zbiorczo dla chorych z ostrą białaczką (ang. *acute leukemia*). Ze względu na brak oddzielnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania Ida-FLA ograniczonych jedynie do populacji dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną

przedstawiono dane dla bardziej zróżnicowanej populacji, uwzględniającej również bezpieczeństwo dla kohorty chorych z ostrą białaczką szpikową.

W publikacji *Tavil 2010*, podano, że mediana okresu obserwacji wynosiła 6 (zakres 1-48) miesięcy, w pozostałych pracach nie podano informacji dotyczącej średniego czasu trwania terapii jak również okresu obserwacji.

Tabela 15. Bezpieczeństwo terapii: Ida-FLA (*Bengoa 2017, Tavil 2010, Yalman 2000*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Zmiany w obrazie krwi				
Poważna mielosupresja	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLA/FLA	18	18 (100)
Hepatotoksyczność terapii				
Łagodna hepatotoksyczność o charakterze przemijającym	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLA/FLA	18	7 (37)
	<i>Tavil 2010*</i>	Ida-FLA	25	5 (20)*
Hyperbilirubinemia	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	0 (0)
Kardiotoksyczność terapii				
Kardiotoksyczność ogółem	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	9 (36)
Ciężka kardiotoksyczność	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLA/FLA	18	0 (0)
	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	25	0 (0)
Infekcje				
Gorączka neutropeniczna	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLA/FLA	18	26 (87)**
	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	23 (92)
	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	25	6 (24)
Udokumentowane infekcje	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLA/FLA	18	2 (11)
	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	6 (24)
Inwazyjne infekcje grzybicze w obrębie płuc	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLA/FLA	18	2 (11)
Infekcje grzybicze	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	8 (32)
Posocznica	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	25	8 (32)
Zapalenie płuc	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	25	10 (40)

Zapalenie jelit	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	25	2 (8)
Zapalenie tkanki łącznej	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	25	1 (4)
Zapalenie zatok	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	25	2 (8)
Nefrotoksyczność				
Ciężka nefrotoksyczność	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	0 (0)
	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	17	0 (0)
Inne				
Nudności lub/i wymioty	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	Wystąpiły, w pełni dające się opanować przy zastosowaniu leków przeciwwymiotnych
	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	17	
Neurotoksyczność	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	17	0 (0)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	<i>Bengoa 2017</i>	Ida-FLA/FLA	18	U większości chorych
	<i>Tavil 2010</i>	Ida-FLA	25	23 (92)***
Poważne zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	<i>Yalman 2000</i>	Ida-FLA	17	9 (53)

* brak przypadków ciężkiej hepatotoksyczności; ** zdefiniowana jako przejściowe podwyższenie aktywności ASPAT/AlAT; *** w tym III-IV stopnia w przypadku 32% pacjentów.

W publikacji *Bengoa 2017*, podano, iż wszyscy chorzy doświadczyli poważnej mielosupresji, wymagającej podawania elementów morfotycznych krwi. Gorączka neutropeniczna wystąpiła po 26/30 (87%) podanych cykli leczenia. U większości chorych obserwowano wystąpienie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w III-IV stopniu nasilenia. U siedmiu 7/18 (37%) chorych doszło do wystąpienia łagodnej hepatotoksyczności o charakterze przemijającym. Nie odnotowano przypadków kardiotoxyczności w stopniu ciężkim. U 2/11 (11%) chorych wystąpiła potwierdzona badaniami na obecność patogenów infekcja (*Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae*). Ponadto, dwóch (11%) kolejnych chorych stwierdzono wystąpienie inwazyjnej infekcji grzybiczej w obrębie płuc

Autorzy pracy *Tavil 2010* podali, iż nie stwierdzono przypadków nefrotoksyczności oraz hepatotoksyczności w stopniu ciężkim. U 5/25 (20%) chorych odnotowano wystąpienie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych o charakterze przemijającym. U żadnego chorego nie wystąpiła hiperbilirubinemia. Przypadki kardiotoxyczności potwierdzone nieprawidłowym zapisem badania EKG zareportowano u 9/25 (36%) chorych. Przypadki zapalenie błony śluzowej jamy ustnej podobnie jak gorączki neutropenicznej dotyczyły większości dzieci (92%), z czego u 32% z nich wystąpiły w III-IV stopniu nasilenia. Infekcje (potwierdzone wynikami badań) odnotowano u 6/25 (24%) chorych, ponadto ośmiu chorych (32%) doświadczyło infekcji grzybiczej w obrębie płuc.

W publikacji *Yalman 2000*, podano, iż nie odnotowano przypadków ciężkiej neurotoksyczności, kardiotoxyczności oraz nefrotoksyczności. Infekcje pojawiały się po każdym cyklu leczenia. Najczęściej raportowano wystąpienie posocznicy (32%), zapalenia płuc (40%) oraz gorączki neutropenicznej (24%). Analizując wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (53%).

6. PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BLINATUMOMABU WZGLĘDEM SCHEMATU IDA-FLA

Celem niniejszego rozdziału jest przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej blinatumomabu względem schematu Ida-FLA we wnioskowanej populacji. Zgodnie z wytycznymi HTA każde porównanie pośrednie powinno być poprzedzone oceną homogenności badań dla interwencji ocenianej i komparatora, którą przedstawiono w formie załącznika w rozdziale 12.10. Przedstawiono jedynie te punkty końcowe, dla których dostępne były dane w obu porównywanych grupach.

6.1. Skuteczność kliniczna BLIN vs Ida-FLA

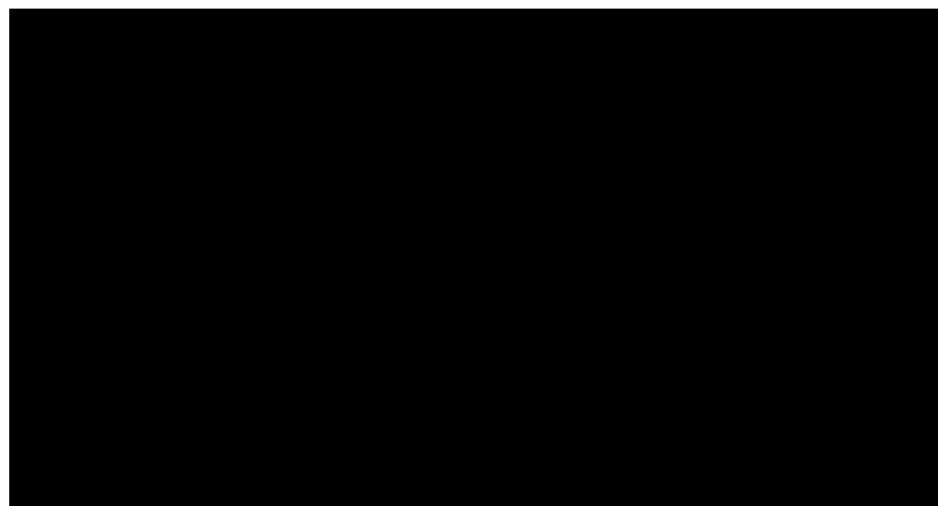
W tabelach poniżej zestawiono wyniki dla obu porównywanych interwencji.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna – przeżycie całkowite (OS): BLIN vs Ida-FLA

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)*

*obliczono poprzez porównanie krzywych przeżycia dla pacjentów leczonych BLIN / Ida-FLA;

Wyniki przeprowadzonego porównania jednoznacznie wskazują, iż leczenie blinatumomabem związane jest z istotną poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z schematem Ida-FLA. Mediana przeżycia całkowitego oszacowana dla BLIN wynosi [redacted] podczas gdy analogiczna mediana w grupie chorych poddanych leczeniu Ida-FLA [redacted]. Obliczona na podstawie porównania krzywych przeżycia całkowitego (Rysunek 4) wartość HR wynosi [redacted]



Rysunek 4. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego (OS): BLIN vs Ida-FLA

Tabela 17. Skuteczność kliniczna - remisja choroby i przeszczepienie allo-HSCT: BLIN vs Ida-FLA

Punkt końcowy	Intervencja	Definicja	N	n (%)
Całkowita remisja	Ida-FLA	<i>Bengoa 2017</i> : brak fizycznych objawów choroby, brak obecności pozaszpikowych ognisk choroby, brak blastów we krwi obwodowej, <5% blastów w szpiku kostnym, normalizacją parametrów krwi oraz brak blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym <i>Tavil 2010</i> : <5% blastów w szpiku kostnym wraz z normalizacją parametrów krwi (całkowita liczba neutrofili $>1,0 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $>50 \times 10^9/L$) <i>Yalman 2000</i> : <5% odsetek blastów w szpiku kostnym wraz z normalizacją hematopojezy (liczba neutrofili $>1,0 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $>100 \times 10^9/L$)		
	BLIN			
Częściowa remisja choroby (PR)	Ida-FLA	<i>Bengoa 2017</i> : odsetek blastów w szpiku kostnym, będący w przedziale od 5 do 25% <i>Tavil 2010</i> oraz <i>Yalman 2000</i> : co najmniej 50% redukcja liczby blastów szpiku kostnym		
	BLIN			
Przeszczepienie komórek szpiku kostnego ogółem	Ida-FLA	bd		
	BLIN			

* dane zagregowane z dwóch badań BLIN, będące wynikiem metaanalizy proporcji przeprowadzonej w rozdziale 4.2.3;

Brak spójności w zakresie definiowania remisji choroby pomiędzy badaniami dla BLIN a badaniami dla komparatora (jak również w ich obrębie), sprawia, iż porównanie pośrednie w tym zakresie jest nieuprawnione.

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT ogółem w badaniach dla blinatumomabu [redacted] podczas gdy w ramieniu komparatora przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku kostnego dokonano u [redacted]

6.2. Bezpieczeństwo leczenia BLIN vs Ida-FLA

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. DODATKOWA OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA BLINATUMOMABU

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie cztery publikacje: *Derache 2016 [25]*, *Illarionova 2017 [26]*, *Olaya-Vargas 2018 [27]*, *Queudeville 2018 [28]* spełniające kryteria włączenia do rozdziału Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu opisane w rozdziale 1.3 poświęconym Metodocy niniejszej analizy. Zidentyfikowane publikacje dostępne były wyłącznie w formie streszczeń konferencyjnych, w większości przypadków o charakterze retrospektywnym (3/4 prace) prezentujące wyniki leczenia BLIN w populacji pacjentów z R/R pre-B-ALL w wieku do 18 roku życia. W części z nich nie przedstawiono informacji dotyczącej dawkowania blinatumomabu.

Wyniki odnalezionych prac przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej.

Derache 2016 [25]

Tabela 18. Charakterystyka i wyniki badania *Derache 2016*

Cecha	<i>Derache 2016</i>
Metodyka	
Retrospektywne badanie przeprowadzone poza warunkami próby klinicznej w czterech ośrodkach badawczych we Francji. BLIN podawano w ramach czasowego pozwolenia na stosowanie leku będącego w trakcie badań klinicznych (ATU).	
Populacja	
	N
	17
Cecha populacji	Pre B-ALL, n (%)
	17 (100)
	Wiek, lata średnia (zakres)
	6,6 (0,75- 16.6)
	R/R ALL, n (%)*
	17 (100)**
Interwencja	
Dawkowanie i sposób podania BLIN	5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dzień
Czas trwania cyklu	28 dni
Liczba zastosowanych cykli	bd
Wyniki**	
Remisja molekularna MRD n (%)	4/10 (40)
AlloHSCT, n (%)	4/10 (40)
Szpikowa wznowa choroby, n (%)	2/4 (50)^
Pozaszpikowa izolowana wznowa choroby, n (%)	1/4 (25)^
Zespół uwalniania cytokin, n (%)	5/17(29)
II stopnia, n	3
III stopnia, n	2
Infekcje, n (%)	5/17 (29)

Zdarzenia o charakterze neurologicznym, n (%) 0/17 (0)

Wnioski

Blinatumomab stanowi skuteczne leczenie pomostowe, pozwalając na osiągnięcie wskaźników remisji na poziomie 40% i umożliwiając przeprowadzenie przeszczepienia. Towarzysząca leczeniu toksyczność jest w pełni opanowywana.

* brak definicji R/R ALL; ** przedstawiono jedynie wyniki dla kohorty, 5-15 mikrogramów/m² p.c.; *** brak choroby w krótkim okresie obserwacji (short follow -up) (69 dni po AlloHSCT); ^ (w 89 oraz 135 dniu po przeszczepieniu); ^^ w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych w 141 dniu po alloHSCT

Illarionova 2017 [26]

Tabela 19. Charakterystyka i wyniki badania Illarionova 2017

Cecha	Illarionova 2017
Metodyka	
Retrospektywne badanie obrazujące zmiany w ekspresji cząsteczek CD19 u dzieci z nawrotową lub oporną na leczenie pre-B ALL leczonych blinatumomabem	
Populacja	
	N 39 (18K/21M)
Cecha populacji	Pre B-ALL, n (%) 39 (100)
	Wiek, lata średnia (zakres) 8 (0,75- 20)
	R/R ALL, n (%) 39 (100)
Interwencja	
Dawkowanie i sposób podania, BLIN	bd
Czas trwania cyklu	bd
Liczba zastosowanych cykli	bd
Wyniki	
Trwała całkowita remisja choroby, n (%)	20/39 (51)
Odpowiedź MRD, n (%)	8/20 (40)*
AlloHSCT, n (%)	20/39 (51)
Szpikowa wznowa choroby, n (%)	12/19 (63)
Pozaszpikowa izolowana wznowa choroby, n (%)	2/20 (10)
Wnioski	
Odsetek remisji po leczeniu blinatumomabem wyniósł 50%, 26% nawrotów było ujemnych względem CD19.	

* do czasu ukończenia pierwszego cyklu blinatumomabu

Olaya-Vargas 2018 [27]

Tabela 20. Charakterystyka i wyniki badania Olaya-Vargas 2018

Cecha	Olaya-Vargas 2018
Metodyka	
Badanie pilotażowe przeprowadzone u dzieci z oporną na leczenie pre B-ALL (CD19 +) celem oceny skuteczności blinatumomabu w indukcji remisji. W ramach konsolidacji przeprowadzono allotransplantacje haploidentyczne z cyklofosfamidem potransplantacyjnym.	
Populacja	
	N
	10
Cecha populacji	Pre B-ALL, n (%)
	10 (100)
	Wiek, lata średnia (zakres)
	bd
	R/R ALL, n (%)
	10 (100)
Interwencja	
Dawkowanie i sposób podania BLIN	10 $\mu\text{g}/\text{m}^2/ 48 \text{ h} - 15 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{ p.c.}$
Czas trwania cyklu	28 dni
Liczba zastosowanych cykli	2
Wyniki	
Całkowita remisja choroby, n(%)	8/10 (80)
AlloHSCT, n(%)	8/10 (80)
Szpikowa wznowa choroby, n (%)	2/8 (25)
Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń, n(%)	6/10 (60)*
Zespół uwalniania cytokin, n(%)	3/10 (30)
Tachykardia, n(%)	10/10 (100)
aGVHD, n(%)	4/10 (40)
Wnioski	
Blinatumomab jest skuteczny w uzyskaniu remisji w opornej na leczenie pre-B ALL (CD 19+), pozwalając na uzyskanie remisji całkowitej u 80% chorych.	

* brak choroby w okresie obserwacji do 18 miesięcy.

Queudeville 2018 [28]

Tabela 21. Charakterystyka i wyniki badania *Queudeville 2018*

Cecha	Queudeville 2018
Metodyka	
Retrospektywne jednośrodkowe badanie, obejmujące 27 dzieci z nawrotową lub oporną na leczenie pre B-ALL	
Populacja	
	N
	27
Cecha populacji	Pre B-ALL, n (%)
	27 (100)
	Wiek, lata średnia (zakres)
	8 (1-20)
	R/R ALL, n (%)
	27 (100)
	AlloHSCT, n (%)
	22/27 (80)
Interwencja	
Dawkowanie i sposób podania BLIN	bd
Czas trwania cyklu	bd
Liczba zastosowanych cykli	bd
Wyniki	
Remisja ogółem, n (%)	12/27 (44)
AlloHSCT, n (%)	3/27 (11)
Zespół uwalniania cytokin, n (%)	13-14/27 (50)
Zdarzenia o charakterze neurologicznym, n (%)	5/27(19) podczas/po 1 cyklu; 4/27(16) podczas 2 cyklu
Wnioski	
Leczenie BLIN pozwala na uzyskanie wysokich wskaźników remisji choroby (12/27 pacjentów, 44%) w pierwszych dwóch cyklach leczenia. Blinatumomab stanowi obiecującą alternatywę w badanej grupie chorych.	

7.1. Podsumowanie dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu

Wyniki badań zaprezentowanych w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, potwierdzając zdolność blinatumomabu do generowania wysokich wskaźników całkowitej remisji oraz odpowiedzi molekularnej, co wpływa na obserwowany wysoki wskaźnik przeszczepienia allo-HSCT. Indukcja remisji jest kluczowym elementem procesu leczenia, gdyż pozwala choremu na przeszczepienie komórek krwiotwórczych zwiększając szanse na całkowite wyleczenie. Zdarzenia niepożądane występują stosunkowo rzadko są dobrze zdefiniowane i można je z powodzeniem kontrolować. Dalszemu monitorowaniu powinny zostać poddane zdarzenia o charakterze neurologicznym oraz zespół uwalniania cytokin. Blinatumomab stanowi skuteczne leczenie pomostowe, wydłużając istotnie przeżycie całkowite w tej szczególnej grupie chorych.

8. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest blinatumomab (produkt leczniczy Blincyto®) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych 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.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Blincyto® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 11.12.2018, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne wyszukiwanie w celu identyfikacji dostępnych materiałów dotyczących oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Blincyto® (blinatumomab).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku BlincytoR raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>), Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali 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. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 05.12.2018 r. podczas gdy zalecanych przez wytyczne urzędów monitorujących bezpieczeństwo terapii -11.12.2018 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [41].

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Blincyto®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Blincyto® [42], które zaczerpnięto głównie w oparciu o dane z badań klinicznych. Poszczególne klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (N = 843).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Blincyto® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [42]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne	+				
	Zakażenia grzybicze	+				
	Zakażenia wirusowe	+				
	Zakażenia - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone	+				
	Posocznica		+			
	Zapalenie płuc		+			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	+				
	Niedokrwistość ¹	+				
	Neutropenia ²	+				
	Małopłytkowość ³	+				
	Leukopenia ⁴	+				
	Leukocytoza ⁵		+			
	Limfopenia ⁶		+			
	Limfadenopatia				+	
Histiocytoza hemofagocytarna				+		
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin	+				
	Nadwrażliwość		+			
	Kaskada cytokinowa				+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza		+			

Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	+	
	Stan splątania		+
	Dezorientacja		+
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	+	
	Drżenie	+	
	Encefalopatia		+
	Afazja		+
	Parestezje		+
	Drgawki		+
	Zaburzenia poznawcze		+
	Oslabienie pamięci		+
	Zawroty głowy		+
	Senność		+
	Niedoczulica		+
	Uszkodzenie nerwu czaszkowego		+
	Ataksja		+
Zaburzenia mowy			+
Zaburzenia serca	Tachykardia ⁷	+	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ⁸	+	
	Nadciśnienie ⁹		+
	Zaczerwienienie twarzy		+
	Zespół przesiąkania włócniczek		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	+	
	Duszność		+
	Kaszel produktywny		+
	Niewydolność oddechowa		+
	Świszczący oddech		+
	Duszność wysiłkowa		
Ostra niewydolność oddechowa			+
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	+	
	Biegunka	+	
	Wymioty	+	
	Zaparcie	+	
	Ból brzucha	+	
	Zapalenie trzustki		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia ¹⁰		+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹¹	+	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	+	
	Ból kończyny	+	
	Ból kości		+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ¹²	+	
	Dreszcze	+	
	Obrzęk ¹³	+	
	Ból w klatce piersiowej ¹⁴		+
	Ból		+
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ¹⁵	+	
	Zmniejszenie stężenia immunoglobulin ¹⁶	+	
	Zwiększenie masy ciała		+
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi		+
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ¹⁷	+	

Terminy odnoszące się do tego samego pojęcia medycznego lub stanu chorobowego zgrupowano razem i odnotowano w powyższej tabeli jako jedną reakcję niepożądaną. Terminy odpowiadające danej reakcji niepożądaney podano poniżej:

¹ Niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi.

² Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofilii.

³ Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii.

⁴ Leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek.

⁵ Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek.

⁶ Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii.

⁷ Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej i tachykardii.

⁸ Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia.

⁹ Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.

¹⁰ Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii.

¹¹ Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej i wysypki świądowej.

¹² Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki.

¹³ Obrzęk odnosi się do obrzęku twarzy, obrzęku uogólnionego, obrzęku i obrzęku obwodowego.

¹⁴ Ból w klatce piersiowej odnosi się do dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu w klatce piersiowej, mięśniowo-szkieletowego bólu w klatce piersiowej i niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej.

¹⁵ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz.

¹⁶ Zmniejszenie stężenia immunoglobulin odnosi się do zmniejszenia stężenia immunoglobulin G we krwi, zmniejszenia stężenia globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz zmniejszonego stężenia immunoglobulin

¹⁷ Reakcje związane z infuzją to termin złożony, który odnosi się do reakcji związanej z infuzją oraz następujących zdarzeń, które występują w okresie pierwszych 48 godzin po infuzji oraz zdarzeń o czasie trwania ≤ 2 dni: gorączka, zespół uwalniania cytokin, niedociśnienie, ból mięśni, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie, wysypka, przyspieszony oddech, opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy i wysypka rumieniowa.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem są: zakażenia (24,8%), zaburzenia neurologiczne (13,8%), neutropenia/gorączka neutropeniczna (10,1%), zespół uwalniania cytokin (3,3%) i zespół rozpadu guza (0,7%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (69,2%), reakcje związane z infuzją (43,4%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (42,1%), ból głowy (32,9%), niedokrwistość (22,8%), małopłytkowość (20,9%), gorączka neutropeniczna (20,2%), obrzęk (20,0%), neutropenia (19,7%), wysypka (16,7%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (16,1%), zakażenia bakteryjne (15,4%), drżenie (15,2%), kaszel (15,1%), leukopenia (13,4%), ból pleców (13,3%), dreszcze (13,0%), niedociśnienie (12,8%), zakażenia wirusowe (12,7%), obniżenie poziomu immunoglobulin (12,5%), zespół uwalniania cytokin (11,6%), tachykardia (11,3%), bezsenność (10,7%), zakażenia grzybicze (10,6%) i bóle kończyn (10,2%).

Zaburzenia neurologiczne

U 66,0% pacjentów przyjmujących blinatumomab w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) wystąpiło przynajmniej jedno neurologiczne działanie niepożądane (w tym zaburzenia psychiczne), głównie związane z ośrodkowym układem nerwowym. Ciężkie neurologiczne działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3 . obserwowano odpowiednio u 11,6% i 12,1% pacjentów, przy czym ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były encefalopatia, drżenie, afazja, i stan splątania. Zaburzenia neurologiczne były w większości (80,5%) odwracalne i ustępowały po przerwaniu podawania produktu blinatumomab. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Zaraportowano jeden przypadek śmiertelnej encefalopatii w jednoramiennym badaniu klinicznym wczesnej fazy II.

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Zgłoszono przypadki leukoencefalopatii. U pacjentów, u których w badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego/tomografii komputerowej mózgu wykryto zmiany odpowiadające leukoencefalopatii, występowały jednocześnie ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym: stan splątania, drżenie, zaburzenia poznawcze, encefalopatia i drgawki. Chociaż istnieje możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego potwierdzonego przypadku choroby.

Zakażenia

Wśród pacjentów leczonych produktem Blincyto® zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia ≥ 4 .) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano reaktywację zakażeń wirusowych [np. poliowirusem (BK)]. U dorosłych pacjentów, u których

stopień sprawności ogólnej według klasyfikacji ECOG wynosił 2, ciężkie zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł < 2 .

Zespół uwalniania cytokin

U pacjentów przyjmujących blinatumomab w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) występowanie ciężkich reakcji w postaci zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 2,4% pacjentów, przy czym czas do wystąpienia reakcji wynosił średnio 2 dni. U jednego pacjenta w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano zespół przesiąkania włóśniček.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U 22,4% pacjentów przyjmujących Blincyto® w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz związane z tym objawy przedmiotowe i podmiotowe. Ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3 . (takie jak: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi) obserwowano odpowiednio u 1,5% i 13,6% pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił średnio 4 dni, licząc od daty rozpoczęcia leczenia produktem Blincyto®. Zasadniczo, hepatologiczne działania niepożądane utrzymywały się krótko i szybko ustępowały, często pomimo kontynuacji leczenia produktem Blincyto®.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt Blincyto® w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 7,5 dnia.

Dzieci i młodzież

Produkt Blincyto® oceniano u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B w badaniu fazy I/II dotyczącym zwiększania/oceny dawki, w którym 70 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 17 lat leczono z zastosowaniem zalecanej dawki i sposobu dawkowania.

Najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane to: gorączka (11,4%), gorączka neutropeniczna (11,4%), zespół uwalniania cytokin (5,7%), posocznica (4,3%), zakażenia powiązane z zestawem do infuzji (4,3%), przedawkowanie (4,3%), drgawki (2,9%), niewydolność oddechowa (2,9%), hipoksja (2,9%), zapalenie płuc (2,9%) i niewydolność wielonarządowa (2,9%).

Działania niepożądane notowane u dzieci i młodzieży leczonych produktem Blincyto® były podobne do działań stwierdzanych u dorosłych pacjentów. Działania niepożądane obserwowane częściej (różnica $\geq 10\%$) w grupie dzieci i młodzieży w porównaniu z grupą pacjentów dorosłych to: niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, gorączka, reakcje powiązane z infuzją, zwiększenie masy ciała i nadciśnienie.

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były podobne w różnych podgrupach dzieci i młodzieży (płeć, wiek, region geograficzny).

Po podaniu dawki większej niż zalecana odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza.

Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu Blincyto® u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. Ogólnie bezpieczeństwo było zbliżone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u osób w wieku poniżej 65 lat

leczonych produktem Blincyto®. Jednak pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną u mniej niż 3% pacjentów leczonych Blincyto® wynik testów na obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi był dodatni. Sześciu z tych pacjentów miało przeciwciała przeciwko blinatumomabowi z aktywnością neutralizującą in vitro. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie lub nawrotową ALL leczonych blinatumomabem nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko blinatumomabowi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji. Wyniki badań in vitro na ludzkich hepatocytach wskazują na to, że blinatumomab nie wpływa na aktywność enzymów układu CYP450.

W ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu leczenia produktem Blincyto® obserwuje się krótkotrwałe uwalnianie cytokin, które mogą hamować aktywność enzymów układu CYP450. U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze będące substratami CYP450 i nośnika o wąskim indeksie terapeutycznym należy w tym czasie monitorować występowanie objawów niepożądanych (np. po podaniu warfaryny) albo stężenie leku (np. cyklosporyny). W razie potrzeby należy dostosować dawkę przyjmowanego jednocześnie produktu leczniczego.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem blinatumomabu na rozrodczość. W badaniu nad toksycznym wpływem na zarodek i płód, przeprowadzonym u myszy wykazano, że zastosowany w badaniu myszy substytut cząsteczki przenikał przez łożysko i nie wywierał działania embriotoksycznego ani teratogenne. U ciężarnych myszy obserwowano oczekiwane zmniejszenie liczby komórek B i T, jednakże nie badano u płodów działań hematologicznych.

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży.

Blinatumomab nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu.

W przypadku ekspozycji w okresie ciąży, można oczekiwać, że u niemowląt dojdzie do niedoboru limfocytów B spowodowanego farmakologicznymi właściwościami produktu. W konsekwencji należy skontrolować u noworodków liczbę limfocytów B, a podanie szczepionek zawierających żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba limfocytów B powróci do wartości prawidłowych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. W konsekwencji,

zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny wpływu stosowania blinatumomabu na płodność. W trwających 13 tygodni badaniach toksyczności u myszy prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano niekorzystnego wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze u zwierząt.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu oraz karmienie piersią.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji przedstawionych na stronach FDA, MHRA, EMA, UMC i URPL

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację związaną z bezpieczeństwem terapii blinatumomabem, wskazującą, iż w grudniu 2015 roku, produkt leczniczy Blincyto® został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem [38].

Na stronie MHRA oraz URPL znaleziono raport o tej samej treści dotyczący profilu bezpieczeństwa blinatumomabu [39, 40]. W niniejszej publikacji wskazano, że po zastosowaniu produktu leczniczego Blincyto® zarówno w trakcie badań klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów wystąpiły przypadki zapalenia trzustki z zagrożeniem życia lub prowadzące do zgonu. Zaznaczono jednak, iż terapie z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów mogły także przyczynić się do wystąpienia zapalenia trzustki. W większości przypadków zapalenie trzustki nastąpiło w ciągu 12 dni po rozpoczęciu leczenia blinatumomabem (mediana czasu wynosiła 7,5 dnia) oraz u pacjentów leczonych dużymi dawkami steroidów, wcześniej leczonych środkami, które mogą powodować zapalenie trzustki lub z wcześniej zdiagnozowaną chorobą trzustki. W przypadku podjęcia leczenia blinatumomabem należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki. Podawanie blinatumomabu należy wstrzymać w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3 i wznowić w dawce 9 mikrogramów/ dobę po uzyskaniu poprawy do stopnia 1 oraz zwiększyć do dawki 28 mikrogramów/dobę po upływie 7 dni, jeśli nie wystąpiły objawy nawrotu choroby. Należy rozważyć całkowite wstrzymanie terapii blinatumomabem w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki w 4 stopniu nasilenia.

Ponadto w dokumentach rejestracyjnych dla Blincyto® zidentyfikowanych stronie internetowej EMA *Assessment Report* [41] odnaleziono zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa blinatumomabu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Szacuje się, iż w okresie do 02.12.2016 roku blinatumomab był stosowany w leczeniu 2236 pacjentów. Spośród nich około 196 pacjentów stanowiły dzieci poniżej 18 roku życia. Z raportu wynika, iż łącznie zgłoszono 452 zdarzenia, które wystąpiły u 174 dzieci. Poniższa tabela obrazuje stopień ciężkości zareportowanych zdarzeń niepożądanych oraz charakter zgłoszenia.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszane do dnia 02.12.2016r.

Zgłoszenia spontaniczne		Badania „nieinterwencyjne” i inne źródła danych		Ogółem	
Ciężkie	Inne niż ciężkie	Ciężkie	Inne niż ciężkie	Ciężkie	Wszystkie zdarzenia
67	90	178	117	245	452

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami (częstość występowania $\geq 1\%$ zdarzeń) były: stosowanie leku *off-label* (55 zdarzeń, 12,2%); gorączka (38 zdarzeń, 8,4%); zespół uwalniania cytokin (11 zdarzeń, 2,4%); napady drgawkowe (9 zdarzeń, 2,0%); ALL i nieskuteczność produktu (8 zdarzeń po 1,8%); nawroty ALL i progresja choroby (7 zdarzeń, po 1,6%). Rzadziej raportowano zgony, progresję nowotworu i niewydolność oddechową (6 zdarzeń, po 1,3%) oraz lekooporność, gorączkę neutropeniczną, bóle głowy, niedociśnienie, brak odpowiedzi na leczenie i wymioty (5 zdarzeń, 1,1%). Zdarzenia te wpisują się w znany już profil bezpieczeństwa blinatumomabu. Nie zidentyfikowano nowych / innych niż dotychczas znane zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu Blincyto®.

8.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych zebranych w ramach spontanicznych zgłoszeń

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono publikację *Pinel 2018* [37] podsumowującą dane dotyczące bezpieczeństwa blinatumomabu zebrane w ramach spontanicznych zgłoszeń. Ponadto, w pracy porównano działania niepożądane leku (ADR) zgłoszone we francuskiej bazie danych *PharmacoVigilance* (FPVDB) z przypadkami opisanymi w literaturze.

Wśród 48 zgłoszonych działań niepożądanych u 22 pacjentów (12 kobiet i 10 mężczyzn) 19 dotyczyło zdarzeń o charakterze ciężkim. Mediana wieku pacjentów, od których pozyskano dane wynosiła 52 lata (zakres: 6-78). W ramach zebranych informacji uwzględniono dane dla trójki dzieci (6, 6 i 17 lat). W 21 przypadkach wskazaniem do stosowania BLIN była ostra białaczka limfoblastyczna, w 1 przypadku przewlekła białaczka limfatyczna. Mediana całkowitej dobowej dawki wynosiła 28 lg (zakres: 9-34). Mediana czasu do wystąpienia AE wynosiła 11 dni (zakres: 1-59). Z powodu działań niepożądanych leczenie blinatumomabem przerwano w 15/22 przypadkach (5 na stałe, 7 tymczasowo, 3 nieokreślone). Wśród tych, u których zaprzestano jedynie czasowego leczenia blinatumomabem, dawkę zmniejszono w 2 przypadkach, kontynuowano w tej samej dawce w 4 przypadkach (1 przypadek brak danych).

Zgłaszano zdarzenia niepożądane charakterze neurologicznym (12 przypadków), hematologicznym (6 przypadków) oraz immunologicznym (5 przypadków). Ponadto najczęściej raportowanymi zdarzeniami były zespół uwalniania cytokin (4 przypadki) i encefalopatia (3 przypadki).

Porównując uzyskane dane z danymi literaturowymi widoczna jest duża zbieżność w zakresie obserwowanego profilu bezpieczeństwa blinatumomabu. Najcięższymi dotąd zgłaszanymi działaniami niepożdanymi są zdarzenia neurologiczne oraz zespół uwalniania cytokin. Toksyczność neurologiczna (w tym drgawki, encefalopatia, dezorientacja i objawy mózdkowe) jest z reguły odwracalna i ustępuje po odstawieniu leku. Jak podają autorzy publikacji, blinatumomab można wprowadzać ponownie przy niższej dawce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. WNIOSKI

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że leczenie produktem leczniczym Blincyto® jest skutecznym postępowaniem w indukcji remisji, pozwalającym na uzyskanie długotrwałych wskaźników całkowitej remisji. Oszacowany w wyniku agregacji danych z badań (MT103-205, RIALTO) odsetek chorych, u których uzyskano wystąpienie całkowitej remisji wynosi [REDACTED]. Uzyskanie całkowitej remisji stanowi cel pośredni terapii, gdyż umożliwia pacjentom zakwalifikowanie się do przeszczepienia allo-HSCT, dzięki któremu możliwe jest całkowite wyleczenie chorego. Podobnie dane zagregowane, wskazują, iż leczenie blinatumomabem pozwala na uzyskanie wysokiego wskaźnika odpowiedzi molekularnej MRD wśród pacjentów z CR, który [REDACTED]. Dzięki połączeniu tych dwóch odpowiedzi, większość obserwowanych remisji miała charakter głęboki i długotrwały, co znalazło swoje odzwierciedlenie w długiej medianie czasu wolnego od wznowy choroby (RFS) wynoszącej dla całej kohorty chorych leczonych blinatumomabem [REDACTED]. Konsolidacje efektów leczenia poprzez zastosowanie allo-HSCT przeprowadzono u 47% chorych, u których uzyskano całkowitą remisję. Zagregowane dane wskazują, iż mediana przeżycia całkowitego w tej grupie wyniosła [REDACTED] i była istotnie dłuższa w grupie chorych z odpowiedzią molekularną MRD (14,6 vs 5,7 miesiąca). Profil bezpieczeństwa blinatumomabu nie różnił się od tego obserwowanego w populacji dorosłych. Zdarzenia niepożądane występujące niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem obserwowano u większości pacjentów. Odsetek zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem nie przekroczył 9%. [REDACTED] odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego wycofania leczenia blinatumomabem. Do najczęściej zareportowanych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia blinatumomabem należały: gorączka (82%), reakcja w miejscu infuzji (67%), infekcje (44%), zdarzenia neurologiczne (43%). [REDACTED]

W badaniach dla komparatora oceniano całkowitą remisję choroby z całkowitą/częściową normalizacją parametrów krwi po podaniu II cykli leczenia Ida-FLA, która wynosi [REDACTED]. Autorzy nie oceniali występowania całkowitej remisji, która jest właściwym rodzajem remisji, uznawanym za standard w leczeniu pomostowym. Obecnie normalizacja parametrów morfologicznych krwi obwodowej nie jest brana pod uwagę przy ocenie zasadności kwalifikacji do przeszczepienia. Procedurę przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego przeprowadzono u [REDACTED] chorych, u których wcześniej uzyskano całkowitą remisję choroby z jednoczesną normalizacją parametrów krwi ([REDACTED]). Analizując odległe wyniki leczenia wśród pacjentów po przeszczepie, zauważamy, iż pierwszy pacjent zmarł w okresie 11 miesięcy po przeszczepieniu z powodu komplikacji, drugi w 48 miesiącu po transplantacji w wyniku wznowy choroby. Analizując dane dotyczące przeżycia całkowitego w tej grupie chorych można przyjąć, iż większość chorych przeżywała 2-3 miesiące. Większość zgonów następowała w wyniku komplikacji po chemioterapii, w szczególności z powodu infekcji. [REDACTED]. Ocena bezpieczeństwa terapii Ida-FLA możliwa była jedynie dla populacji szerszej tj. chorych z ostrą białaczką (ang. *acute leukemia*). Najczęściej występowały zmiany w obrazie krwi (w tym neutropenia, gorączka neutropeniczna wymagająca leczenia), nudności i/lub wymioty, infekcje i gorączka. Wszystkie te zdarzenia niepożądane charakterystyczne są dla zastosowanego leczenia cytotatycznego.

Wyniki przeprowadzonego porównania mającego charakter pogładowy wskazują, iż leczenie blinatumomabem związane jest z istotną poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z schematem Ida-FLA. [REDACTED]

Mediana przeżycia całkowitego jest jeszcze dłuższa wśród chorych, u których uzyskano odpowiedź molekularną MRD i w badaniu MT 103-205 wynosi 14,6 miesięcy (95% CI: 4,9; NE), podczas gdy w badaniu

Ze względu na istotną heterogeniczność w definiowaniu poszczególnych rodzajów remisji (w tym całkowitej remisji choroby) w badaniach dla BLIN i komparatora (jak również wewnątrz samego ramienia komparatora) odstąpiono od porównywania efektów w tym zakresie, uznając iż wyciąganie jakichkolwiek wniosków byłoby nieuprawnione i obciążone dużym ryzykiem błędu. Należy jednak zaznaczyć, iż w przypadku leczenia pomostowego, normalizacja parametrów krwi nie ma żadnego znaczenia klinicznego (nie jest brana pod uwagę), gdyż nie wpływa ona na kwalifikację chorego do allo-HSCT [5], dlatego też istotnym punktem końcowym jest wskaźnik całkowitej remisji choroby.

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT (w grupie chorych z CR) w badaniach dla blinatumomabu był dwukrotnie wyższy i wynosił podczas gdy w ramieniu komparatora przeszczepienie szpiku kostnego wykonano u

Uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wyniki cechują się dużą niepewnością, ze względu na niską wiarygodność danych po stronie komparatora. Z drugiej jednak strony konieczność porównania się, z co najmniej jedną technologią alternatywną jest wymagana, dlatego też porównanie to uczyniono, mając na uwadze jego ograniczony charakter.

Przeprowadzona dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu potwierdza uzyskane w ramach badań klinicznych efekty leczenia. Odsetki remisji całkowitych wahały się w granicach 40%-50%, (wyjątek stanowi praca *Olaya-Vargas 2018*, gdzie odsetek ten wynosił 80%), u większości pacjentów z remisją udało się doprowadzić do przeszczepienia. Autorzy niniejszych podsumowań nie przedstawili efektywności odległej dla leczenia Blincyto®.

W ocenie bezpieczeństwa skupiono się na występowaniu zespołu uwalniania cytokin, który wystąpił u 30% leczonych (praca *Queudeville 2018* - 50% chorych). Należy jednak mieć na uwadze, że szczegółowość raportowania danych jest charakterystyczna dla streszczenia konferencyjnego, dlatego też trudno w oparciu o te dane wnioskować o bezpieczeństwie leczenia blinatumomabem.

Dane przedstawione w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie Blincyto® skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi. Zidentyfikowano jeden raport skierowany do osób prowadzących leczenie blinatumomabem, w którym zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia ciężkich (kończących się zgonem) przypadków zapalenia trzustki, dlatego też wdrożono konieczność monitorowania (i pouczenia) pacjenta pod kątem występowania objawów powszechnie uznawanych za wskazujące na wystąpienie tego zdarzenia. Zidentyfikowana analiza spontanicznie raportowanych w bazie zdarzeń niepożądanych (*Pinel 2018*) nie wskazała, aby leczenie BLIN wiązało się ryzykiem wystąpienia dotychczas nieidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występowały zdarzenia o charakterze neurologicznym, hematologicznym oraz immunologicznym. Obserwowane zdarzenia o charakterze neurologicznym (takie jak drgawki, encefalopatia, dezorientacja i objawy mózdkowe) były w większości przypadków odwracalne i ustępowały po odstawieniu leku.

Podsumowując, uzyskane w ramach przeprowadzonej oceny efektywności blinatumomabu wyniki wskazują na jego wysoką skuteczność w indukcji remisji. Leczenie blinatumomabem pozwala osiągnąć bardzo wysokie (istotne kliniczne) wskaźniki późniejszej przeszczepialności komórek macierzystych, które w grupie chorych z całkowitą remisją wynosiły niemal [REDACTED]. Uzyskanie tak wysokich odsetków możliwe jest nie tylko z uwagi na wysoką skuteczność samego leczenia, lecz również ze względu na fakt, iż blinatumomab w przeciwieństwie do chemoterapii nie prowadzi do wystąpienia znaczącej mielosupresji, która niejednokrotnie uniemożliwia lub utrudnia/ odsuwa w czasie procedurę przeszczepienia. Wysoki wskaźnik indukcji remisji a tym samym możliwość przeprowadzenia przeszczepienia allo-HSCT, pozwolił na uzyskanie mediany przeżycia całkowitego wynoszącej [REDACTED]). Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto® zaspokoi istniejącą obecnie w tej populacji niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) zwiększając u dzieci szanse na całkowite wyleczenie.

10. OGRANICZENIA

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia dotyczące dostępności danych:

- Brak badań typu *head-to-head* porównujących efekty leczenia blinatumomabem z wybranym komparatorem;
- Włączenie do badania *RIALTO* pacjentów z brakiem wznowy, ale obecnością choroby resztkowej;
- Niska wiarygodność odnalezionych prac przedstawiających wyniki postępowania terapeutycznego po stronie komparatora;

W odniesieniu do odrębnego przeglądu badań opisujących wyniki leczenia Ida-FLA, ograniczenia są związane przede wszystkim z charakterem dostępnych danych naukowych:

- do przeglądu włączono dane z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla analizowanej populacji – zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały jedynie badania opisowe, nisko klasyfikowane w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych: serie i przeglądy opisów pojedynczych przypadków;
- liczebność chorych spełniających kryteria włączenia była niska, a informacje o kryteriach oceny wyników leczenia i okresie obserwacji - ograniczone;
- uzyskiwane w ramieniu komparatora efekty zdrowotne odzwierciedlają postępowanie terapeutyczne stosowane w latach 1985-2015;
- ograniczona wiarygodność wnioskowania z wyników opartych na opisach przypadków wynika przede wszystkim z retrospektywnego charakteru oceny oraz braku jednolitych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie.

Ograniczenia niniejszej analizy wynikają głównie z braku wiarygodnych badań klinicznych po stronie komparatora. Biorąc pod uwagę wymogi formalno-prawne stawiane w Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań [3], w postaci konieczności przedstawienia porównania z jedną z finansowanych w Polsce alternatywnych opcji terapeutycznych stosowanych w omawianym wskazaniu (populacji), a w przypadku braku takiej opcji - z interwencją niefinansowaną lub naturalnym przebiegiem choroby, autorzy w drodze przeglądu systematycznego dla wnioskowanej populacji podjęli próbę identyfikacji doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia, a następnie porównania efektów zdrowotnych otrzymanych w wyniku leczenia pacjentów z zastosowaniem blinatumomabu z wynikami po stronie komparatora. Jednakże nie było możliwości wyeliminowania czynników niezależnych od autorów analizy, tj. braku wiarygodnych danych literaturowych prezentujących wyniki w zakresie efektywności klinicznej wskazanego przez ekspertów postępowania terapeutycznego we wnioskowanej populacji.

Warto w tym miejscu podkreślić, iż niewielka liczebność pacjentów obejmująca wnioskowane wskazanie oraz brak przyjętego standardu postępowania w tej szczególnej grupie chorych praktycznie uniemożliwiają zaprojektowanie wiarygodnej randomizowanej próby klinicznej oceniającej efekty leczenia blinatumomabu względem jakiegokolwiek komparatora.

W celu porównania efektów leczenia interwencji ocenianej i komparatora przeprowadzono analizę pośrednią bez dopasowania, mając na uwadze prawdopodobieństwo istnienia różnic w zakresie cech klinicznych (wpływających na wynik) chorych leczonych BLIN vs Ida-FLA.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku Blincyto® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jednostki chorobowej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu odnalezienia badań trwających 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.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w których analizowano porównanie efektywności klinicznej stosowania blinatumomabu we wnioskowanej populacji.

W toku prowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie trzy prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia do analizy głównej oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu we wnioskowanej populacji: *MT 103-205*, *RIALTO* oraz *Horai*.

Dodatkowo zidentyfikowano również łącznie cztery publikacje+ (*Derache 2016*, *Illarionova 2017*, *Olaya-Vargas 2018* oraz *Queudeville 2018*) opisane w rozdziale poświęconym Dodatkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia blinatumomabu (bez względu na dawkowanie), głównie o charakterze retrospektywnym (75% publikacji) dostępne jedynie w formie streszczenia konferencyjnego, w których oceniano efektywność kliniczną BLIN u dzieci i młodzieży z R/R pre B - ALL. Ze względu na brak informacji odnośnie dawkowania Blincyto® jak również skąpe zaraportowanie wyników w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia Blincyto® ich przydatność/ wartość informacyjna jest ograniczona.

W wyniku przeprowadzonego oddzielnie dla komparatora wyszukiwania zidentyfikowano trzy publikacje (*Bengoa 2017*, *Tavil 2010*, *Yalman 2000*), będące retrospektywnymi opisami serii przypadków prezentujące wyniki leczenia Ida-FLA dzieci i młodzieży z ostrą białaczką (ang. *acute leukemia*). Analiza przedstawionych w ramach zidentyfikowanych prac przypadków wskazała, iż 11 pacjentów spełniało kryteria włączenia w zakresie populacji zaprezentowane w proponowanym PL dla Blincyto® (dzieci). Wobec braku bardziej wiarygodnych danych, wyniki dla tej grupy pacjentów posłużyły jako dane dotyczące efektywności klinicznej schematu Ida-FLA.

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [43, 44] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [45].

Zgodnie z wytycznymi wybór komparatora poprzedzono rzetelną analizą wytycznych i zaleceń postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych, z której wynika, iż brak jest obecnie jednego, rekomendowanego postępowania terapeutycznego, popartego dowodami naukowymi w populacji z drugą lub kolejną wznową ALL u dzieci. Wytyczne wskazują, iż w tej grupie chorych nadal brakuje skutecznego leczenia, pozwalającego na

uzyskanie długoletniego przeżycia całkowitego (OS). Wszystkie odnalezione wytyczne utrzymują, iż w tej szczególnej populacji przeszczepienie szpiku kostnego (HSCT) stanowi jedyną opcję terapeutyczną pozwalającą na wyleczenie. Warunkiem przeszczepienia jest doprowadzenie chorego do remisji, najlepiej do uzyskania odpowiedzi molekularnej MRD, którą zapewnia leczenie celowane blinatumomabem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Uznano zatem, iż komparator stanowić będzie schemat Ida-FLA. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu decyzyjnego [5].

11.3. 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.

Analizując zgodność większości kryteriów kwalifikacji do badań klinicznych oraz tych samym kryteriów dla proponowanego PL Blincyto® (dzieci) widoczne jest, iż o ile w próbie klinicznej *RIALTO* kryteria wznowy są identyczne jak w PL, to w badaniu *MT 103-205* kryteria oznaczające wznowę szpikową są bardziej rygorystyczne niemniej jednak nadal mieszczą się w kryteriach zdefiniowanych w ramach PL dla Blincyto®. Ponadto, kryteria włączenia do badań dla blinatumomabu dopuszczały włączenie pacjentów z genem lub obecnością chromosomu *Philadelphia*, ostatecznie jednak w ramach analizy efektywności z badania *MT 103-205* nie włączono tych pacjentów, podczas gdy w badaniu *RIALTO* chorzy z genem BCR-ABL stanowili niewielki odsetek chorych wynoszący 4%. Pozostałe kryteria definiujące populacje w badaniach oraz proponowanym PL dla Blincyto® są zbieżne. Podsumowując, populacja uwzględniona w badaniach włączonych do niniejszej analizy ze względu na kryteria włączenia i wybrane charakterystyki wyjściowe w pełni odzwierciedla różnorodność populacji, która może zostać objęta leczeniem w ramach proponowanego PL dla Blincyto® u dzieci. Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania Blincyto® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Blincyto® względem wybranego komparatora tj. schematu Ida-FLA we wnioskowanej populacji.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*MT 103-205*, *RIALTO*, *Horai*) 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.

Wiarygodność doniesień naukowych po stronie komparatora została również oceniona zgodnie z kryteriami AOTMiT. Włączone po stronie komparatora prace pod względem wiarygodności stanowią serie/opisy przypadków o charakterze retrospektywnym (IVB), co umiejscawia je na najniższym poziomie wiarygodności. Niewielkie serie i opisy przypadków stanowią doniesienia o charakterze anegdotycznym i jako takie nie umożliwiają wiarygodnej oceny efektywności klinicznej stosowanych interwencji. W niniejszej analizie klinicznej opisane dane niskiej wiarygodności dla komparatora przedstawiono ze względu na konieczność spełnienia wymogów formalno-prawnych („wymagania minimalne”), nakładających bezwzględny obowiązek przedstawienia wyników dla „technologii opcjonalnych”. Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane o stanie pacjentów leczonych Ida-FLA, niemniej nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby rzetelną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wybranego komparatora.

11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych odnoszących się do danego problemu decyzyjnego.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla blinatumomabu

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej *Pubmed, Embase, The Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		<i>Pubmed</i>	<i>Embase</i>	<i>The Cochrane Library</i>
1	blinatumomab	304	1,146	47
2	'blinatumomab' [Mesh, EmTree]	135	1,093	n/d
3	blincyto	305	71	1
4	antibody AND mt 103	3	71	17
5	mt 103 AND antibody	3	95	17
6	OR: #1-5	305	1,155	63
7	newborn OR child OR childhood OR paediatric* OR pediatric* OR 'young people' OR youth OR infants OR infant OR adolescent* OR toodler* OR children* OR 'pre-school' OR 'pediatrics' [Mesh, EmTree]	4 694, 121	4 735,383	-
8	#6 AND #7	101	289	-

Data wyszukiwania: 04-05.12.2018 r.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Blinatumomab OR blincyto	56

Data wyszukiwania: 05.12.2018r.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Blinatumomab OR blincyto	28

Data wyszukiwania: 05.12.2018r.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w pozostałych bazach/ stronach towarzystw zajmujących się daną problematyką

Lp.	Nazwa organizacji/strony internetowej	Hasła kwerendy	Wynik wyszukiwania
1	ESMO (<i>European Society For Medical Oncology</i>)	Blinatumomab OR blincyto	10
2.	ASCO (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)	Blinatumomab OR blincyto	28
3	ASH (<i>American Society of Haematology</i>) And Meetings (Blood)	Blinatumomab OR blincyto	31/245
4	FDA(<i>Food and Drug Administration</i>)	Blinatumomab OR blincyto	31
5.	URPLWMiPB (<i>Urząd rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych</i>)	Blinatumomab OR blincyto	1
6	EMA (<i>European Medicine Agency</i>)	Blinatumomab OR blincyto	147

Data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 r.

12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla Ida-FLA

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej *Pubmed, Embase, The Cochrane Library*

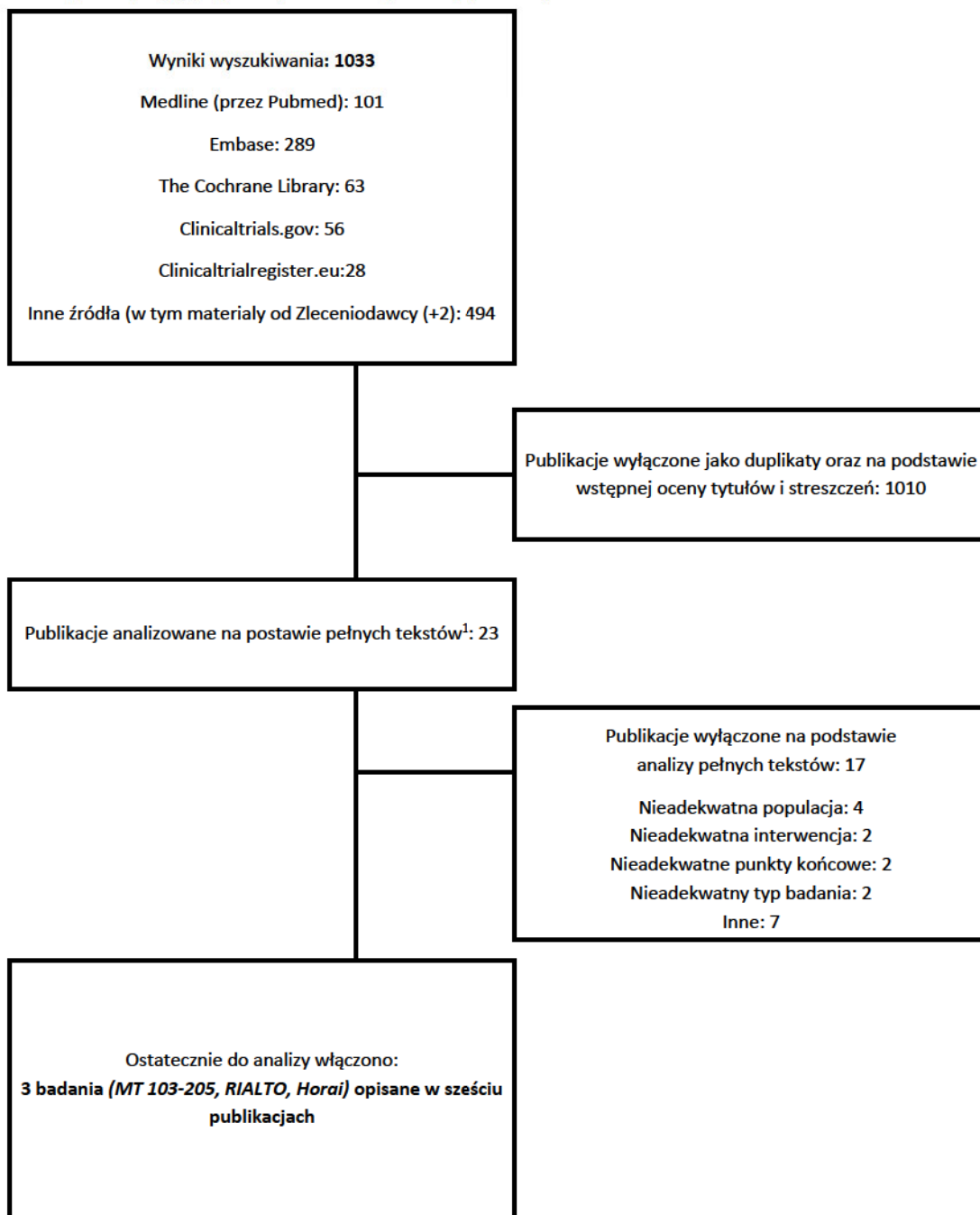
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		<i>Pubmed</i>	<i>Embase</i>	<i>The Cochrane Library</i>
1	(idarubicin AND hydrochloride) OR '4desmethoxydaunorubicin' OR (hydrochloride AND idarubicin) OR idarubicin OR 'idarubicin'[MESH, EmTree]	2,150	10,025	561
2	cytarabine OR cytarabine[MESH, EmTree] OR aracytidine OR (cytosine AND arabinoside) OR aracytine OR cytosar OR 'ara c' OR (cytarabine AND hydrochloride)	20,992	61,047	3,121
3	'fludarabine 5-monophosphate' OR (fludarabine monophosphate) OR fludara OR beneflur OR fludarabine OR (fludarabine phosphate)	5,511	26,061	1,142
4	FLAI	60	120	8
5	(IDA FLAG)	64	40	26
6	(FLAG IDA)	64	178	26
7	(fludarabine AND cytarabine AND idarubicin)	121	1,834	62
8	AND/ #1-3	125	1,846	64

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	206	2,035	82
10	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 lub EmTree]	4 694,121	4 735,383	237,381
11	#9 AND #10	75	517	28

Data wyszukiwania: 04-05.12.2018 r.

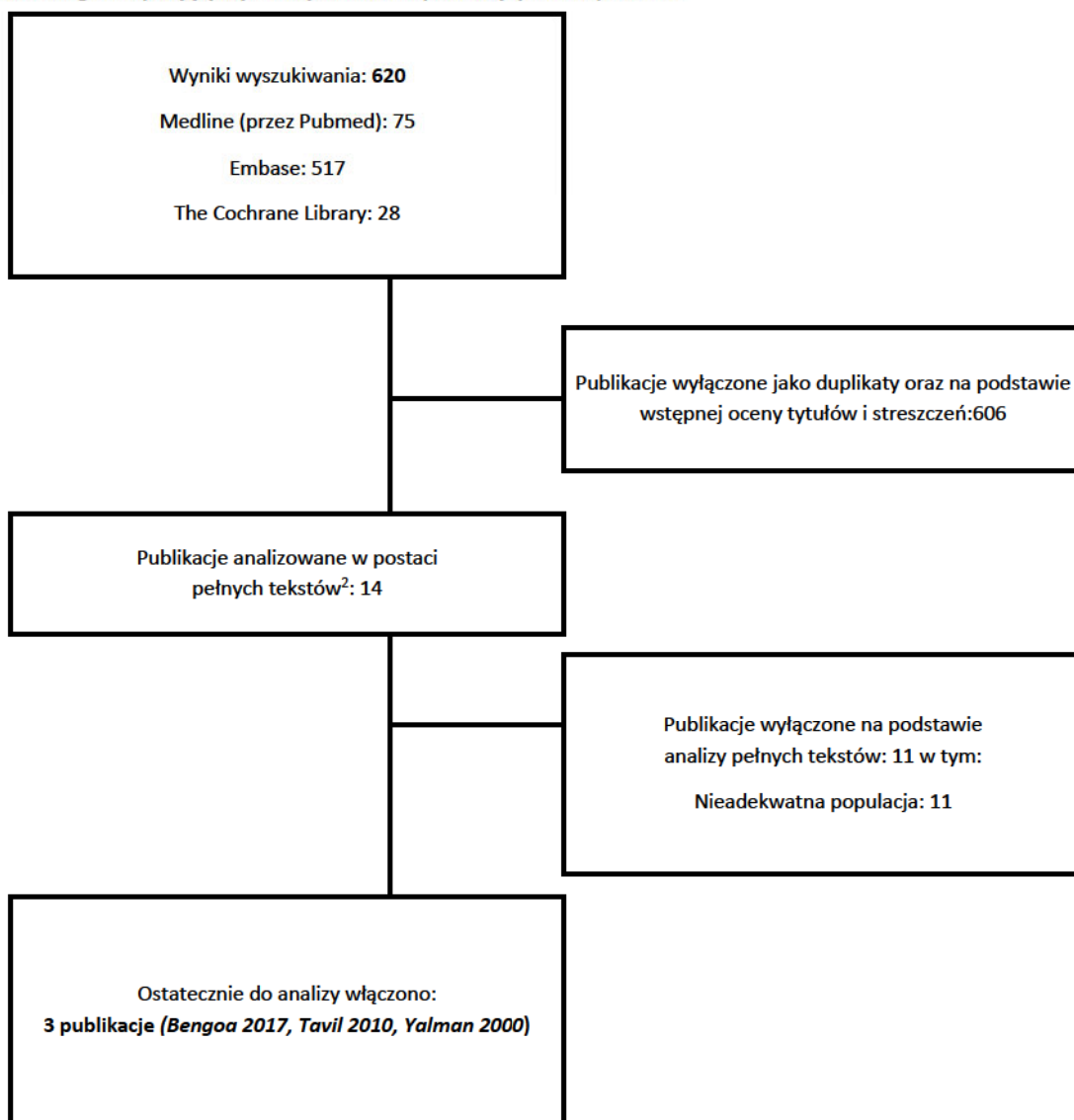
12.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): blinatumomab



¹ Część publikacji analizowanych nadal stanowiły streszczenia, gdyż kryteria włączenia do przeglądu dopuszczały ich włączenie

Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): Ida-FLA



² Część publikacji analizowanych nadal stanowiły streszczenia, gdyż kryteria włączenia do przeglądu dopuszczały ich włączenie

12.4. Charakterystyka kohorty 11 pacjentów włączonych do oceny efektywności klinicznej Ida-FLA

Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa oraz wyniki leczenia dla 11 pacjentów włączonych do oceny efektywności klinicznej Ida-FLA

Badanie	ID pacjenta	Wiek w momencie podania Ida-FLA	pre B-ALL	Status Ph	Liczba nawrotów	Oporność (TAK/NIE)	Rodzaj CT (Ida-FLA, Ida-FLAG) I cykl terapii	Najlepsza odpowiedź na leczenie po I cyklu	Rodzaj CT (Ida-FLA, Ida-FLAG) II cykl terapii	Najlepsza odpowiedź na leczenie po II cyklu (CR, PR, noR)	Przeżycie całkowite (OS)	Przyczyna zgonu
<i>Yalman 2000</i>	1	8	TAK	bd	2	NIE	Ida-FLAG	Aplazja	nie podano	Aplazja	1 miesiąc	infekcje
<i>Yalman 2000</i>	6	15	TAK	bd	3	NIE	Ida-FLAG	CR	Ida-FLAG	CR (+ HSCT)	11 miesięcy	powikłania
<i>Tavil 2010</i>	5	9	TAK	bd	2	NIE	Ida-FLAG	noR	nie podano	nie podano II cyklu- noR	3 miesiące	infekcja
<i>Tavil 2010</i>	9	12	TAK	bd	3	NIE	Ida-FLAG	PR	Ida-FLAG	CR	6 miesięcy	infekcja
<i>Tavil 2010</i>	11	16	TAK	bd	3	NIE	Ida-FLAG	noR	nie podano	nie podano więcej cykli - noR	1 miesiąc	infekcja
<i>Tavil 2010</i>	13	17	TAK	bd	2	NIE	Ida-FLAG	CR	FLAG	CR (+konsolidacja- AlloHSCT)	48 miesięcy	wznowa
<i>Tavil 2010</i>	14	2	TAK	bd	-	TAK	Ida-FLAG	noR	FLAG	noR	3 miesiące	infekcja
<i>Tavil 2010</i>	16	2	TAK	bd	2	NIE	Ida-FLAG	CR	Ida-FLAG	CR (+ konsolidacja)	4 miesiące	wznowa
<i>Tavil 2010</i>	21	16	TAK	bd	2	NIE	Ida-FLAG	noR	Ida-FLAG	noR	3 miesiące	infekcja

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (binatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z BCP - ALL Ph- z ekspresją CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu ≥2 schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT



Bengoa 2017	3	12	TAK	bd	-	TAK	Ida-FLAG	Aplazja	nie podano	nie podano - aplazja	3 miesiące	wznowa i infekcja
Bengoa 2017	5	12	TAK	bd	2	NIE	FLAG	PR	Ida-FLAG	Aplazja	3 miesiące	infekcja

12.5. Całkowita remisja – analiza w podgrupach

Tabela 30. Całkowita remisja w ciągu II pierwszych cykli leczenia BLIN – analiza w podgrupach (MT103-205, RIALTO)

Podgrupa		Badanie	Interwencja	N	n (%)	% (95% CI)
Region geograficzny	Europa	MT103-205	BLIN	48	19 (39,6*)	39,6 (25,8; 54,7)
	Stany Zjednoczone		BLIN	22	8 (36,4*)	36,4 (17,2; 59,3)
Grupa wiekowa	< 2 r.ż.	MT103-205	BLIN	10	6 (60*)	60,0 (26,2; 87,8)
	2-6 r.ż.		BLIN	20	8 (40*)	40,0 (19,1; 63,9)
	7-17 r.ż.		BLIN	40	13 (26,7*)	32,5 (18,6; 49,1)
Wcześniejszy HSCT	Tak	MT103-205	BLIN	30	8 (27*)	26,7 (12,3; 45,9)
	Nie	MT103-205	BLIN	40	19 (47,5*)	47,5 (31,5; 63,9)
Liczba wcześniejszych nawrotów choroby	0	MT103-205	BLIN	2	0	0 (0,0; 84,2)
	1	MT103-205	BLIN	26	15 (58)	-
	2	MT103-205	BLIN	57	36 (63)	-
	≥ 3	MT103-205	BLIN	8	3 (37,5*)	37,5 (8,5; 75,5)
Oporność na leczenie	Tak	MT103-205	BLIN	31	15 (48,4*)	48,4 (30,2; 66,9)
	Nie		BLIN	39	12 (30,8*)	30,8 (17,0; 47,6)
Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym	< 50%	MT103-205	BLIN	18	10 (55,6*)	55,6 (30,8; 78,5)
	$\geq 50%$	MT103-205	BLIN	52	17 (32,7*)	32,7 (20,3; 47,1)
Populacja t(17; 19)						-

Zespół Downa	■	■	■	■	-
Wcześniejsze stosowanie BLIN	■	■	■	■	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^2 pacjentów uzyskało CR z całkowitą poprawą morfologii krwi obwodowej oraz odpowiedź MRD;

^^3 pacjentów uzyskało CR z całkowitą poprawą morfologii krwi obwodowej;

&3 pacjentów uzyskało CR z całkowitą poprawą morfologii krwi obwodowej.

12.6. Charakterystyka badań klinicznych– blinatumomab

Tabela 31. 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
Metodyka	Typ badania Badanie fazy I/II, bez zaślepienia (<i>open-label</i>), badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) [w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa do przeprowadzenia]
	Randomizacja Brak
	Zaślepienie Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<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 jakąkolwiek 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).
Źródła finansowania	<i>Amgen</i>
Numer NCT	NCT01471782
Publikacje do badania	<i>Von Stackelberg 2016 [16], Gore 2018 [17]</i>
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) $\geq 50\%$;
- Pacjenci z chromosomem *Philadelphia* (Ph)**;
- Odpowiednia czynność wątroby i nerek.
- Pisemna, świadoma zgoda przedstawicieli prawni pacjentów na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Aktywna, ostra lub rozległa, przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*) po przeszczepie szpiku kostnego (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*);
- 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 Vinca, 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 zaostrzone przez leczenie lub mogłyby wpływać na *compliance*[^];
- Istniejące zakażenia (HIV) lub przewlekłe zakażenia (zapalenie wątroby typu B lub C)[^].

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

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

Kariotyp hipodiploidalny		4 (9)
Trisomia 21		2 (3)
Wcześniejsze nawroty choroby, n (%)	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 (%)	<50	18 (26)
	≥ 50	52 (74)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dzień}$. Każdy uczestnik otrzymał do pięciu cykli leczenia.</p> <p>W celu ustalenia odpowiedniego dawkowania ($5/15$ lub $15/30$ $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), 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	
Leczenie dodatkowe	<p>W celu zapobiegania zespołowi uwalniania cytokin oraz w przypadku 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 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ na 6-12 godzin przed każdą infuzją BLIN oraz $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dzień}$ (dawka maksymalna: 24 $\text{mg}/\text{dzień}$) do 3 dni.</p>	
Okres leczenia	Do 5 cykli (30 tygodni)	
Okres obserwacji	<p>Skrining: 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 <i>follow-up</i>: 24 miesiące</p>	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>), CR	<p>Całkowita remisja została zdefiniowana jako brak dowodów na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z <5% blastów w szpiku kostnym (M1). 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>Ocenę hematologiczną przeprowadzano z próbki pobranej poprzez biopsję szpiku kostnego[^]. Odpowiedź oceniano lokalnie a następnie potwierdzano przez referencyjne centralne laboratorium.</p> <p>Aspirację szpiku kostnego (i/lub biopsję) do oceny odpowiedzi wykonywano podczas skringingu, w 15. dniu pierwszego cyklu, a następnie pod koniec każdego 28-dniowego cyklu.</p>	n (%); 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 uczestnik po raz pierwszy osiągnął remisję do czasu pierwszej udokumentowanej wznowy lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite , (ang. <i>overall survival</i>), OS	OS mierzone było dla wszystkich pacjentów. Definiowane było jako czas od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem do zgonu niezależnie od przyczyny lub do daty ostatniej obserwacji. Całkowity czas przeżycia oszacowano za pomocą metod Kaplana-Meiera	Mediana (95% CI)
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 (%)

*Białaczka mieszanokomórkowa (ang. *mixed lineage leukemia*); **W badaniu MT 103-205 w kryteriach włączenia dopuszczono możliwość udziału w badaniu pacjentów z chromosomem *Philadelphia*, jednakże ostatecznie w badaniu tylko jeden pacjent posiadał Ph+ i nie został on uwzględniony w analizie wyników; ^ dane zaczerpnięto z strony www.clinicaltrials.gov

Tabela 32. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (RIALTO, Locatelli 2018a)

Badanie	RIALTO	
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	8/8 pkt	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 20 ośrodków zlokalizowanych w Europie i Ameryce Północnej (ale nie tylko) ^{^^}	
Metodyka	Typ badania Wieloośrodkowe badanie, bez zaślepienia (<i>open-label</i>), badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) [w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa do przeprowadzenia] Próba kliniczna RIALTO (Locatelli 2018), 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>
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<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>) <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	
Analiza ITT	Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek infuzję ocenianego leku ^{^^} .	
Utrata pacjentów z badania	[REDACTED]	
Źródła finansowania	Amgen	
Numer NCT	NCT02187354	
Publikacje do badania	Locatelli 2018a [18, 19], protokół z badania RIALTO udostępniony przez Zleceniodawcę [20]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (≥ 2 nawroty, nawrót po allogenicznym HSCT lub choroba oporna na leczenie [chemioterapie/allo-HSCT]; $\geq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym lub $< 5\%$ komórek blastycznych oraz poziom MRD $\geq 10^{-3}$; Dowody na immunofenotyp ALL CD19 z komórek B-prekursorowych (pro B-, pre B-, ogólne ALL^{^^}); 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 skriningu; 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 ekspresję antygenu CD19. 		

Kryteria wykluczenia

- 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.
- Aktywna (jawna) ALL w obrębie OUN (potwierdzona przez analizę płynu mózgowo-rdzeniowego) lub w testach^{^^};
- Występowanie w przeszłości lub obecnie klinicznie istotnych schorzeń OUN takich jak: epilepsja, drgawki, niedowład, afazja, udar mózgu, poważne obrażenia mózgu, demencja, choroba mózdkowa, organiczny zespół mózgu, psychoza (z wyjątkiem białaczki OUN dobrze kontrolowanej za pomocą terapii dooponowej)^{^^};
- Występowanie w przeszłości choroby autoimmunologicznej lub obecne występowanie choroby autoimmunologicznej z potencjalnym zajęciem OUN^{^^};
- Chemioterapia przeciwnowotworowa w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem (za wyjątkiem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) i/lub leczenia podtrzymującego w niskich dawkach: alkaloidy Vinca, merkaptopuryna, metotreksat, glukokortykoidy; chemioterapia dooponowa, deksametazon lub hydroksymocznik były dozwolone do momentu rozpoczęcia przyjmowania blinatumomabu)^{^^};
- Toksyczność związana z chemioterapią, która nie ustępowała ≤ 2 stopnia^{^^};
- Pacjenci obecnie otrzymujący leczenie w innym urządzeniu badawczym lub badaniu leku, lub mniej niż 4 tygodnie od zakończenia leczenia innym urządzeniem badawczym lub badaniem leku. Inne procedury badawcze podczas udziału w tym badaniu są wykluczone
- Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub którykolwiek składnik badanego leku^{^^};
- 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 (wzw typu B) lub wzw typu C;
- Ciąża lub karmienie piersią, lub planowanie ciąży w ciągu 48 h po przyjęciu ostatniej dawki blinatumomabu^{^^};
- Młode kobiety o potencjale rozrodczym nie stosujące akceptowanych metod antykoncepcji podczas otrzymywania blinatumomabu oraz dodatkowo w ciągu 48 h po przyjęciu ostatniej dawki blinatumomabu^{^^};
- Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne: kreatynina $\geq 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy – indeks skrótów) dla wieku, bilirubina całkowita $\geq 1,5 \times$ GGN (o ile stężenie nie jest związane z chorobą Gilberta lub Meulengracht)^{^^};
- Pacjenci, którzy prawdopodobnie nie będą mogli uczestniczyć we wszystkich wizytach lub procedurach wymaganych w protokole badania, włączając wizyty podczas okresu *follow-up*, i/lub nie będą mogli zastosować się do wszystkich wymaganych procedur zgodnie z najlepszą wiedzą pacjenta i badacza^{^^};
- Inny nowotwór złośliwy niż ALL^{^^}.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	
Liczebność	
Wiek w latach, mediana (zakres)	
Grupy wiekowe, w latach, n (%)	0-1
	2-6
	7-17
Płeć męska, n (%)	
Pacjenci pochodzący z Europy, n (%)	

Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)	MLL	■
	t(9;22) BCR-ABL	■
	t(17;19)	■
	t(12;21)ETV6-RUNX1	■
	Hipodiploidalne/Hiperdiploidalne	■
	Inne	■
Trisomia 21, n (%)		■
Rodzaj uprzednio stosowanego leczenia, n (%)	HSCT	■
	Radioterapia	■
	Blinatumomab	■
Historia choroby, n (%)	≥ 2 wcześniejsze nawroty choroby	■
	Nawrót po allo-HSCT	■
	Choroba pierwotnie oporna na leczenie	■
	Choroba oporna na leczenie po terapii reindukującej	■
Liczba komórek blastycznych w szpiku kostnym, n (%)	<5%	■
	5-49%	■
	$\geq 50\%$	■
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie oraz sposób podawania leku	<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>	
Leczenie dodatkowe	<p>Okres prefazy był dozwolony w przypadku przyjęcia deksametazonu lub hydroksymocznika w celu zmniejszenia obciążenia chorobą i częstości występowania zespołu lizy guza. Dla pacjentów z >50% blastów w czasie skriningu, deksametazon był lekiem obowiązkowym podczas prefazy.</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	Skrining oraz prefaza: 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	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>), CR	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.	n (%)
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. Całkowity czas przeżycia oszacowano za pomocą metod Kaplana-Meiera ^{^^} .	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 lub zgonu niezależnie od przyczyny. RFS oszacowano za pomocą metod Kaplana-Meiera ^{^^} .	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 (%)

^{^^}Dane zaczerpnięte z protokołu udostępnionego przez Zleceniodawcę; *Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Horai)

Badanie	Horai
Charakterystyka badania	

Ocena wg skali NICE	2/8 pkt*	
Liczba ośrodków	bd	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Badanie otwarte (ang. <i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita remisja choroby; całkowita remisja choroby z normalizacją parametrów krwi; odpowiedź molekularna MRD. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Poszczególne zdarzenia niepożądane (w tym gorączka neutropeniczna, neutropenia, gorączka, limfopenia, wstrząs krwotoczny) 	
Analiza ITT	bd	
Utrata pacjentów z badania	bd	
Źródła finansowania	<i>Amgen</i>	
Publikacje do badania	<i>Horibe 2018a [21]</i>	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (≥ 2 nawroty, nawrót po allogenicznym HSCT lub choroba oporna na leczenie); Wznowa szpikowa definiowana jako odsetek blastów w szpiku kostnym $\geq 5\%$ (M1); Stan sprawności ogólnej mierzony w skali Karnofsky/Lansky wynoszący $\geq 50\%$, odpowiednio dla chorych ≥ 16 r.ż./ < 16 r.ż.; Brak zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nie określono. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	BLIN	
Liczebność	9	
Wiek w latach, mediana (zakres)	11 (7-17)	
Płeć męska, n (%)	4 (45)	
Wznowa po allo-HSCT, n (%)	6 (67)	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie oraz sposób podawania leku	<p>Blinatumomab był podawany w postaci ciągłej infuzji przez 4 tygodnie, następnie odstawiano leczenie na 2 tygodnie przez max. 5 cykli.</p> <p>Leczenie rozpoczynano od podania BLIN w dawce $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ p.c. na dzień przez I tydzień (1-7 dni), w kolejnych tygodniach trwania cyklu/ drugim cyklu dawka BLIN wynosiła $15/\text{m}^2$ p.c na dzień</p>	

Leczenie dodatkowe	bd	
Liczba cykli leczenia, mediana	2 (zakres: 1-5)	
Okres obserwacji	bd	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Całkowita remisja choroby	<5% blastów w szpiku kostnym	n (%)
Całkowita remisja choroby z jednoczesną normalizacją parametrów krwi	Brak definicji	n
Odpowiedz molekularna MRD	Brak definicji	n
AE prowadzące do zgonu	Brak definicji	n (%)
Poszczególne zdarzenia niepożądane	Brak definicji	n (%)

12.7. Charakterystyka badań klinicznych – Ida-FLA

Tabela 34. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Bengoa 2017)

Badanie		Bengoa 2017
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	3/8 pkt	
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe (Turcja)	
Metodyka	Typ badania	Retrospektywna seria przypadków (podtyp IVB)
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Badanie otwarte (ang. <i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita remisja choroby, uwzględniającą normalizację hematopoezy (CR, <i>complete remission</i>), częściowa remisja choroby (PR, <i>partial remission</i>), przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>), przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego, nawrót choroby, zgon <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> Toksyczność terapii (infekcje, neutropenia, gorączka neutropeniczna, zapalenie błony śluzowej, kardiotoxyczność, hepatotoksyczność, infekcje grzybicze) 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie dotyczy	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania	Bengoa 2017 [22]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci obu płci (chłopcy i dziewczynki) z oporną na leczenie/nawrotową postacią ostrej białaczki; 		

- Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz ostrą białaczką szpikową;
- Wiek w momencie włączenia od 9 miesięcy do 17 lat;
- Zgoda rodziców na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Nie określono.

Charakterystyka populacji¹

Cecha populacji/parametr		Ida-FLA	
Liczebność, N		18	
Wiek, mediana (zakres) [lata (mies. – lata)]		12 (9-17)	
Płeć żeńska, n (%)		3 (17*)	
Płeć męska, n (%)		15 (83*)	
Diagnoza, n (%)	Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	10 (56*)	
	Typ ALL	B-ALL	6 (60)
		T-ALL	4 (40)
	Ostra białaczka mieloblastyczna (AML)	8 (44*)	
	Typ AML	Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (dawnej FAB M2)	2
		Ostra białaczka mielomonocytoza (dawnej FAB M4)	2
		Ostra białaczka monoblastyczna i monocytoza (dawnej FAB M5)	1
		Wtórna AML	2
		Mięsak mieloidalny ^{&}	1
	Status choroby, n (%)	Pierwotnie oporna na leczenie ALL	3 (16,7*)
Pierwszy nawrót ALL		3 (16,7*)	
Drugi nawrót ALL		4 (22,2*)	
Pierwszy nawrót AML		5 (27,8*)	
Oporna na leczenie AML		3 (16,7*)	
Izolowane nacieki w szpiku kostnym, n (%)		13 (72*)	
Izolowana choroba pozaszpikowa, n (%)		3 (17*)	
Choroba połączona, n (%)		3 (17*)	
Miejsce izolowanej choroby pozaszpikowej, n (%)	CUN	4 (22*)	
	Jądra	1 (6*)	
	Węzeł chłonny	1 (6*)	

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Schemat Ida-FLA: idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).</p> <p>Fludarabina: 30 mg/m²/dzień podawana dożylnie przez 30 minut, cytarabina (Ara-C) w dawce 2000 mg/m²/dzień podawana dożylnie przez 3 godziny, rozpoczynając podawanie po 3,5 h po zakończeniu infuzji zawierającej fludarabinę przez 4 kolejne dni (dni 1-4). Idarubicyna podawana była w dawce 12 mg/m²/dzień w postaci 1-godzinnej infuzji przez 3 kolejne dni (dni 2-4), rozpoczynając podawanie na godzinę przed infuzją Ara-C.</p> <p>Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF): 200 lub 400 µg/m²/dzień od dnia 0 do dnia, w którym poziom neutrofilii wynosił >1000/µL u 10 pacjentów, podczas gdy u 8 pacjentów rozpoczęto podawanie 48 godzin po zakończeniu leczenia.</p> <p>Drugi cykl leczenia Ida-FLA podawany był jako faza leczenia konsolidacyjnego.</p>	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna	
Leczenie dodatkowe	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali trimetoprim-sulfametoksazol oraz profilaktykę przeciwgrzybiczą.</p> <p>Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie przechodzili allo-HSCT, jeśli posiadali odpowiednią dawkę.</p>	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	bd	
Informacje dodatkowe	<p>Idarubicyna nie została podana u 12 pacjentów uprzednio bardzo intensywnie leczonych celem obniżenia wskaźnika kardiotoksyczności. W przypadku nie osiągnięcia całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia, dodawano Ida do schematu FLA.</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zgon	Wystąpienie zgonu	n
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu lub ostatniej obserwacji chorego	mediana
Całkowita remisja choroby (CR)	Wszystkie poniższe: brak fizycznych objawów choroby, brak obecności pozaszpikowych ognisk choroby, brak blastów we krwi obwodowej, <5% blastów w szpiku kostnym, normalizacja hematopoezy oraz brak blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym	n (%)
Częściowa remisja choroby (PR)	Odsetek blastów w szpiku kostnym pomiędzy 5-25%	n (%)
Nawrót choroby	Nie podano	n (%)
Aplazja szpiku kostnego	<5% blastów w szpiku kostnym lub we krwi, brak pozaszpikowych ognisk choroby, brak oznak normalizacji parametrów krwi, brak normalizacji hematopoezy	n (%)
Przeszczepienie szpiku kostnego	Nie dotyczy (tylko dla pacjentów, którzy uzyskali CR)	n (%)
Toksyczność terapii	Działania niepożądane kategoryzowano zgodnie z kryteriami NCTAE ersja 4.0	n (%)

1) przedstawiono charakterystykę wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, charakterystykę populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem dla Blincyto® przedstawiono w rozdziale 12.4; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Pacjent z mięśniakiem

mieloidalnym otrzymał leczenie FLA po pierwszym nawrocie, następnie przeszedł allo-HSCT, 20 miesięcy po przeszczepie nastąpił nawrót choroby, pacjent otrzymał wówczas drugi cykl FLA.

Tabela 35. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Tavil 2010)

Badanie	Tavil 2010	
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	3/8 pkt	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Turcja)	
Metodyka	Typ badania	Retrospektywna seria przypadków (podtyp IVB)
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Badanie otwarte (ang. <i>open-label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita remisja choroby, uwzględniająca normalizację hematopoezy (CR, <i>complete remission</i>), częściowa remisja choroby (PR, <i>partial remission</i>), brak odpowiedzi na leczenie (nR, <i>non response</i>), przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>), przeszczepienie HSCT (wśród tych, którzy uzyskali CR); nawrót choroby, zgony <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Toksyczność terapii (nudności i wymioty, przejściowe podwyższenie ASPAT, hyperbilirubinemia, kardiotoxyczność, zapalenie błony śluzowej, infekcje grzybicze, infekcje, gorączka neutropeniczna) 	
	Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie dotyczy
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Źródła finansowania	<i>The Turkish Academy of Sciences</i>	
Publikacje do badania	Tavil 2010 [23]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Dzieci obu obu płci (chłopcy i dziewczynki), Niepomyślnie rokująca ostra białaczka mieloblastyczna oraz ostra białaczka limfoblastyczna; Wcześniejsze leczenie różnymi kombinacjami leków chemioterapeutycznych (grupa pacjentów była niejednorodna pod względem wcześniejszego zakresu chemioterapii); Pismemna zgoda na udział w badaniu 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nie określono. 		
Charakterystyka populacji¹		
Cecha populacji/parametr	Ida-FLA	
Liczebność, N	25	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	12 (2-17)	
Płeć żeńska, n (%)	11 (44)	

	Płeć męska, n (%)	14 (56)	
Diagnoza, n (%)	Ostra białaczka mieloblastyczna (AML)/Pacjenci, którzy przeżyli	16 (64*)/5 (20*)#	
	Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana (dawnej FAB M0)	1	
	Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzwania (dawnej FAB M1)	2	
	Ostra białaczka szpikowa z dojrzwaniem (dawnej FAB M2)	3	
	Ostra białaczka szpikowa z dojrzwaniem (dawnej FAB M4)	2	
	M4-eo	1	
	Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawnej FAB M5)	1	
	Ostra białaczka megokarioblastyczna (dawnej FAB M7)	1	
	Wtórna AML	5	
	Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)	9 (36*)	
	Typ ALL	B-ALL (CALLA(+))	8
	T-ALL	1	
	Status choroby, n (%)	Oporna na leczenie ALL	2 (8*)
Drugi nawrót ALL		5 (20*)	
Trzeci nawrót ALL		2 (8*)	
Oporna na leczenie AML		3 (12*)	
Pierwszy nawrót AML		8 (32*)	
Drugi nawrót AML		5 (20*)	
Nacieki w szpiku kostnym, n (%)		25 (100)	
Miejsce wznowy pozaszpikowej, n (%)	Ogółem	7 (28*)	
	CUN	2 (8*)	
	Kości	2 (8*)	
	Jądra	1 (4*)	
	Oczy	1 (4*)	
	Oczy oraz CUN	1 (4*)	
Charakterystyka interwencji			

Dawkowanie	<p>Schemat Ida-FLA: idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).</p> <p>Fludarabina: 30 mg/m²/dzień w postaci 30-minutowej infuzji dożylną przez 4 kolejne dni (dni 1-4); cytarabina (arabinozyd cytozynowy): 2000 mg/m²/dzień w postaci 3-godzinnej infuzji dożylną przez 4 kolejne dni (dni 1-4);</p> <p>Cytarabina podawana byłaby 4 godzinach po rozpoczęciu przyjmowania fludarabiny; idarubicyna: 12 mg/m²/dzień w postaci 1-godzinnej infuzji dożylną przez 3 kolejne dni (dni 2-4), Ida podawana była na godzinę przed infuzją Ara-C. Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF): 400 µg/m²/dzień od dnia 0 do dnia, w którym poziom neutrofilii będzie wynosił $>1,0 \times 10^9/L$.</p> <p>Drugi cykl leczenia Ida-FLA podawany był jako faza leczenia konsolidacyjnego.</p>	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna	
Leczenie dodatkowe	<p>W przypadku pacjentów z ryzykiem zespołu rozpadu guza zalecane było nawadnianie, alkalizacja oraz podanie allopurinolu.</p> <p>Kortykosteroidy w postaci kropli do oczu podawane były co 6 godzin przed rozpoczęciem pierwszej infuzji Ara-C do 12 godzin po przyjęciu ostatniej infuzji Ara-C.</p> <p>W schemacie chemioterapii stosowany był lek przeciwwymiotny (ondansetron lub granisetron).</p> <p>W celu profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej stosowany był odpowiednio: trimetoprim-sulfametoksazol, w dawce 5 mg/kg masy ciała/dzień, podawany 3 razy w tygodniu oraz flukonazol w dawce 3 mg/kg masy ciała/dzień.</p>	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji, średnia (SD) [mediana (zakres)]	13,2 (12,6) [6 (1-48)] miesięcy	
Informacje dodatkowe	<p>Spośród 25 dzieci uczestniczących w badaniu, 7 dzieci (28%) otrzymało 1 cykl leczenia, 17 dzieci (68%) otrzymało 2 cykle leczenia, natomiast 1 pacjent otrzymał 3 cykle FLA oraz Ida-FLA. Spośród 44 podanych cykli, 35 cykli (79,5%) było podawanych w schemacie Ida-FLA, natomiast 9 cykli (20,5%) – w schemacie FLA bez Ida. W przypadku wystąpienia kardiotoxyczności, stwierdzonej na podstawie badania echokardiograficznego po pierwszym schemacie Ida-FLA, pacjentom podawano wyłącznie schemat FLA w celu jej uniknięcia.</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zgon	Wystąpienie zgonu	n (%)
Przeżycie całkowite (OS)	Brak definicji	mediana
Całkowita remisja choroby (CR)	<5% blastów w szpiku kostnym wraz prawidłową hematopoezą (definiowaną jako: całkowita liczba neutrofilii $>1,0 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $>50 \times 10^9/L$,	n (%)
Częściowa remisja choroby (PR)	Co najmniej 50% redukcja blastów w szpiku kostnym	n (%)
Nawrót choroby	Nie podano	n (%)
Przeszczepienie szpiku kostnego	Nie dotyczy (tylko dla pacjentów, którzy uzyskali CR)	n (%)
Toksyczność terapii	Nie podano	n (%)

1) przedstawiono charakterystykę wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, charakterystykę populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem dla Blincyto® (n=11) przedstawiono w rozdziale 0; *Obliczono na podstawie dostępnych danych;#Dla N=25

Tabela 36. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Yalman 2000)

Badanie		Yalman 2000
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE		2/8 pkt
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe (Turcja)
Metodyka	Rodzaj badania	Retrospektywna seria przypadków (Podtyp IVC)
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Badanie otwarte (ang. <i>open-label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja choroby, uwzględniająca normalizację hematopoezy (CR, <i>complete remission</i>), • Częściowa remisja choroby (PR, <i>partial remission</i>); • Przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>), • Przeszczepienie HSCT; • Nawrót choroby; • Zgony <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toksyczność terapii (nudności oraz wymioty, zdarzenia neurologiczne, zdarzenia sercowe, zaburzenia pracy nerek, infekcje, hiperbilirubinemia, zapalenie błony śluzowej, sepsa, gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, etc)
Informacja o utracie pacjentów z badania		Nie dotyczy
Analiza ITT		Nie dotyczy
Źródła finansowania		bd
Publikacje do badania		Yalman 2000 [24]
Kryteria włączenia		
		<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej, nawrotową postacią ostrej białaczki mieloblastycznej, przewlekłą białaczką mielomonocytową, przewlekłą białaczką szpikową w ostrej fazie przełomu blastycznego; • Wiek: 3-18 lat (mediana wieku 10 lat); • Pacjenci z prawidłową funkcją serca, nerek oraz wątroby. • Pisemna zgoda na udział w badaniu;
Kryteria wykluczenia		
		<ul style="list-style-type: none"> • Nie określono.
Charakterystyka populacji¹		
Cecha populacji/parametr		Ida-FLA
Liczebność, N		17
Wiek, mediana (zakres) [lata]		10 (3-18)

Diagnoza, n (%)	Nawrotowa ALL	6 (35,3)*
	Nawrotowa AML	9 (52,9)*
	Przewlekła MML	1 (5,9)*
	Przewlekła ML w ostrej fazie przełomu blastycznego	1 (5,9)*
Typ ALL, n	B (L ₃)-ALL	2
	Pre-B-ALL	3
	T-ALL	1
Typ AML, n	Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana (dawniej FAB M0)	1
	Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)	2
	Ostra białaczka mielomonocytoza (dawniej FAB M4)	2
	Ostra białaczka monoblastyczna i monocytoza (dawniej FAB M5)	4
Status choroby, n (%)	Pierwszy nawrót	13 (76,5)*
	Drugi nawrót	3 (17,6)*
	Trzeci nawrót	1 (5,9)*
Nawrót AML po przeszczepie szpiku kostnego, n (%)	Ogółem	5 (29,4)*
	Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego	3 (17,6)*
	Autologiczny przeszczep szpiku kostnego	1 (5,9)*
	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej	1 (5,9)*
Miejsce wznowy pozaszpikowejn (%)	Ogółem	5 (29,4)*
	CUN	2 (11,8)*
	Kości	1 (5,9)*
	Jadra	2 (11,8)*
Czas trwania pierwszej remisji choroby, n (%)	≤ 6 miesięcy	3 (17,6)*
	7-17 miesięcy	7 (41,2)*
	18-35 miesięcy	4 (23,5)*
	≥ 36 miesięcy	1 (5,9)*
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Schemat Ida-FLA: idarubicyna, fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).</p> <p><u>Idarubicyna</u>: 10 mg/m² była podawana podczas dni 2-4 w postaci dożylniej przez 30 minut. Dawka idarubicyny została zredukowana do 8 mg/m² u ostatnich 5 pacjentów w celu zredukowania mielosupresji.</p> <p><u>Fludarabina</u>: 30 mg/m² w postaci 30-minutowej infuzji dożylniej, codziennie przez 5 kolejnych dni.</p>	

	<p><u>Cytarabina</u> w wysokich dawkach (2000 mg/m²) była podawana przez 5 kolejnych dni, w postaci 4-godzinnej infuzji, rozpoczęcie przyjmowanie cytarabiny następowało po 4 godzinach po przyjęciu fludarabiny.</p> <p><u>Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)</u>: podawany był dnia 0 a następnie jego przyjmowanie było kontynuowane do uzyskania całkowitego poziomu neutrofilii > 1000 μl, G-CSF podawany był w dawce 400 μg/m²/d przez 30 minut w postaci infuzji dożylniej.</p> <p>Pacjenci otrzymywali terapię w izolowanych pomieszczeniach, wszyscy pacjenci mieli założony centralny cewnik żylny .</p>	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna	
Leczenie dodatkowe	<p>W celu profilaktyki u ostatnich 7 pacjentów podawano immunoglobulinę w postaci dożylniej w dawce 0,2 g/m²/kg dwa razy/tydzień), amfoterycynę B w dawce 2x4 mg/dzień oraz ceftazydim w dawce 2x1 g/dzień w postaci inhalacji. Ponadto podczas kursów chemioterapii pacjentom podawano leki przeciwwymiotne (ondansetron).</p> <p>Całkowite żywienie pozajelitowe, dożylnie antybiotyki i środki przeciwgrzybicze były podawane zgodnie z aktualnymi protokołami, gdy było to konieczne.</p> <p>Stosowano napromieniowane produkty krwiopochodne.</p> <p>Po uzyskaniu poprawy hematologicznej (liczba neutrofilii > 1x10⁹/L, liczba płytek krwi > 100x10⁹/L) rozważano przeszczep szpiku kostnego.</p>	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	bd	
Informacje dodatkowe	<p>17 pacjentów otrzymało 25 cykli leczenia.</p> <p>Drugi cykl leczenia Ida-FLA był planowany po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia. Pacjenci, którzy uzyskali CR oraz posiadali odpowiednią dawkę szpiku kostnego przechodzili allogeniczny przeszczep szpiku.</p> <p>i - z odpowiednią dawką szpiku kostnego przeszedł allogeniczne limfocyty dawcy BMT transfuzowano do pacjentów nawracających po allogenicznym BMT. Transfuzja limfocytów od dawcy była wykonywana u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego.</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zgony	Wystąpienie zgonu	n
Przeżycie całkowite (OS)	Od momentu leczenia Ida-FLA do zgonu	Czas przeżycia
Remisja całkowita (CR)	<5% odsetek blastów w szpiku kostnym wraz z normalizacją hematopoezy (definiowanie jako: liczba neutrofilii >1,0 x 10 ⁹ /L, liczba płytek krwi >100 x 10 ⁹ /L)	n
Remisja częściowa (PR)	Co najmniej 50% redukcja blastów w szpiku kostnym	n
Nawrót choroby	Nie podano	n
Przeszczepienie szpiku kostnego	Nie podano	n
Toksyczność terapii	Nie podano	n lub n (%)

1) przedstawiono charakterystykę wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, charakterystykę populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem dla Blincyto® (n=11) przedstawiono w rozdziale;*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

12.8. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy głównej

Tabela 37. 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 38. 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
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1 pkt
Suma (max.8 punktów)	8/8 pkt

Tabela 39. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *Horai**

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

* przeprowadzenie oceny jakości badania jest znacznie ograniczone ze względu na sam charakter danych (jedynie streszczenie) tak więc uzyskany wynik oceny jest niem

Tabela 40. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *Bengoa 2017*

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

Tabela 41. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *Tavil 2010*

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

Tabela 42. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *Yalman 2000*

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

12.9. Ocena heterogeniczności badań dla blinatumomabu

Tabela 43. Ocena heterogeniczności badań włączonych do blinatumomabu

Charakterystyka badania	MT 103-205	RIALTO	Horai
Metodyka			
Randomizacja	Brak	Brak	Brak
Podwójne zaślepienie	Nie (badanie typu <i>open-label</i>)	Nie (badanie typu <i>open-label</i>)	Nie (badanie typu <i>open-label</i>)
Podtyp badania	Badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) [w klasyfikacji AOTMIT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa do przeprowadzenia]	Badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) [w klasyfikacji AOTMIT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa do przeprowadzenia]	Badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) [w klasyfikacji AOTMIT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa do przeprowadzenia]
Liczba ośrodków	26 ośrodków	20 ośrodków	bd
Ocena wg skali NICE	8/8	8/8	2/8
Utrata z badania/leczenia	56 pacjentów (80%)	72 pacjentów (73%)	bd
I-rzędowy punkt końcowy	Całkowita remisja (CR, ang. <i>complete remission</i>) w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia	Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse</i>	Wystąpienie toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki (ang. <i>dose limiting toxicity</i>)



Charakterystyka badania	MT 103-205	RIALTO	Horai
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy	Nie dotyczy	bd
Rodzaj przeprowadzonej analizy	Analiza FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wyniki dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję blinatumomabu.	Analiza FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wyniki dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję blinatumomabu	bd
Populacja			
Wielkość populacji	70 pacjentów	98 pacjentów	9 pacjentów (wyłącznie rasa żółta)
Wiek chorych w latach, mediana (zakres)	8 (<1-17)	8,5 (0,4-17,0)	11 (7-17)
Płeć męska, n (%)	47 (67)	57 (58)	4 (44,4)
Wyściowa liczba komórek blastycznych w szpiku kostnym, ≥50% n (%)	18 (26)	58 (59)	bd
	52 (74)	40 (41)	bd



Charakterystyka badania	MT 103-205	RIALTO	Horai
≥ 2 wcześniejsze nawroty choroby, n (%)	37 (52)	55 (56)	bd
Choroba oporna na leczenie, n (%)	39 (56)	34 (34)	bd
Interwencja i komparator			
Interwencja	BLIN	BLIN	BLIN
Dawka leku	I tydzień I cyklu: 5 µg/m ² / p.c. dzień, Kolejne tygodnie 2-4 I Cyklu oraz I-IV tydzień kolejnego cyklu: 15 µg/m ² / p.c.	tydzień I cyklu: 5 µg/m ² / p.c. dzień, Kolejne tygodnie 2-4 I Cyklu oraz I-IV tydzień kolejnego cyklu: 15 µg/m ² / p.c.	tydzień I cyklu: 5 µg/m ² / p.c. dzień, Kolejne tygodnie 2-4 I Cyklu oraz I-IV tydzień kolejnego cyklu: 15 µg/m ² / p.c.
Sposób podania	Ciągły wlew dożylny	Ciągły wlew dożylny	Ciągły wlew dożylny
Czas trwania cyklu	4 tygodnie (zachowaną przerwę wynoszącą 2 tygodnie pomiędzy każdym cyklem)	4 tygodnie (zachowaną przerwę wynoszącą 2 tygodnie pomiędzy każdym cyklem)	4 tygodnie (zachowaną przerwę wynoszącą 2 tygodnie pomiędzy każdym cyklem)
Liczba cykli w protokole leczenia	5 (2 cykle indukcji, 3 cykle konsolidacji w przypadku osiągnięcia CR w czasie dwóch pierwszych cykli)	5 (2 cykle indukcji, 3 cykle w przypadku osiągnięcia CR w czasie dwóch pierwszych cykli)	bd



Charakterystyka badania	MT 103-205	RIALTO	Horai
Okres leczenia	max 5 cykli (30 tygodni)	Max 5 cykli (30 tygodni)	Grupa chorych, która odpowiedziała na leczenie mogła przyjąć łącznie co najmniej 5 cykli (jako konsolidacja leczenia)
Okres obserwacji	2 lata	Do 18 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku	bd
Punkty końcowe			
CR, definicja, sposób przedstawienia wyników	<p>Całkowita remisja została zdefiniowana jako brak dowodów na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z <5% blastów w szpiku kostnym (M1). Całkowita remisja była analizowana również w zależności od normalizacji/braku obwodowej. Ocena CR była przeprowadzana po dwóch pierwszych cyklach leczenia, n (%)</p>	<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, n (%)</p>	<p>Całkowita remisja została zdefiniowana jako brak dowodów na obecność krążących blastów lub choroby pozaszpikowej, z <5% blastów w szpiku kostnym (M1). Ocena CR była przeprowadzana po dwóch pierwszych cyklach leczenia, n (%)</p>
OS, definicja, sposób przedstawienia wyników	<p>Czas od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem do zgonu niezależnie od przyczyny lub do daty ostatniej obserwacji, mediana (95% CI)</p>	<p>Czas od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem do zgonu, mediana (95% CI)</p>	<p>Nie oceniano</p>
RFS, definicja, sposób przedstawienia wyników	<p>RFS został oceniony dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję podczas badania i był mierzony od czasu pierwszej udokumentowanej wznowy lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, mediana (95% CI)</p>	<p>RFS został oceniony dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję podczas badania i był mierzony od czasu, kiedy pacjent uzyskał całkowitą remisję i był mierzony do czasu wystąpienia wznowy lub zgonu niezależnie od przyczyny, mediana (95% CI)</p>	<p>Nie oceniano</p>



Charakterystyka badania	MT 103-205	RIALTO	Horai
	<p>Odpowiedź molekularna 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.</p> <p>Odpowiedź MRD została zdefiniowana jako wykrycie <10⁻⁴ komórek blastycznych.</p> <p>Całkowita odpowiedź MRD definiowana była jako brak wykrywalnych komórek blastycznych, n (%)</p>	<p>Odpowiedź molekularna 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 lub cytometrii przepływowej, n (%)</p>	<p>Brak definicji, n</p>
Odpowiedź molekularna MRD definicja, sposób przedstawienia wyników			
Przeszczerpienie allo-HSCT ogółem, definicja, sposób przedstawienia wyników	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT, n (%)</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT, n (%)</p>	<p>Nie oceniano</p>
Przeszczerpienie allo-HSCT, definicja, sposób przedstawienia wyników	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których w czasie remisji z powodu leczenia BLIN podczas dwóch pierwszych cykli leczenia, przeprowadzono allo-HSCT, n (%)</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których w czasie remisji z powodu leczenia BLIN podczas dwóch pierwszych cykli leczenia, przeprowadzono allo-HSCT, n (%)</p>	<p>Nie oceniano</p>
Bezpieczeństwo, definicja, sposób przedstawienia wyników	<p>Zgodnie z kryteriami NCI CTC wersja 4.03, (n, %)</p>	<p>Zgodnie z kryteriami NCI CTC wersja 4.03, (n, %)</p>	<p>Brak definicji, n (%)</p>

12.10. Ocena heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego

Tabela 44. Ocena różnic w zakresie metodyki badań, populacji oraz ocenianych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego BLIN vs Ida-FLA

Zakres oceny	MT 103-205	RIALTO	Bengoa 2017	Tavil 2010	Yalman 2000	Komentarz
Metodyka badania						
Rodzaj badania	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej	Retrospektywna seria przypadków	Retrospektywna seria przypadków	Retrospektywna seria przypadków	Różnice w metodyce włączonych badań
Liczba ośrodków	Wielośrodkowe (26)	Wielośrodkowe (20)	Jednośrodkowe (Turcja)	Jednośrodkowe (Turcja)	Jednośrodkowe (Turcja)	-
Ocena jakości badania w skali NICE	8/8 pkt	8/8 pkt	3/8 pkt	3/8 pkt	2/8 pkt	Różnice w jakości badań, wynikające z ich różnej metodyki
Charakterystyka populacji						
N	70	98	2	7	2	Niewielka liczebność próby po stronie komparatora
Wiek, lata (zakres)	1-18	1-18	1-18	1-18	1-18	Brak uwag - spójne
PreB-ALL	+	+	+	+	+	Brak uwag - spójne
R/R ALL	+	+	+	+	+	Brak uwag - spójne
Brak chromosomu Ph i/lub genu BCP-ABL	+	+	bd	bd	bd	Niespójne**
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych						
Przeżycie całkowite (OS)	+	+	+	+	+	Oszacowano w oparciu o dane z poziomu pacjenta

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z BCP - ALL Ph- z ekspresją CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu ≥2 schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT

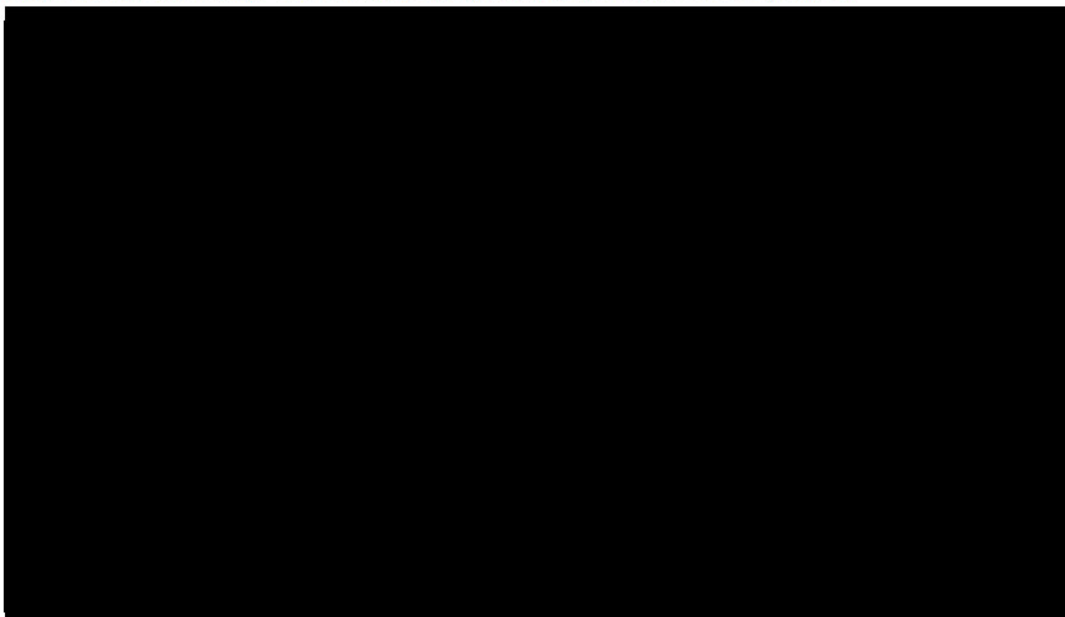


Przeżycie wolne do nawrotu choroby (RFS)	+	+	-	-	Nie oceniano w ramieniu komparatora
Remisja choroby (w tym CR, PR, aplazja)	+	+	+	+	Rozbieżności w definicji pomiędzy badaniami dla BLIN vs Ida-FLA dla całkowitej i częściowej remisji choroby
Odpowiedź MRD	+	+	-	-	Nie oceniano w ramieniu komparatora
Nawrót choroby	+	+	-	+	Brak definicji dla Ida-FLA
Przeszczepienie komórek krwiotwórczych	+	+	-	+	-
Zgony	+	+	+	+	-
Poważne/ ciężkie działania niepożądane	+	+	-	-	Nie oceniano w grupie komparatora
Poszczególne zdarzenia niepożądane	+	+	+	+	Zbieżność w zakresie następujących punktów końcowych: gorączka neutropeniczna, inekcje, nudności i/lub wymioty

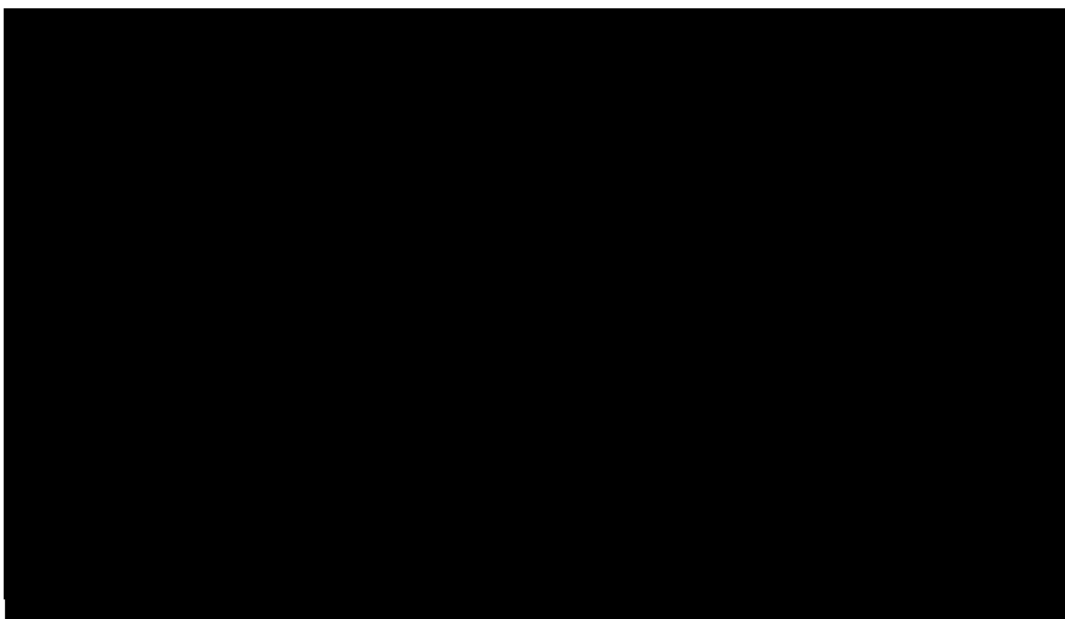
*w pracach dla komparatora dokonano oceny bezpieczeństwa terapii, bez zaraportowania danych oddzielnie dla chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną; ** zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu dopuszczono możliwość zdiagnozienia kryteriów włączenia w zakresie statusu chromosomu *Philadelphia*, mając na uwadze dane epidemiologiczne wskazujące, że częstość występowania genu BCR-ABL1 w populacji BCP-ALL dotyczy jedynie 2-4% [6] przypadków; ***) w programie lekowym założono podanie maksymalnie dwóch cykli terapii blinatumomabem w celu indukcji remisji

12.11. Graficzne wykresy metaanaliz (ang. *forest plot*)

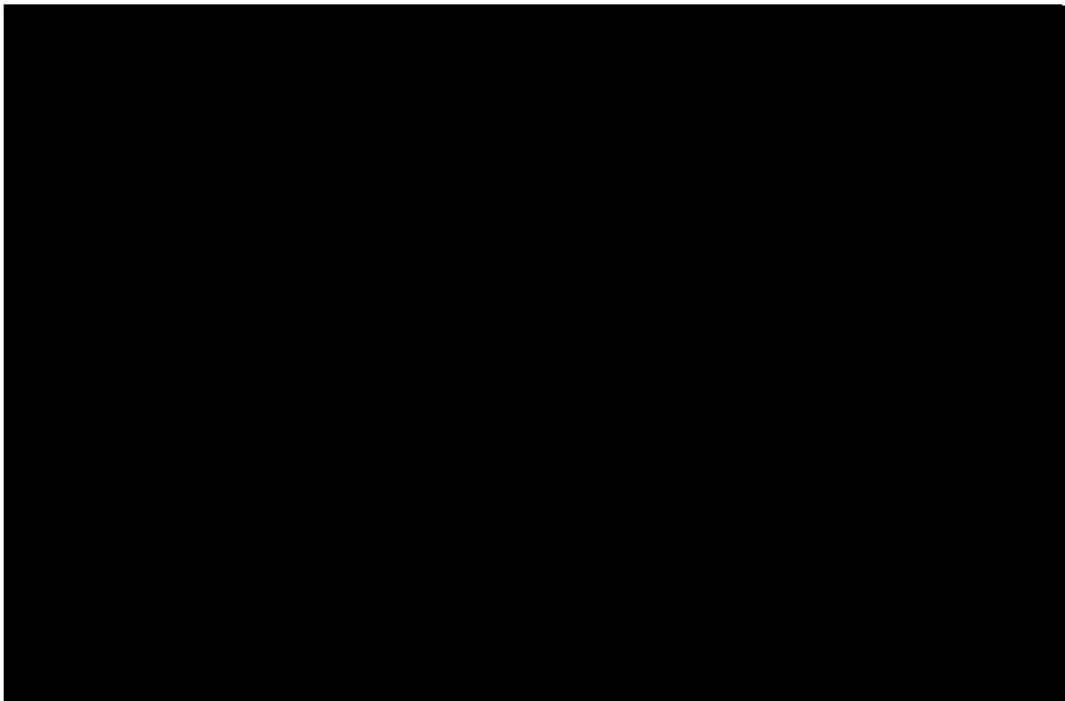
Wykres 3. Całkowita remisja - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



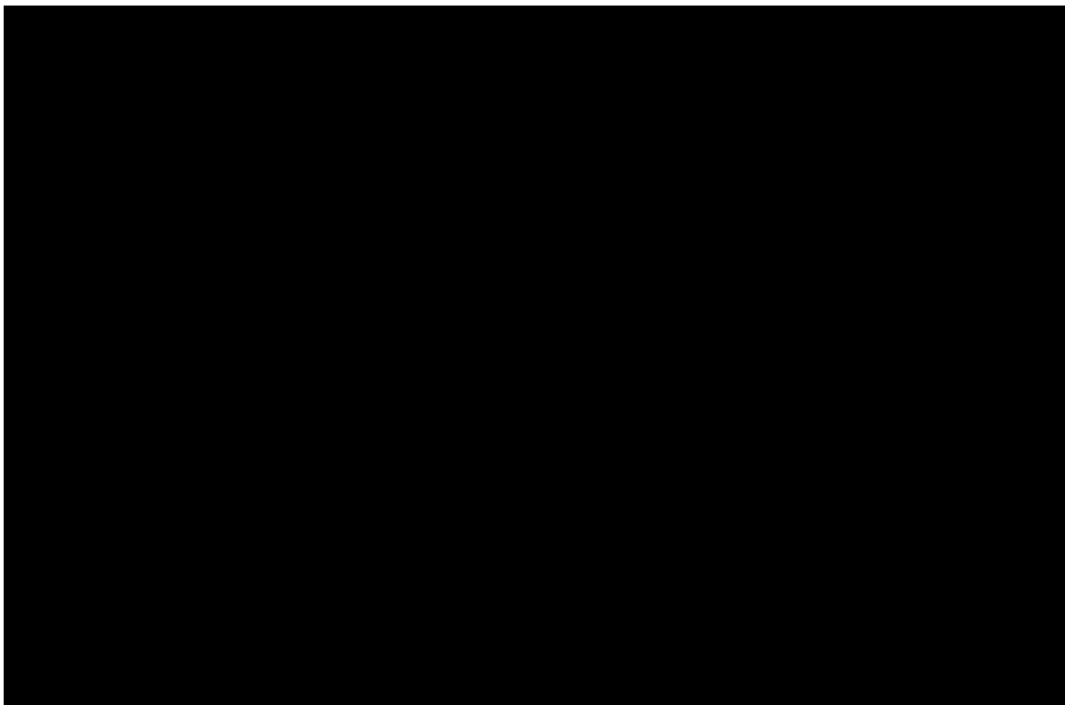
Wykres 4. Remisja całkowita z normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



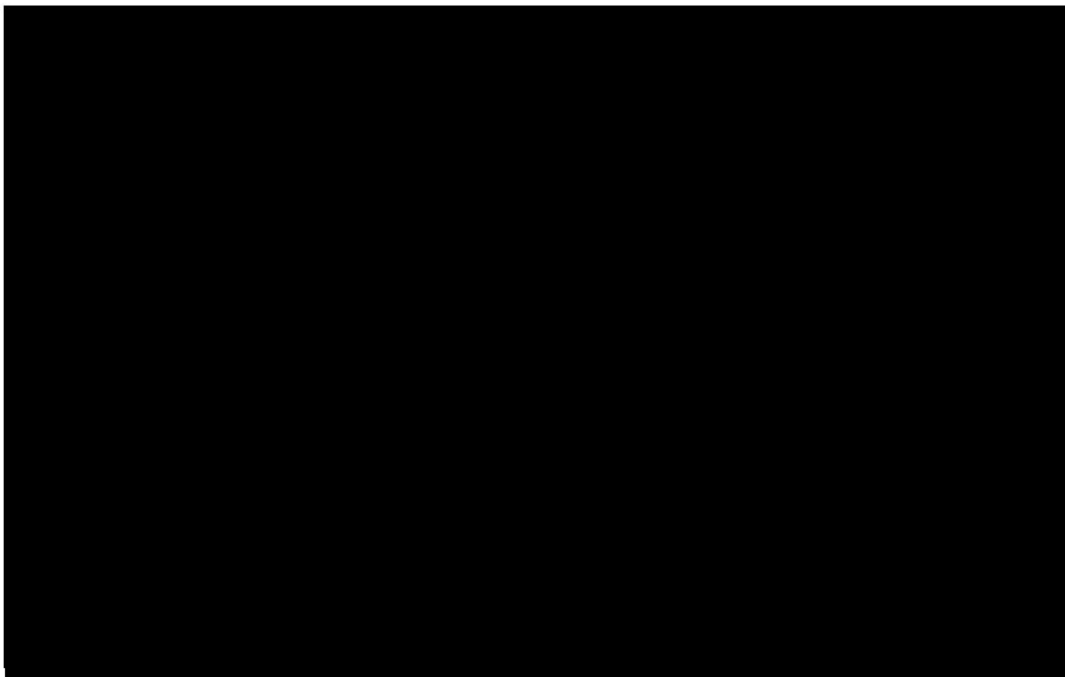
Wykres 5. Remisja całkowita z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



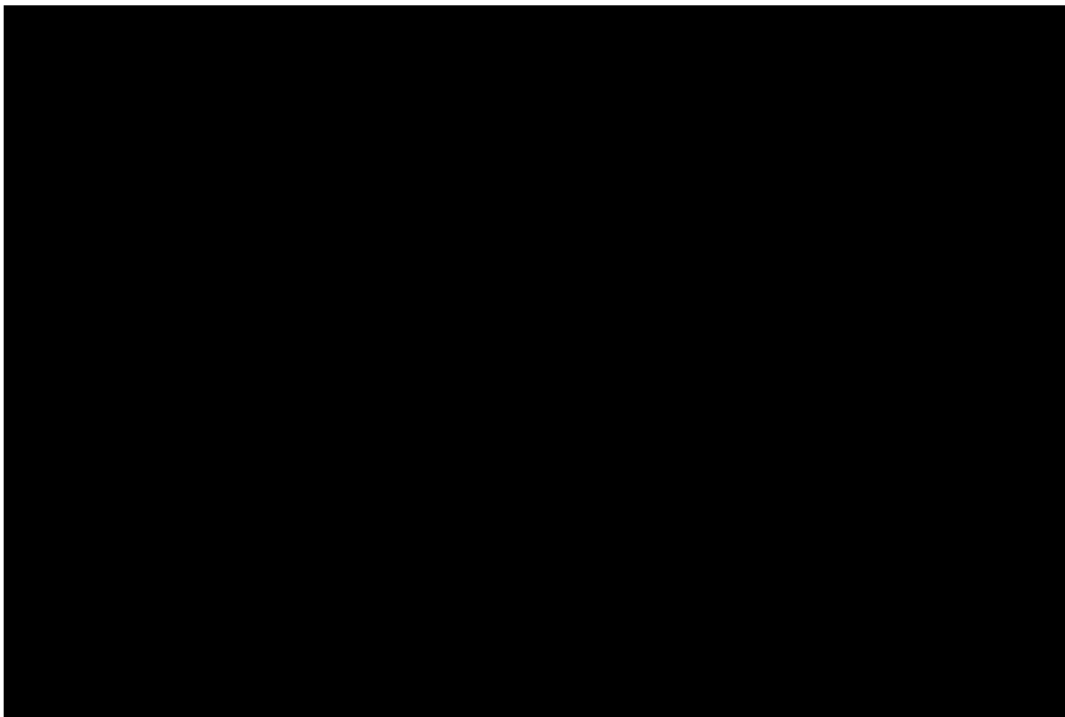
Wykres 6. Częściowa remisja - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



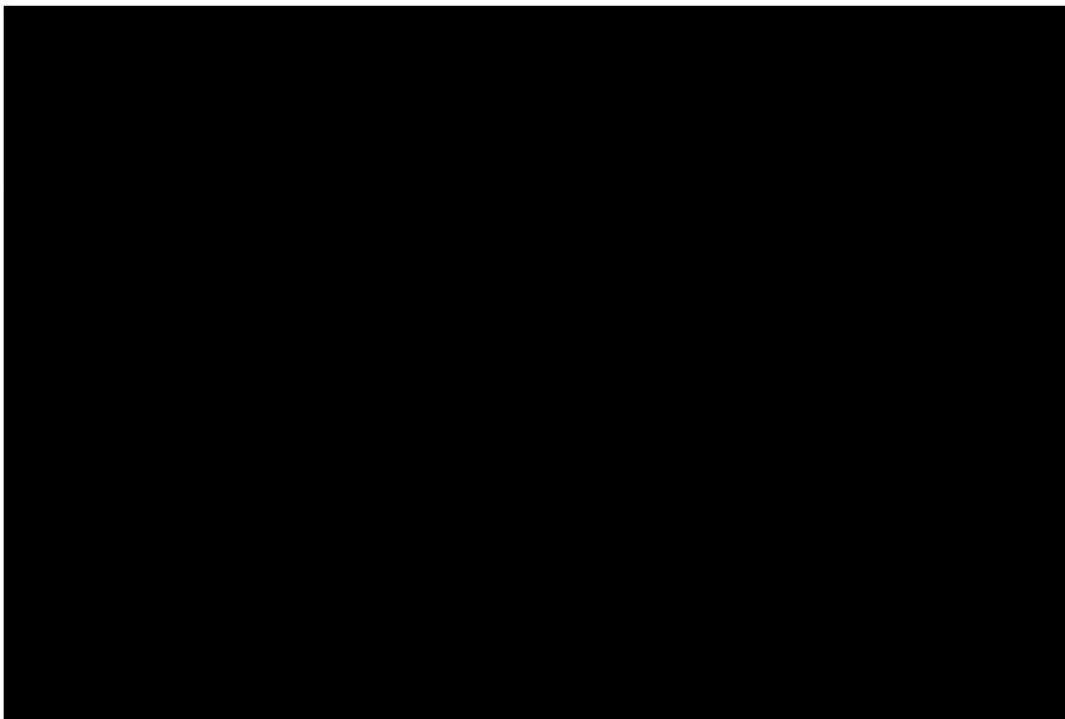
Wykres 7. Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



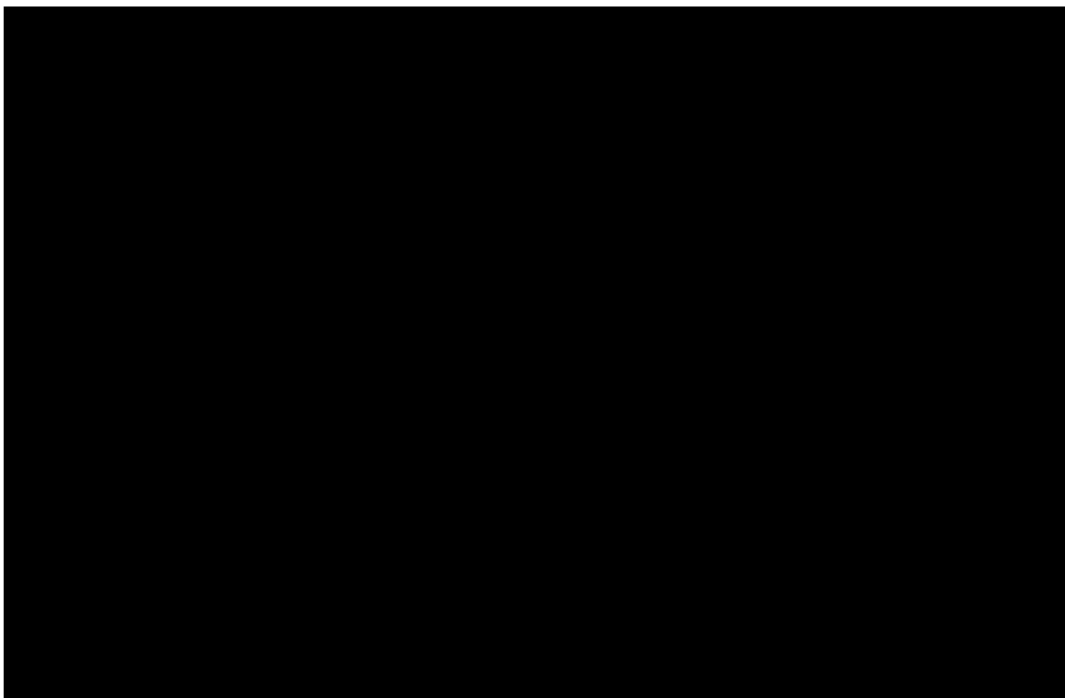
Wykres 8. Progresja choroby - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



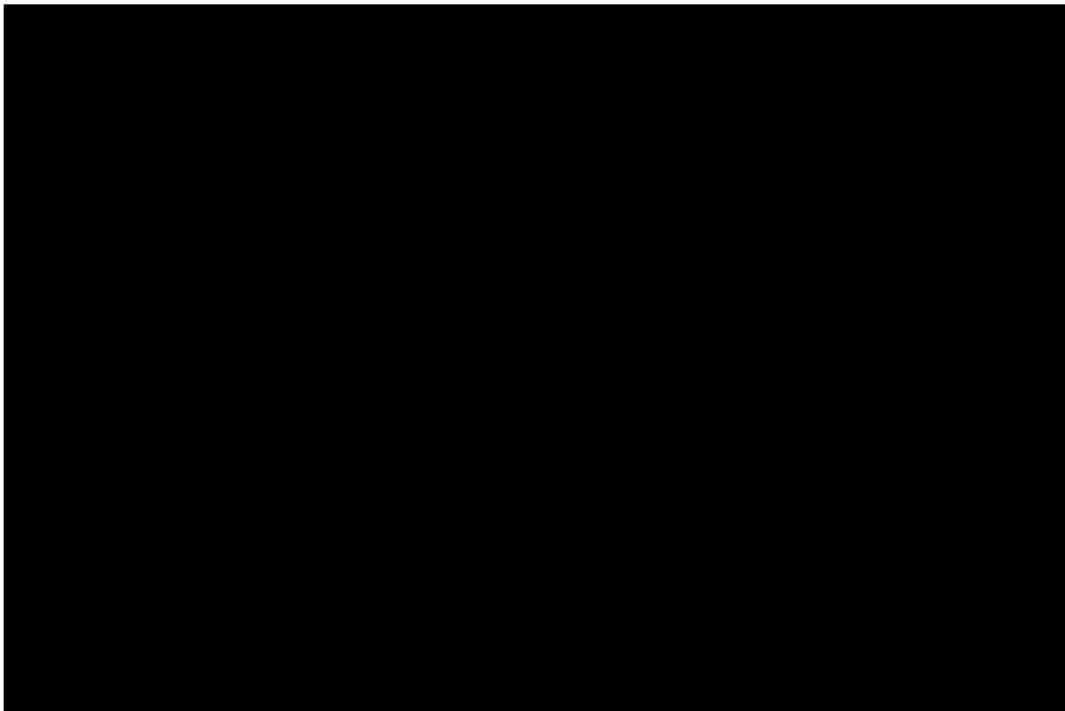
Wykres 9. Odpowiedź molekularna MRD - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



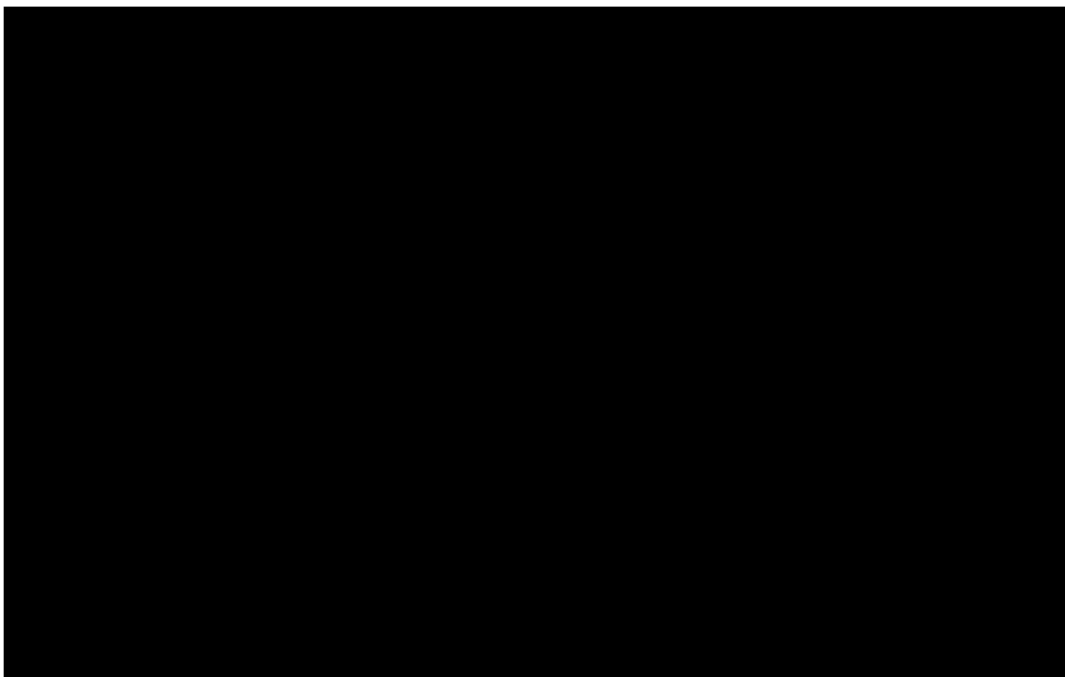
Wykres 10. Przeszczepienie allo-HSCT ogółem - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



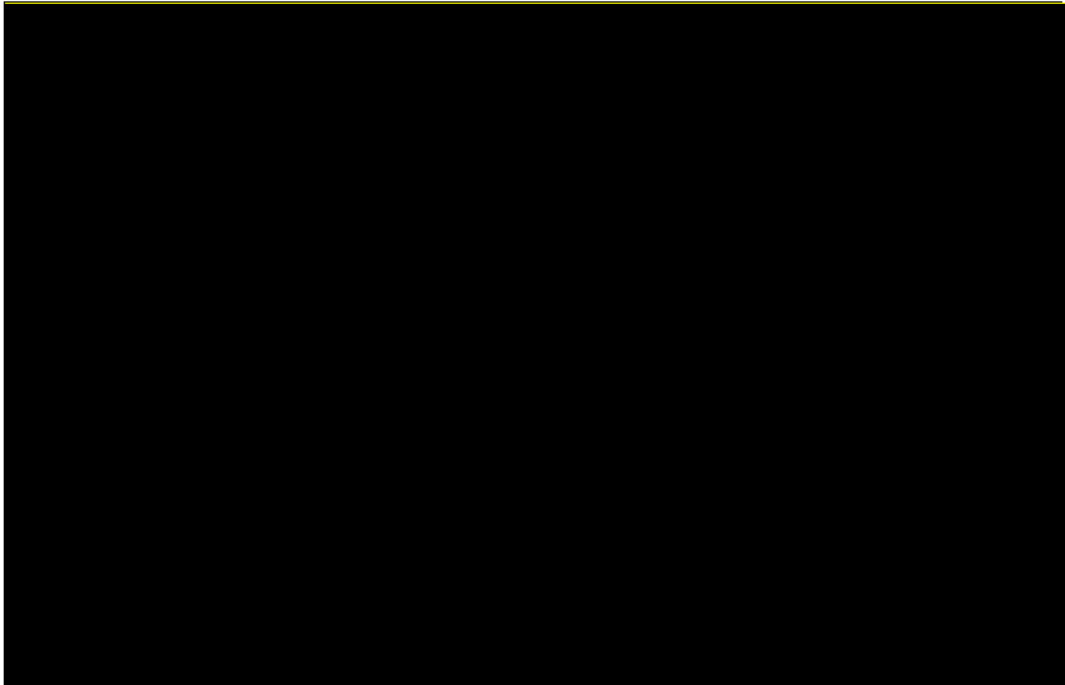
Wykres 11. Przeszczepienie allo-HSCT u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



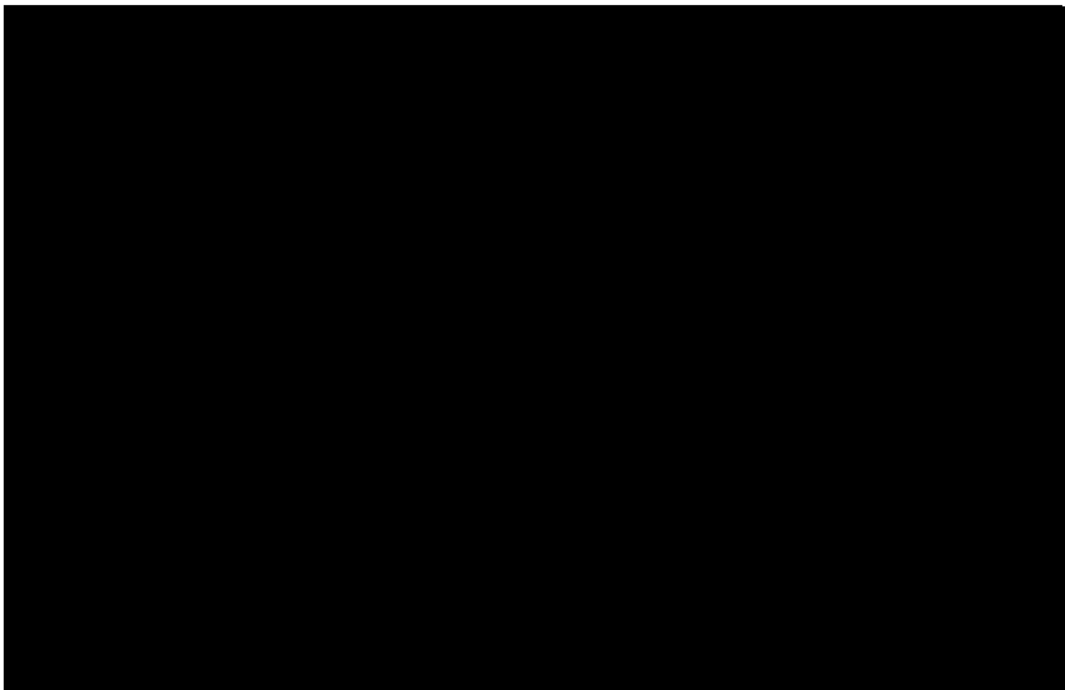
Wykres 12. AEs prowadzące do zaprzestania leczenia, związane z zastosowanym leczeniem - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



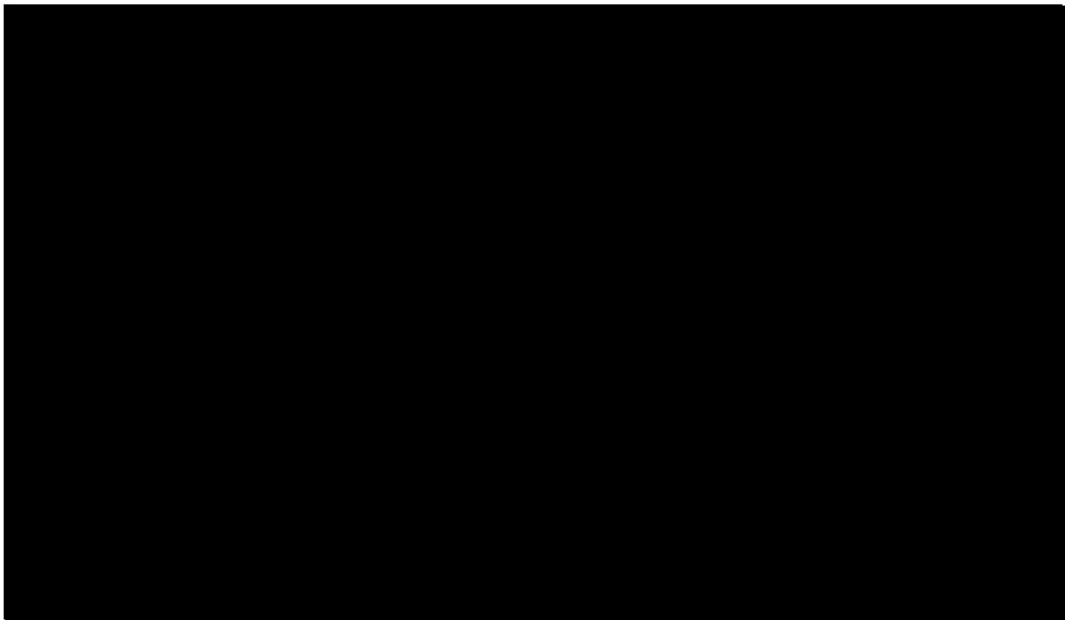
Wykres 13. Zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



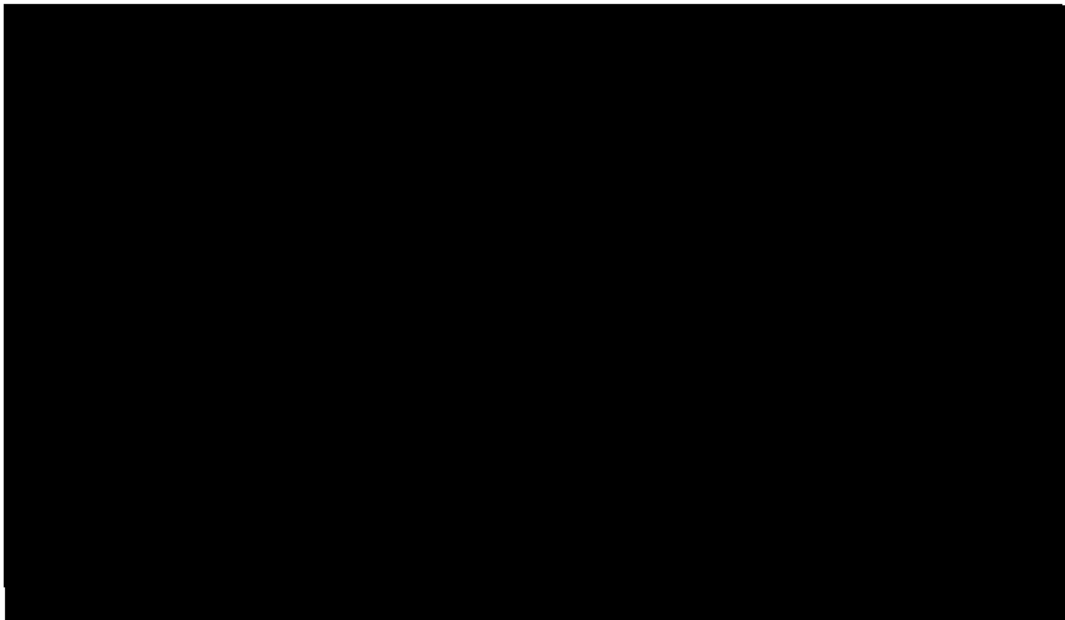
Wykres 14. Zdarzenia niepożądane ogółem ≥ 3 stopnia, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



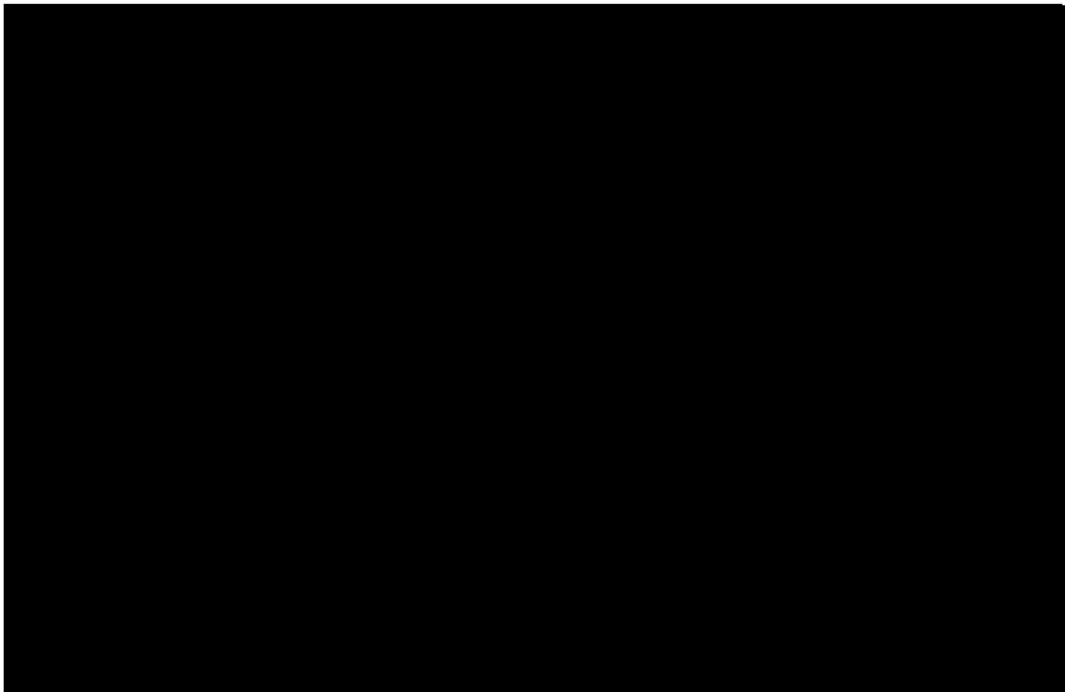
Wykres 15. AE prowadzące do zgonu pacjenta, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



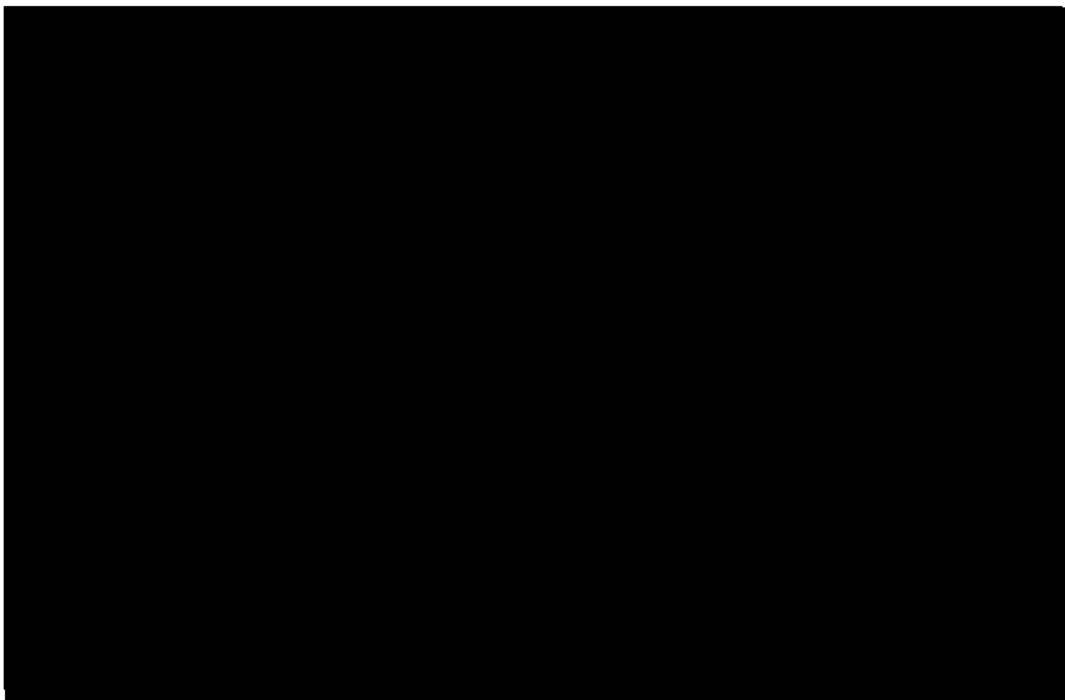
Wykres 16. AEs prowadzące do przerwania leczenia, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



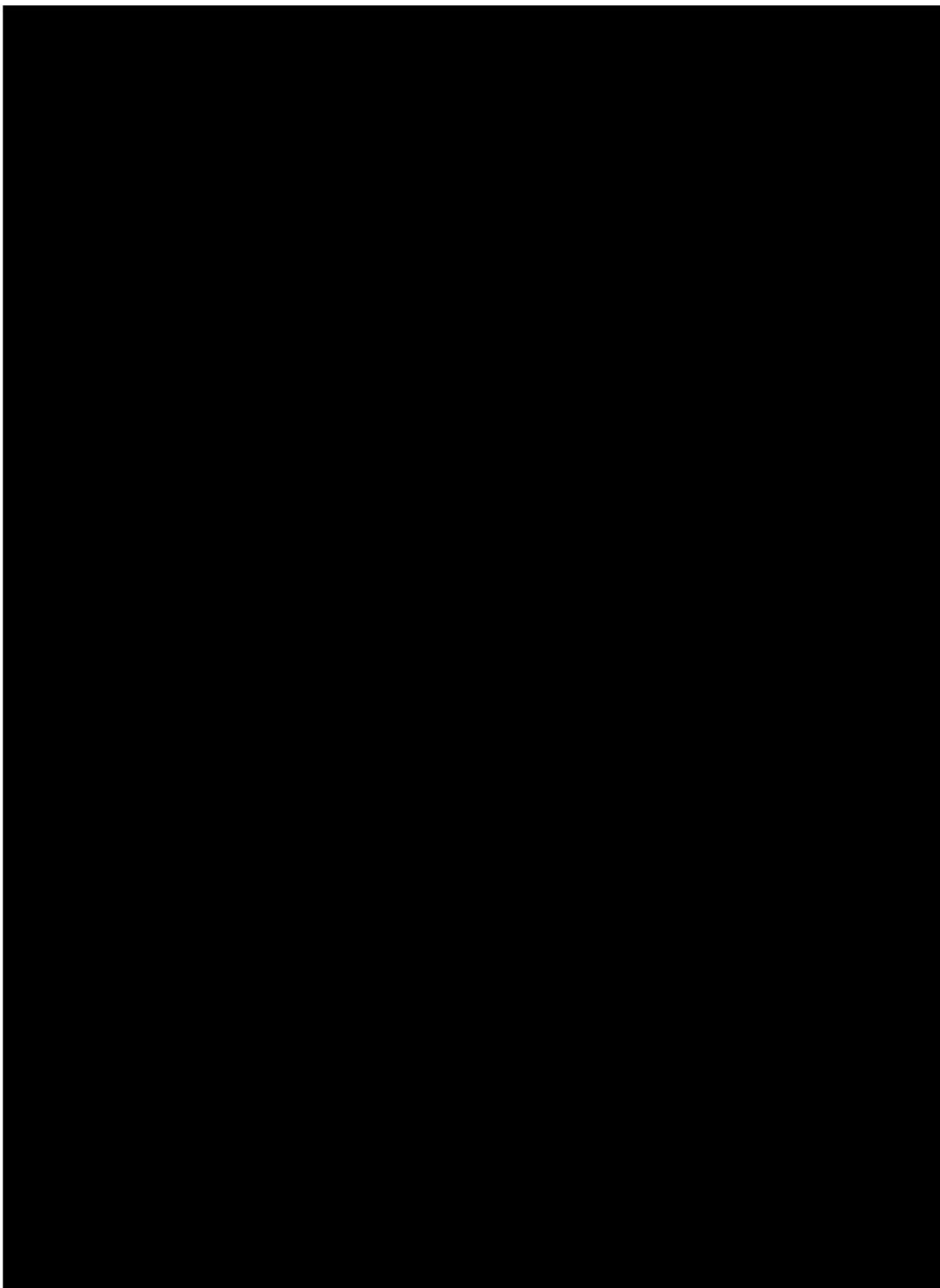
Wykres 17. AEs prowadzące do zaprzestania leczenia, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



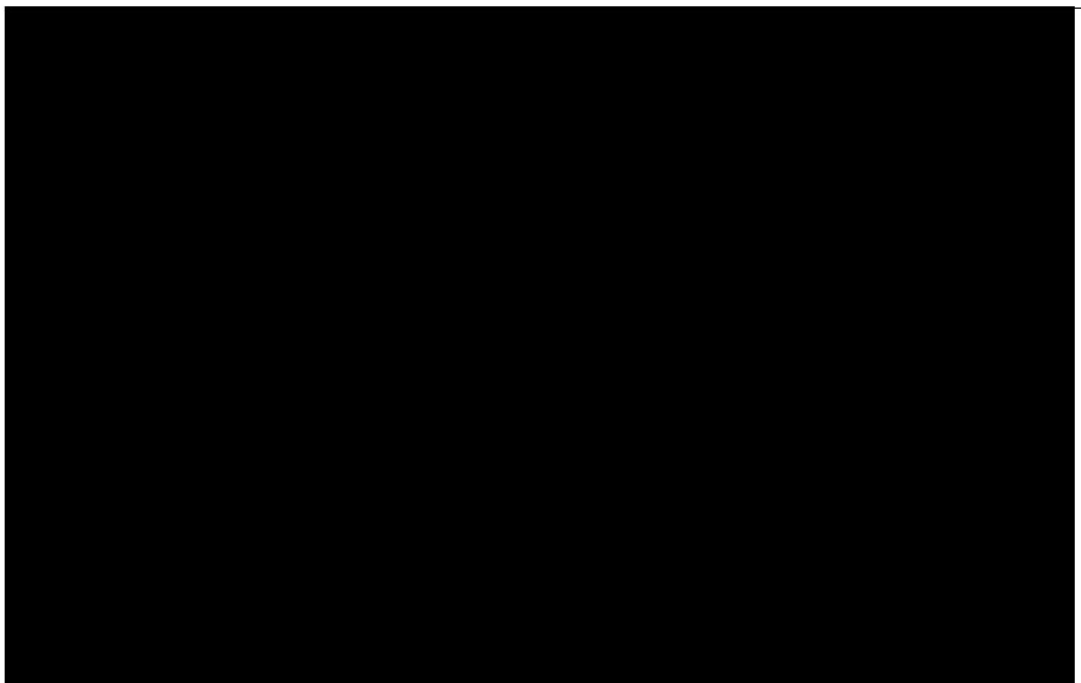
Wykres 18. Gorączka - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



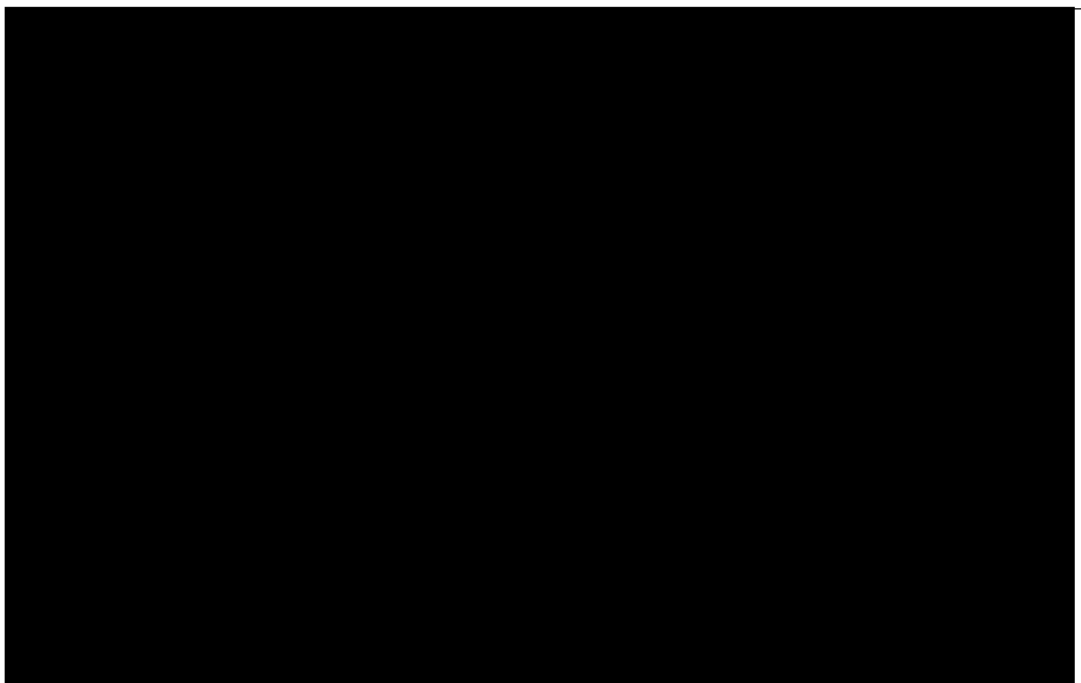
Wykres 19. Anemia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



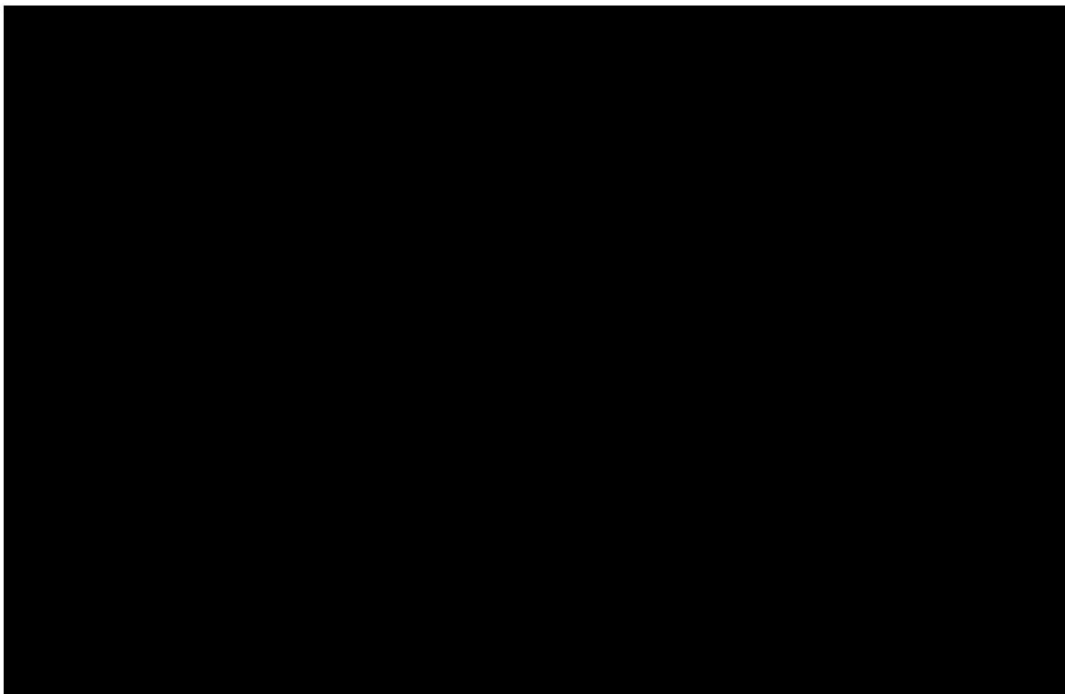
Wykres 21. Ból głowy - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



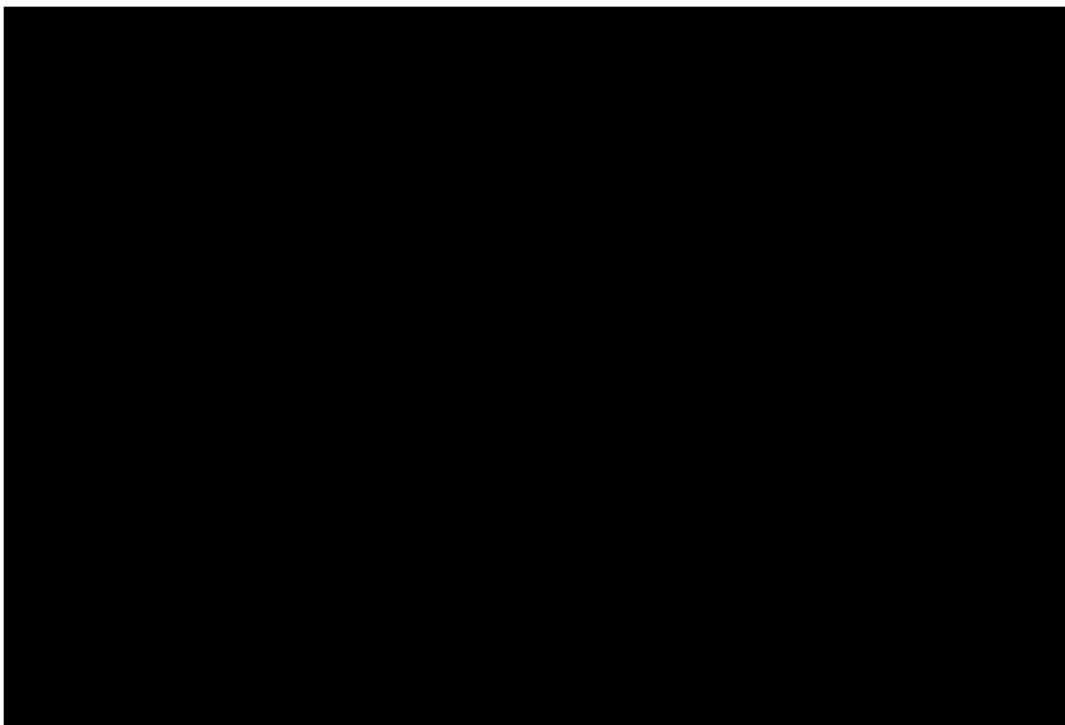
Wykres 22. Wymioty - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



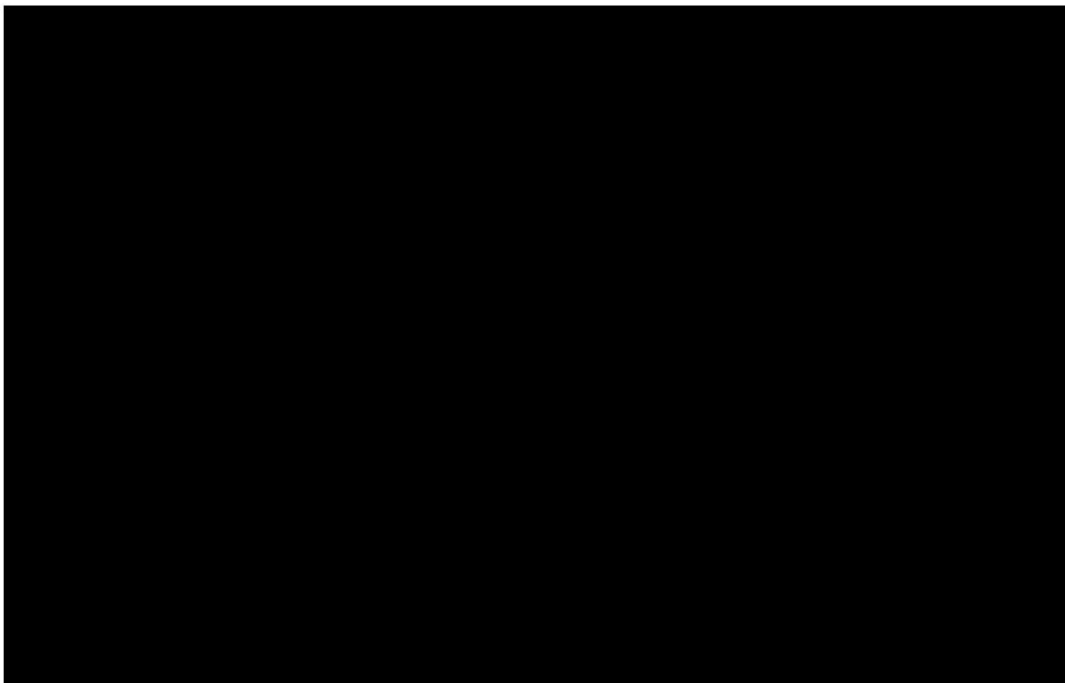
Wykres 23. Hipokaliemia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



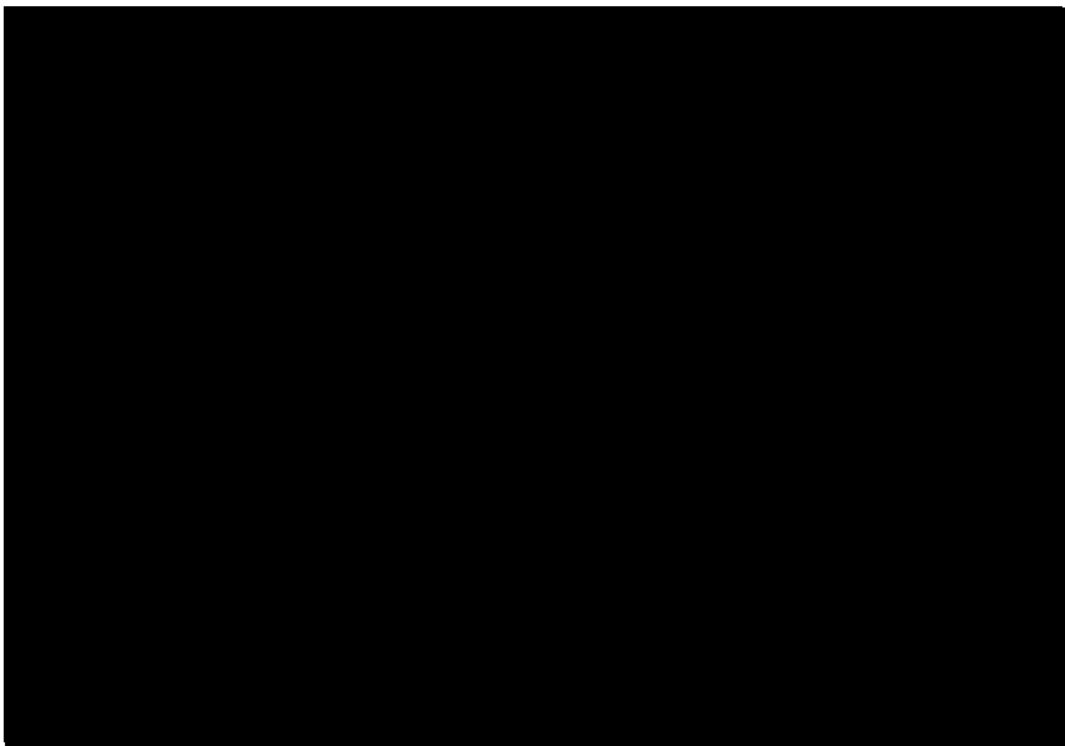
Wykres 24. Trombocytopenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



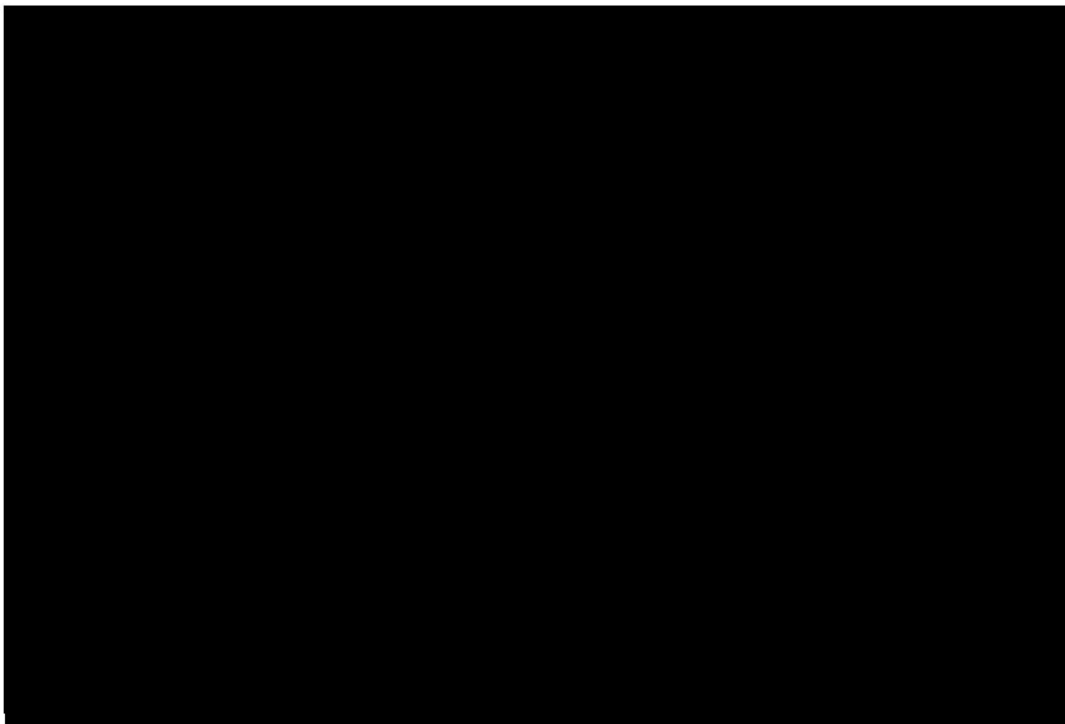
Wykres 25. Ból pleców - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



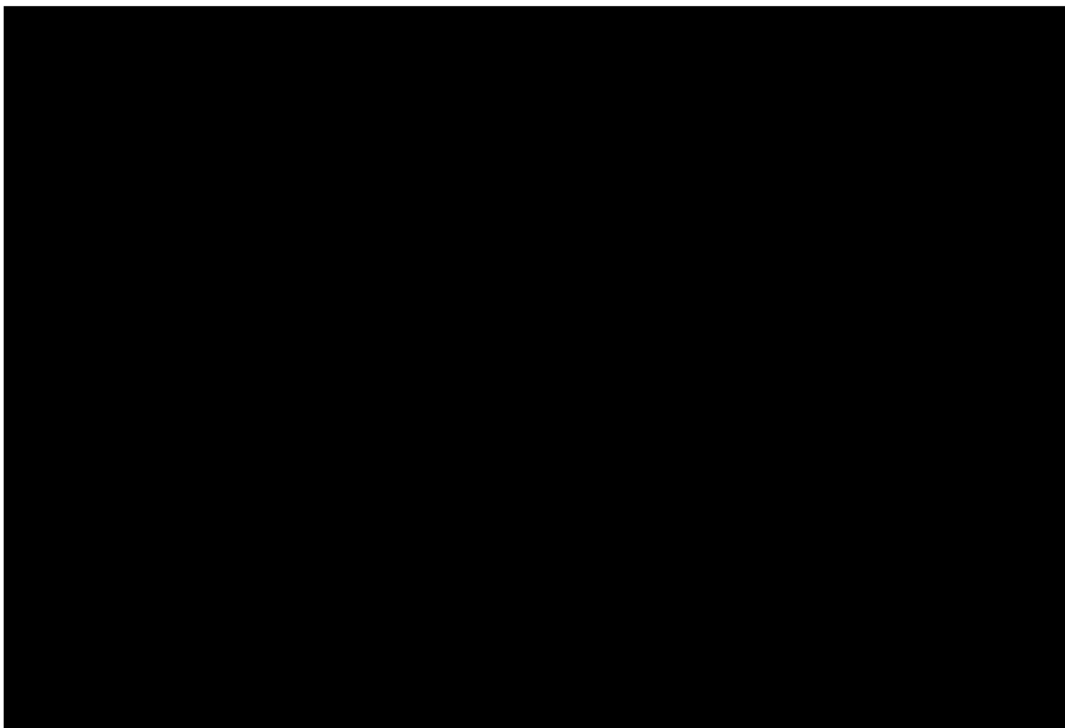
Wykres 26. Kaszel - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



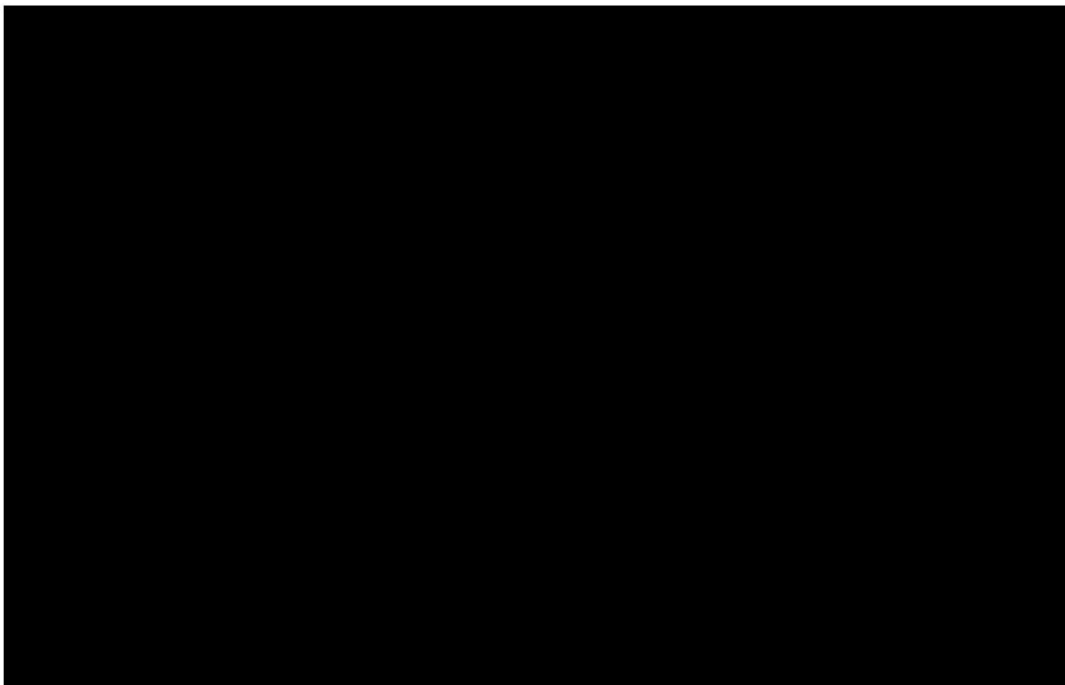
Wykres 27. Gorączka neutropeniczna - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



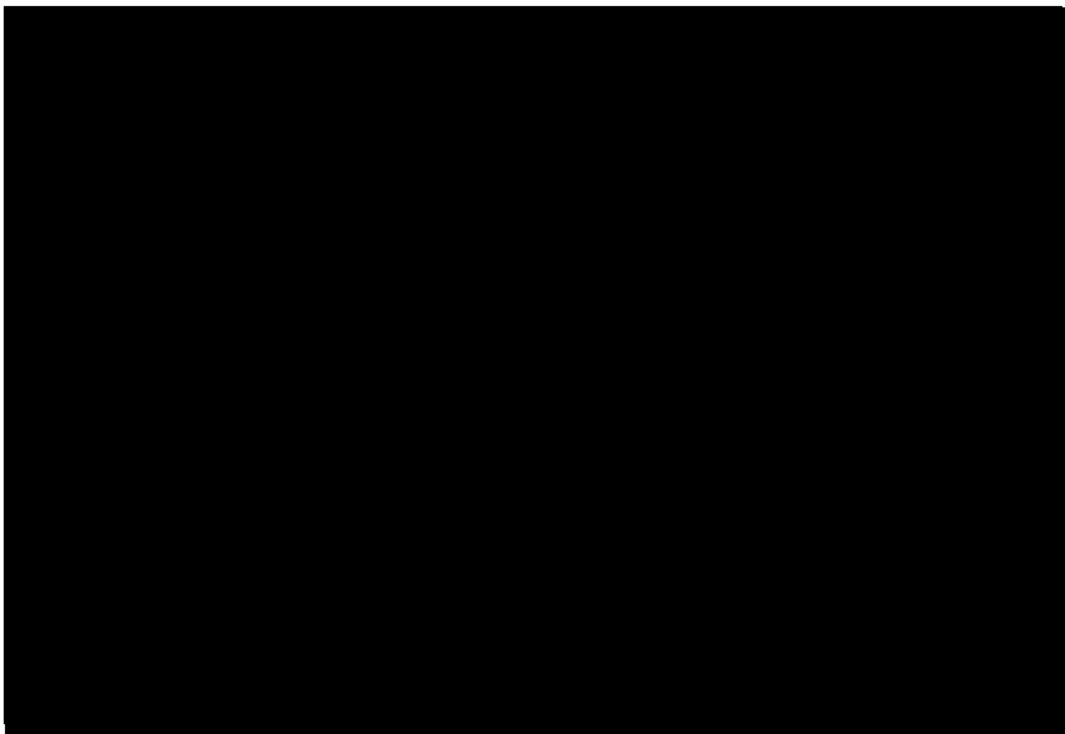
Wykres 28. Ból brzucha - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



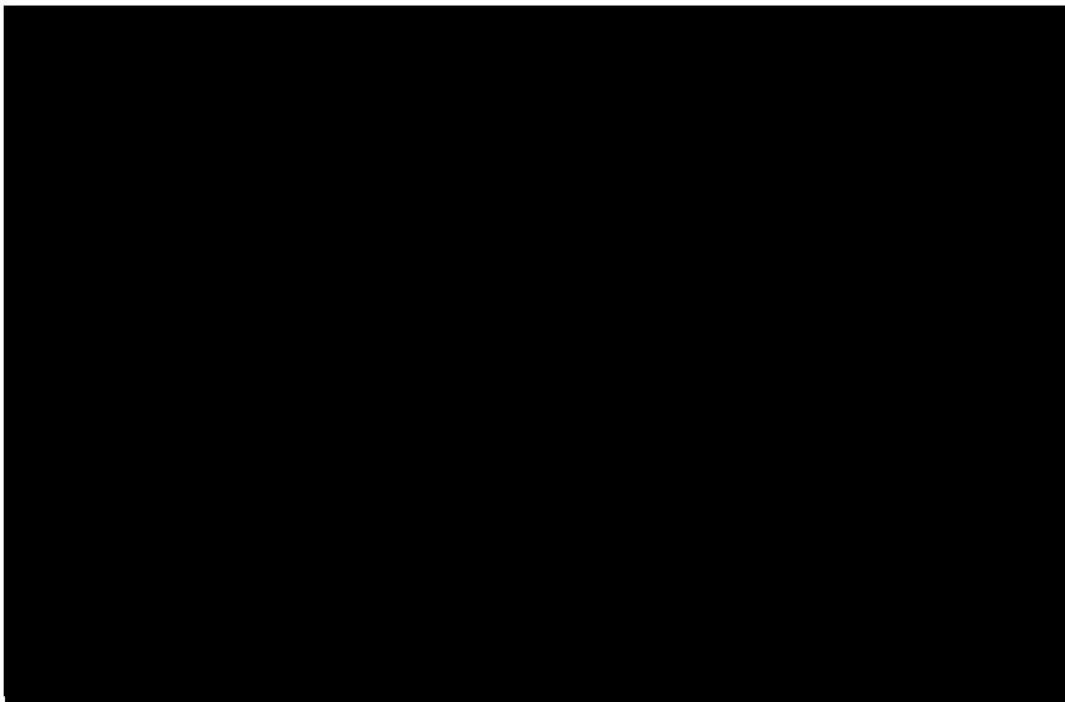
Wykres 29. Neutropenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



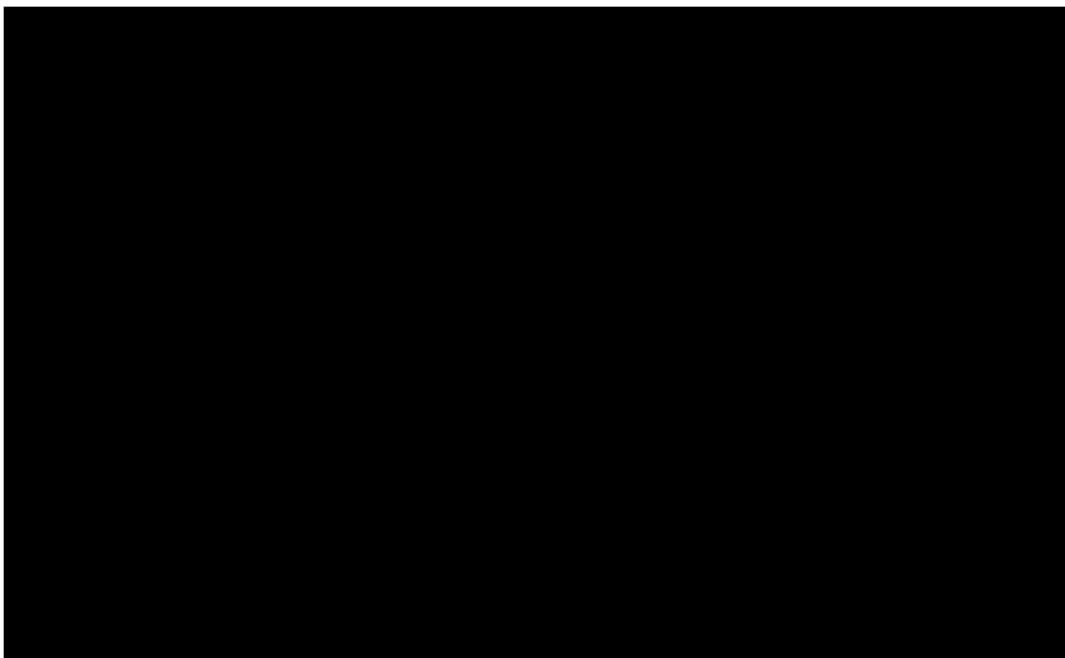
Wykres 30. Zespół uwalniania cytokin - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



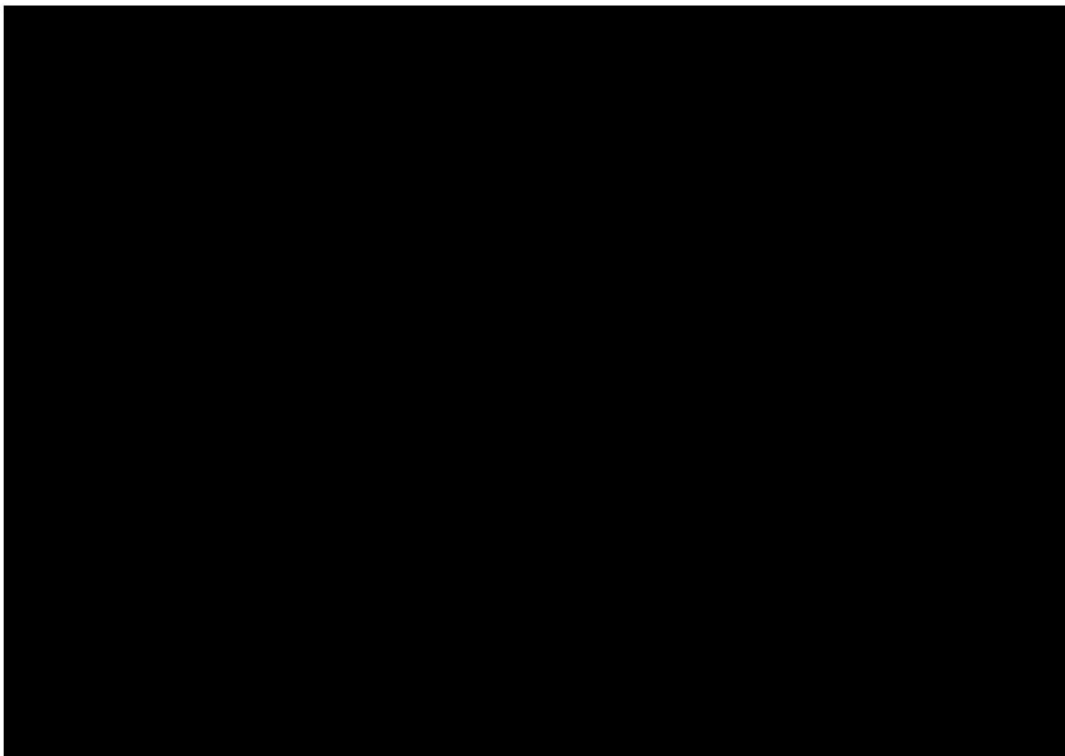
Wykres 31. Niedociśnienie - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



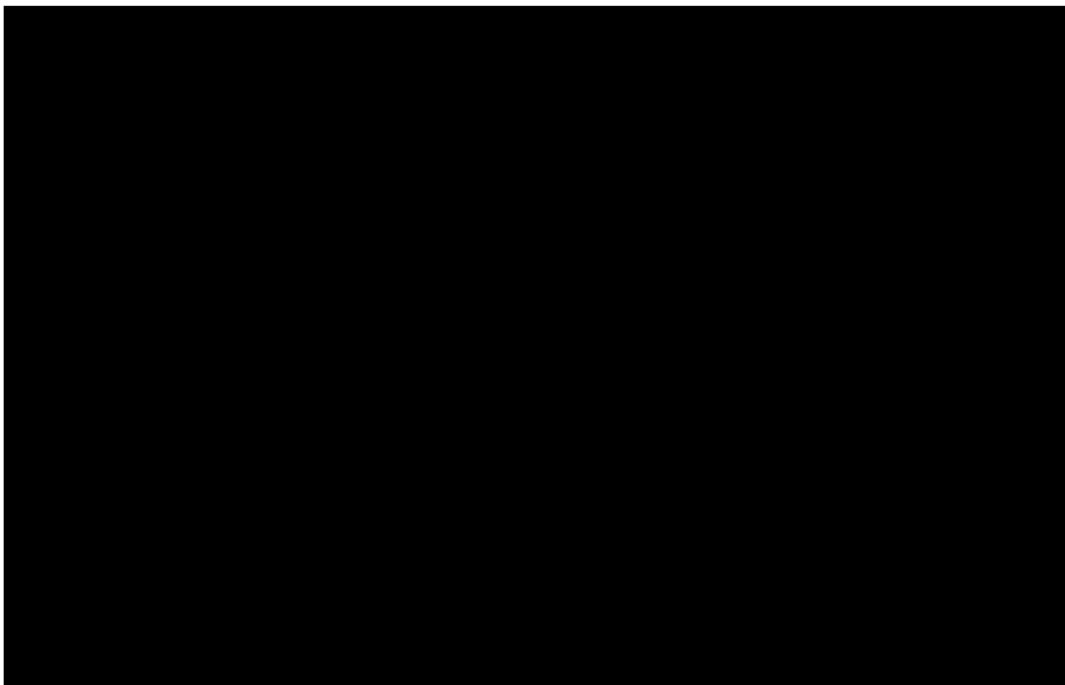
Wykres 32. Spadek liczby płytek krwi - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



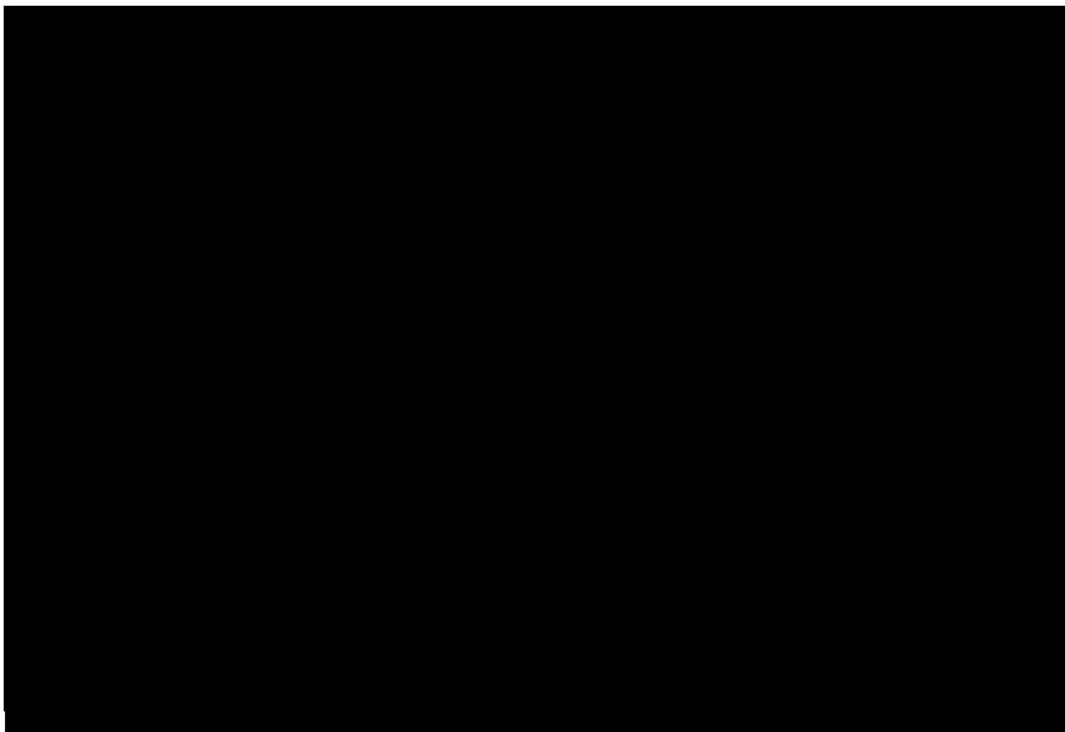
Wykres 33. Ból w kończynie - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



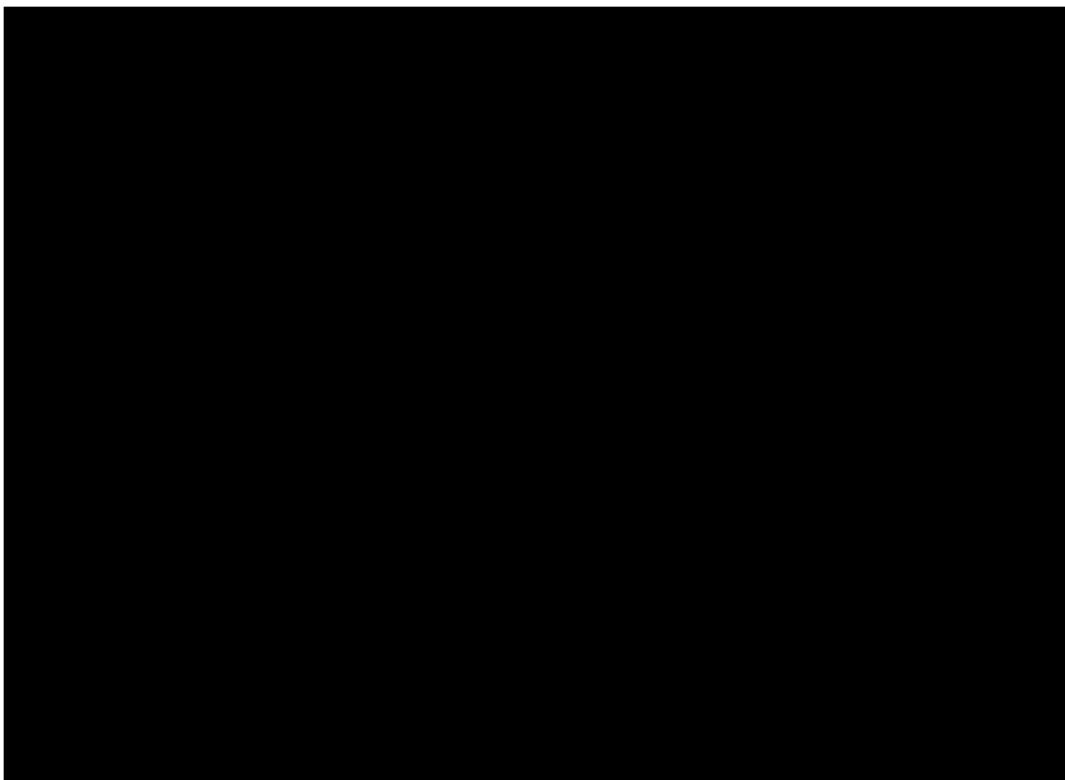
Wykres 34. Ból - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



Wykres 35. Zespół uwalniania cytokin ≥ 3 stopnia nasilenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



Wykres 36. Zdarzenia neurologiczne ≥ 3 stopnia nasilenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)



12.12. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 45. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE [14]

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

12.13. Formularze ekstrakcji danych

12.13.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

12.13.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

12.13.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analytyk (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

12.13.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

12.13.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

12.13.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

13. PIŚMIENICTWO

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania 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. Gębarzewska J., Gomułka Piłat A., Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych. Instytut Arcana. Kraków 2018. Praca nieopublikowana.
6. Sędek Ł., Metody wykrywania czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci; *Diagn Lab* 2015; 51(4): 297-304
7. 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.
8. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Feb 15; 7:10
9. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct; 62(10):1013-20.
10. 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)
11. 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.
12. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873-890.
13. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
14. 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>
15. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*.

Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla blinatumomabu

16. 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)

17. 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)
18. 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

21. 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).

Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla Ida-FLA

22. Yılmaz Bengo S, Ataseven E, Kizmazoğlu D, Demir Yenigürbüz F, Erdem M, Ören H. FLAG Regimen with or without Idarubicin in Children with Relapsed/Refractory Acute Leukemia: Experience from a Turkish Pediatric Hematology Center. Turk J Haematol. 2017 Mar 1;34(1):46-51
23. Tavil B., Aytac S., Isik Balci Y., Unal S., Kuskonmaz B., Yetgin S., Gurgey A., Tuncer M., Gumruk F., Uckan D., Cetin M , Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (flag-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the hacettepe experience., Pediatric Hematology and Oncology (2010) 27:7 (517-528). Date of Publication: October 2010
24. Yalman N(1), Sarper N, Devocioğlu O, Anak S, Eryilmaz E, Can M, Yenilmez H, Ağaoğlu L, Gedikoğlu G. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of relapsed or poor risk childhood acute leukemia, Turk J Pediatr. 2000 Jul-Sep;42(3):198-204.


Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa dla blinatumomabu

25. Derache A.-F., Riolland F., Michel G., Perel Y., et al. Safety and efficacy of blinatumomab used in children with BP-recursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated in French hematological centers Blood (2016) 128:22. Date of Publication: 2 Dec 2016 (n. typ badania)
26. Illarionova O., Gluhanyuk E., Kashpor S., Plyasunova S., Maschan A.A., Miakova N., Popov A. Changes in leukemic blasts CD19 expression in children with relapsed/refractory B-cell precursor all treated with blinatumomab Blood (2017) 130 Supplement 1. Date of Publication: 1 Dec 2017 (n. interwencja)
27. Olaya-Vargas A., Rivera-Luna R., Melchor-Vidal Y., Salazar-Rosales H., Lopez-Hernandez G., Ramirez-Urbe N. Use of blinatumomab to achieve remission and consolidation with haploidentical transplant with cyclophosphamide for the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) refractory Pediatric Blood and Cancer (2018) 65 Supplement 2 (S147). Date of Publication: 1 Nov 2018 (n. interwencja)
28. Queudeville M., Lenz T., Döring M., Holzer U., et al. A single center experience of blinatumomab in 27 pediatric patients with heavily pretreated relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia Pediatric Blood and Cancer (2018) 65 Supplement 2 (S153). Date of Publication: 1 Nov 2018 (n. typ badania)

Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa


29. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
30. 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.

31. <http://www.ema.europa.eu> [stan na grudzień 2018 r.].
32. <http://www.fda.gov> [stan na grudzień 2018 r.].
33. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na grudzień 2018 r.].
34. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> [stan na grudzień 2018r.].
35. <https://www.who-umc.org/>[stan na grudzień 2018 r.].

- 
37. Pinel S., Miremont G., Jonville-Bera A.P., Eftekhari P. Adverse Drug Reactions of blinatumomab: A study in the French Pharmacovigilance base Fundamental and Clinical Pharmacology (2018) 32 Supplement 1 (92). Date of Publication: 1 Jun 2018.(n. populacja)
 38. EMA, List of medicinal products under additional monitoring; EMA/245297/2013 Rev.61; 26 November 2018; https://www.ema.europa.eu/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
 39. Amgen; Direct Healthcare Professional Communication BLINCYTO® (blinatumomab) – Risk of Pancreatitis; https://assets.publishing.service.gov.uk/media/582098a4ed915d7ad5000010/DHPC_Blinicyto_pancreatitis.pdf
 40. Amgen: komunikat skierowany bezpośrednio do lekarzy BLINCYTO® (blinatumomab) – Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki; <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/image2016-11-02-160724.pdf>
 41. EMA; Assessment report BLINCYTO International non-proprietary name: blinatumomab Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0018; EMA/561153/2018; 23 August 2018; https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf#page=12&zoom=100,0,216
 42. Charakterystyka produktu leczniczego Blincyto®

Dyskusja i ograniczenia

43. 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.).
44. 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.
45. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.



Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego dla blinatumomabu

47. 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)
48. 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)
49. 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)

50. 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)
51. 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)
52. 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)
53. 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)
54. 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)
55. 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)
56. 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)
57. 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)
58. 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)

Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego dla Ida-FLA

59. Basquiera, Ana & Prates, María & Moirano, et al. Outcome of Patients with Relapsed/ Refractory Acute Leukemia Treated with FLAG-IDA Regimen". Hematologia 2009, Vol. 13 № 2: 49-52. (n. populacja)
60. Cases Paydas S, Yavuz S, Disel U., Feasibility of FLAG-IDA regimen in cases with relapsed/refractory acute leukemia, Ann Hematol. 2006 Jan;85(1):63 (n. populacja)
61. Dinndorf P.A., Avramis V.I., Wiersma S., Krailo M.D., Liu-Mares W., Seibel N.L., Sato J.K., Mosher R.B., Kelleher J.F., Reaman G.H., Phase I/II study of idarubicin given with continuous infusion fludarabine followed by continuous infusion cytarabine in children with acute leukemia: A report from the Children's Cancer Group, Journal of Clinical Oncology (1997) 15:8 (2780-2785). (n. populacja)
62. Domínguez Senín D L(1), Rodríguez RJN, Garrido Martínez MT, Sánchez Argáiz M, Martín Chacón E. [Effectiveness and safety of the FLAG-IDA regimen in acute refractory or recurrent leukaemia], Farm Hosp. 2012 Jul-Aug;36(4):261-7. (n. populacja)
63. Enciso L.J., Carreño J.A., Suárez M.L., Bermúdez C.D., Arango M., Samudio I., Vélez J., Alcalá S., Rescue treatment in refractory or relapsed acute leukemia with the IDA-FLAG scheme: Experience in routine services, Revista Colombiana de Cancerología (2014) 18:2 (53-61). (n. populacja)
64. Hashmi K.U., Khan B., Ahmed P., Raza S., Hussain I., Mahmood A., Iqbal H., Malik H.S., Anwar M.. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute leukaemias: Single centre study, Journal of the Pakistan Medical Association (2005) 55:6 (234-238). Date of Publication: June 2005 (n. populacja)
65. Lassaletta A., Garcia-Iglesias L., Gonzalez-Vicent M., Sevilla J., Arce B., Perez-Martinez A., Diaz M.A., Madero L., IDA-flag salvage therapy for children with relapsed or refractory acute leukemia, Pediatric Blood and Cancer (2010) 55:5 (864). (n. populacja)

66. Anskar Y.H. Leung, Eric Tse, Yu-Yan Hwang, Thomas S.Y. Chan et al., Primary treatment of leukemia relapses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning second transplantation from the original donor, *American Journal of Hematology* 2013, 88:485–491, 2013. (n. populacja)
67. Pawson R., Potter M.N., Theocharous P., Lawler M., Garg M., Liu Yin J.A., Rezvani K., Craddock C., Rassam S., Prentice H.G., Treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning (FLAG \pm Ida) and second allogeneic stem cell transplant, *British Journal of Haematology* (2001) 115:3 (622-629). (n. populacja)
68. Virchis A., Koh M., Rankin P., Mehta A., Potter M., Hoffbrand A.V., Prentice H.G., Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes, *British Journal of Haematology* (2004) 124:1 (26-32).). (n. populacja/ n.interwencja)
69. Yavuz S., Paydas S., Disel U., Sahin B.IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: A single-center experience, *American Journal of Therapeutics* (2006) 13:5 (389-393). (n. populacja)

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla blinatumomabu (zgodnie z PICOS)	15
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)	16
Tabela 3. Zestawienie odnalezionych badań klinicznych.....	20
Tabela 4. Przeżycie całkowite (OS): BLIN (MT 103-205, RIALTO).....	30
Tabela 5. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS): BLIN (MT 103-205, RIALTO).....	32
Tabela 6. Remisja choroby: BLIN (MT 103-205, RIALTO, Horai)	34
Tabela 7. Odpowiedź molekularna MRD (MT 103-205, RIALTO, Horai)	36
Tabela 8. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) (MT 103-205, RIALTO).....	37
Tabela 9. Bezpieczeństwo: BLIN (MT 103-205, RIALTO).....	38
Tabela 10. Poszczególne zdarzenia niepożądane: BLIN (MT 103-205, RIALTO).....	39
Tabela 11. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia: BLIN (MT 103-205, RIALTO, Horai)	45
Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS): Ida-FLA (Bengoa 2017, Tavil 2010, Yalman 2000).....	48
Tabela 13. Wznowa choroby: Ida-FLA (Bengoa 2017, Tavil 2010).....	49
Tabela 14. Remisja choroby: Ida-FLA (Bengoa 2017, Tavil 2010, Yalman 2000)	50
Tabela 15. Bezpieczeństwo terapii: Ida-FLA (Bengoa 2017, Tavil 2010, Yalman 2000).....	51
Tabela 16. Skuteczność kliniczna OS i RFS: BLIN vs Ida-FLA.....	54
Tabela 17. Skuteczność kliniczna - remisja choroby: BLIN vs Ida-FLA.....	54
Tabela 18. Charakterystyka i wyniki badania <i>Derache 2016</i>	57
Tabela 19. Charakterystyka i wyniki badania <i>Illarionova 2017</i>	58
Tabela 20. Charakterystyka i wyniki badania <i>Olaya-Vargas 2018</i>	59
Tabela 21. Charakterystyka i wyniki badania <i>Queudeville2018</i>	60
Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Blincyto® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [42]	62
Tabela 23. Zdarzenia niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszane do dnia 02.12.2016r.	69
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej <i>Pubmed, Embase, The Cochrane Library</i>	78
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla ocenianej interwencji.....	78
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> dla ocenianej interwencji	78
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w pozostałych bazach/ stronach towarzystw zajmujących się daną problematyką	79
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej <i>Pubmed, Embase, The Cochrane Library</i>	79
Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa oraz wyniki leczenia dla 11 pacjentów włączonych do oceny efektywności klinicznej Ida-FLA.....	83
Tabela 30. Całkowita remisja – analiza w podgrupach (MT 103-205, RIALTO).....	Error! Bookmark not defined.
Tabela 31. 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>) .	87
Tabela 32. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>RIALTO, Locatelli 2018a</i>).....	91
Tabela 33. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Horai</i>).....	94

Tabela 34. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Bengoa 2017</i>)	96
Tabela 35. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Tavil 2010</i>).....	99
Tabela 36. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Yalman 2000</i>)	102
Tabela 37. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>MT 103-205</i>	105
Tabela 38. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>RIALTO</i>	105
Tabela 39. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>Horai*</i>	106
Tabela 40. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>Bengoa 2017</i>	106
Tabela 41. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>Tavil 2010</i>	107
Tabela 42. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>Yalman 2000</i>	107
Tabela 43. Ocena heterogeniczności badań włączonych do blinatumomabu	108
Tabela 44. Ocena różnic w zakresie metodyki badań, populacji oraz ocenianych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego BLIN vs Ida-FLA	113
Tabela 45. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE [14].....	132

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Całkowita remisja - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	115
Wykres 2. Remisja całkowita z normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	115
Wykres 3. Remisja całkowita z częściową normalizacją parametrów morfologicznych krwi obwodowej - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	116
Wykres 4. Częściowa remisja - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	116
Wykres 5. Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	117
Wykres 6. Progresja choroby - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	117
Wykres 7. Odpowiedź molekularna MRD - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	118
Wykres 8. Przeszczepienie allo-HSCT ogółem - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	118
Wykres 9. Przeszczepienie allo-HSCT u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	119
Wykres 10. AEs prowadzące do zaprzestania leczenia, związane z zastosowanym leczeniem - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	119
Wykres 11. Zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	120
Wykres 12. Zdarzenia niepożądane ogółem ≥ 3 stopnia, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	120
Wykres 13. AE prowadzące do zgonu pacjenta, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	121
Wykres 14. AEs prowadzące do przerwania leczenia, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	121
Wykres 15. AEs prowadzące do zaprzestania leczenia, zaistniałe w okresie leczenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	122
Wykres 16. Gorączka - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	122
Wykres 17. Anemia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	123
Wykres 18. Nudności - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	123
Wykres 19. Ból głowy - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	124
Wykres 20. Wymioty - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	124
Wykres 21. Hipokaliemia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	125
Wykres 22. Trombocytopenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	125
Wykres 23. Ból pleców - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	126
Wykres 24. Kaszel - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	126
Wykres 25. Gorączka neutropeniczna - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	127
Wykres 26. Ból brzucha - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	127
Wykres 27. Neutropenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	128
Wykres 28. Zespół uwalniania cytokin - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	128
Wykres 29. Niedociśnienie - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	129
Wykres 30. Spadek liczby płytek krwi - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	129
Wykres 31. Ból w kończynie - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	130

Wykres 32. Ból - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	130
Wykres 33. Zespół uwalniania cytokin ≥ 3 stopnia nasilenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	131
Wykres 34. Zdarzenia neurologiczne ≥ 3 stopnia nasilenia - metaanaliza proporcji z badań dla BLIN (MT 103-205, RIALTO)	131