



IGNORANTIA NOCET

Blinicyto[®] (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 – 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Amgen Sp. z o. o.

Warszawa, 1 czerwca 2016 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

W związku z odnalezionym w rejestrze www.clinicaltrials.gov badaniem *TOWER* bezpośrednio porównującego blinatumomab i leczenie standardowe, analitycy zwrócili się do Zamawiającego z prośbą o udostępnienie danych z tego badania (Zamawiający dostarczył 1 abstrakt konferencyjny). Analiza została uzupełniona o dane z badania *TOWER* 31 maja 2016 roku. Ponadto 20 października 2016 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.860.2016.4.MKR. Pierwotnie analiza została zakończona 1 czerwca 2016 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Wybór komparatora; ⊗ Opis rekomendacji; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Kontrola obliczeń.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis rekomendacji; ⊗ Wybór komparatora; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i ograniczeń.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	21
3. Problem zdrowotny – nawrotowa lub oporna na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i>	23
3.1. Populacja docelowa	23
3.2. Definicja i klasyfikacja	24
3.3. Epidemiologia	25
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	28
3.5. Patomechanizm	28
3.6. Objawy.....	28
3.7. Rozpoznanie	29
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	30
3.9. Leczenie	31
3.9.1. Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne.....	31
3.9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania blinatumomabu.....	34
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	37
4. Interwencja – blinatumomab.....	38

4.1. Działanie leku.....	38
4.2. Zarejestrowane wskazanie	39
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	39
4.4. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	41
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	41
5.1. Leczenie standardowe	42
6. Przegląd systematyczny	51
6.1. Źródła danych	51
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	52
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	52
6.3.1. Strategia wyszukiwania	52
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	53
6.3.3. Badania włączone	54
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	56
6.4.1. Strategia wyszukiwania	56
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	57
6.4.3. Badania włączone	58
6.5. Ocena jakości badań.....	62
6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	62
6.7. Charakterystyka i wyniki włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	65

6.8. Włączone badania pierwotne	66
6.8.1. Charakterystyka i homogeniczność włączonych badań pierwotnych	66
6.8.2. Punkty końcowe	72
6.8.3. Ocena w skali GRADE	81
6.9. Ocena skuteczności blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym na podstawie badania randomizowanego	82
6.9.1. Czas przeżycia całkowitego	82
6.9.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	82
6.10. Ocena skuteczności blinatumomabu na podstawie badania jednoramiennego	83
6.10.1. Czas przeżycia całkowitego	84
6.10.2. Zgon.....	86
6.10.3. Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	87
6.10.4. Odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej	95
6.10.5. Nawrót choroby	96
6.10.6. Allogeniczne HSCT	99
6.11. Ocena skuteczności leczenia standardowego na podstawie badania jednoramiennego	101
6.11.1. Czas przeżycia całkowitego	103
6.11.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	107
6.11.3. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby.....	109
6.11.4. Allogeniczne HSCT	111
6.12. Podsumowanie głównych wyników z <i>Badania MT103-211</i> i <i>Badania 20120310</i> ...	113

6.13. Uzupełniająca analiza skuteczności blinatumomabu	115
6.14. Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym na podstawie badania randomizowanego.....	118
6.14.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	118
6.14.2. Zdarzenia niepożądane.....	119
6.15. Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu na podstawie badania jednoramiennego.	120
6.15.1. Zgon.....	121
6.15.2. Ciężkie działania niepożądane	121
6.15.3. Działania niepożądane (ang. <i>adverse reactions</i>).....	122
6.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	127
6.15.5. Zdarzenia niepożądane.....	127
6.16. Ocena bezpieczeństwa leczenia standardowego	134
6.17. Zbiorcza analiza bezpieczeństwa w badaniach <i>MT103-211</i> oraz <i>MT103-206</i>	137
6.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	139
6.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	139
6.19.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	139
6.19.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie <i>FDA 2014</i>	148
6.19.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	148
7. Ograniczenia.....	150
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	151
9. Dyskusja	157

10. Załączniki	161
10.1. Projekt Programu Lekowego	161
10.2. Wyniki badania ankietowego	164
10.2.1. Ekspert 1	164
10.2.2. Ekspert 2	170
10.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	176
10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	177
10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	178
10.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	179
10.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	180
10.7.1. Badanie MT103-211	180
10.7.2. Badanie 20120310	184
10.7.3. Badanie MT103-206	186
10.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	188
10.9. Skale oceny jakości badań	196
10.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	198
11. Spis tabel	200
12. Spis rysunków	204
13. Bibliografia	205

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ara-A	9-β-D-arabino-furanozyladenina
ara-CTP	cytarabino-5'trójfosforan
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCR/ABL	gen fuzyjny BCR/ABL
BLI	blinatumomab
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete remission</i> – remisja całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRh	ang. <i>complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts</i> – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy
CRi	ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i> – remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CRsg	ang. <i>complete remission by study group</i> – remisja całkowita, w zależności od grupy badawczej
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DZ	dane od Zamawiającego

Skrót	Rozwinięcie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>Efficacy Set Analysis</i> – populacja, w której oceniano jedynie skuteczność
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
EWALL	ang. <i>European Working Group for Adult ALL</i> – europejska grupa zajmująca się leczeniem dorosłych chorych na ALL
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> – cała analizowana populacja
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAM	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, cytarabinę i mitoksantron
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicą normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GVHD	ang. <i>graft-versus-host disease</i> – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HPV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczep szpiku kostnego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
Hyper-CVAD	schemat chemioterapii składający się z: cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, L-asparaginazy, deksametazonu, stosowanych naprzemiennie z metotreksatem i cytarabiną
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres międzykwartyłowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mies.	miesiąc
mini-FLAM	leki stosowane w ramach schematu FLAM, ale podawane przez mniejszą liczbę dni w cyklu
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PALG	ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> – Stowarzyszenie ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce
PAS	ang. <i>Primary Analysis Set</i> – populacja główna
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
pCODR	ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
Ph(-)	nieobecność chromosomu <i>Philadelphia</i>
Ph(+)	obecność chromosomu <i>Philadelphia</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPS	ang. <i>Per Protocol Set</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R/R	ang. <i>relapse/refractory</i> – oporna na leczenie/nawrotowa
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RFS	ang. <i>relapse-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby
R-hyper-CVAD	schemat chemioterapii analogiczny do hyper-CVAD, z dodatkowym wykorzystaniem rytuksymabu
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TCR	ang. <i>T-cell receptor</i> – receptor komórek T
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa

Skrót	Rozwinięcie
UHN	ang. <i>University Health Network</i> – uniwersytecka grupa zrzeszająca szpitale oraz ośrodki badawcze w Kanadzie
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Blinicyto[®] (BLI, blinatumomab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla blinatumomabu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami jako komparator wskazano ogólnie obecnie stosowane leczenie standardowe (schematy chemioterapeutyczne), jako że nie istnieje jedna ustalona metoda leczenia we wskazanej populacji.

Do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny (*Kobold 2015*), oceniający blinatumomab. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę

bezpieczeństwa schematów chemioterapeutycznych w populacji docelowej, do analizy włączono przegląd systematyczny *Hummel 2015* otrzymany od Zamawiającego (opublikowany po dacie zamknięcia baz). Dzięki temu możliwe było poglądowe porównanie profilu bezpieczeństwa blinatumomabu i chemioterapii.

Do oceny blinatumomabu włączono eksperymentalne, jednoramienne *Badanie MT103-211* (publikacja *Topp 2015*). Od Zamawiającego otrzymano najbardziej aktualne dane do tego badania (*Amgen 2016*). Na podstawie referencji włączono ponadto publikację *EMA 2015* zawierającą dodatkowe wyniki do omawianego badania. W publikacji *EMA 2015* odnaleziono także dane dla *Badania 20120310* (analiza retrospektywna), w którym oceniano schematy chemioterapii w populacji dopasowanej do populacji z *Badania MT103-211*. W związku z tym, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono odpowiedniego badania, które umożliwiłoby wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa schematów chemioterapii z blinatumomabem, postanowiono uwzględnić dane ze wspomnianego *Badania 20120310*. Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano protokół oraz wyniki do *Badania 20120310* (*Amgen 2014*). Po dacie zamknięcia baz otrzymano również abstrakt konferencyjny (*Topp 2016*) do badania *TOWER*, bezpośrednio porównującego blinatumomab z wybranym komparatorem.

Homogeniczność *Badania MT103-211* oraz *Badania 20120310* została oceniona jako wysoka, gdyż w ramach *Badania 20120310* wyodrębniano podgrupy dopasowane do *Badania MT103-211*, aby zapewnić jak najwyższą wiarygodność porównania.

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wyniki z jednoramiennego, eksperymentalnego *Badania MT103-206* (publikacja *Topp 2014*), które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, jednak zdaniem analityków niosło ze sobą istotne wnioski stanowiące wzmocnienie wyników z *Badania MT103-211*. Dodatkowo Zamawiający dostarczył 3 uzupełniające publikacje do tego badania (*Amgen 2014a*, *Amgen 2014b* oraz *Amgen 2013*).

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, a mianowicie dokument wydany przez Europejską Agencję Leków w 2015 roku, *Charakterystykę Produktu Leczniczego Blinicyto®*, publikację wydaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w 2014 roku oraz 1 wpis w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

Ocena skuteczności blinatumomabu

Wnioski z badania randomizowanego

W porównaniu bezpośrednim z leczeniem standardowym (4 schematy chemioterapii wybierane przez badacza), blinatumomab przyczynił się do niemal dwukrotnego wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w populacji docelowej (7,8 mies. vs 4,0 mies.), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Co więcej, istotną statystycznie różnicę na korzyść blinatumomabu odnotowano także w przypadku CR¹ oraz CR/CRh²/CRi³, które w grupie badanej wystąpiły odpowiednio u 39% i 46%, natomiast w grupie kontrolnej u 19% i 28% chorych. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Wnioski z badania jednoramiennego

Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 6,1 mies. dla wszystkich chorych (mediana okresu obserwacji ok. 10 mies.), [REDACTED]. Najdłuższą medianę OS (11,5 mies.) odnotowano u chorych, u których wystąpiła zarówno CR/CRh, jak i odpowiedź MRD⁴.

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego OS u wszystkich chorych z *Badania MT103-211* wyniosło odpowiednio 50% i 28%. Szacuje się, że odpowiednio 47% i 31% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), będzie żyło po 12. i 24. mies. od uzyskania remisji. Odsetek chorych, u których OS wynosił co najmniej 24 mies. wynosił 19%.

Do chwili ostatniej wizyty zgon odnotowano łącznie u 61% chorych, [REDACTED]. Dla [REDACTED] mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 mies. wśród chorych, którzy uzyskali CR/CRh,

¹ ang. *complete remission* – remisja całkowita

² ang. *complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts* – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy

³ ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery* – remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną

⁴ ang. *minimal residual disease* – minimalna choroba resztkowa

zgon nastąpił u 8,5%. W czasie leczenia BLI u żadnego chorego, u którego odnotowano remisję, nie nastąpił zgon.

W *Badaniu MT103-211* w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia BLI 43% chorych uzyskało CR/CRh⁵, spośród których 78% stanowiła CR. Spośród wszystkich chorych odpowiednio 33% oraz 10% uzyskało CR i CRh. **Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie BLI był istotny klinicznie.** Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej niespełna 9 mies. odnotowano utrzymującą się CR/CRh u 45% chorych, a [REDACTED] [REDACTED]⁶ [REDACTED]⁷) ukończyło badanie z CR/CRh. Hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych odnotowano u 9% chorych, a remisję częściową u 3% (zarówno po 2 cyklach leczenia, jak i przez cały okres badania). Brak odpowiedzi oraz progresję po 2. cyklu leczenia obserwowano odpowiednio u 22% i 14% chorych, natomiast w czasie całego badania odsetki te wynosiły 21% i 15%.

Częstość CR/CRh była zbliżona niezależnie od płci oraz rejonu geograficznego (od 41% do 46%) oraz wieku (od 36% do 46%). Częstość CR/CRh różniła się nieznacznie w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia i liczby uprzednio stosowanych terapii ratunkowych (od 32% do 50%). Największe różnice odnotowano w zależności od obciążenia nowotworem, tj. u chorych z niskim obciążeniem nowotworem CR/CRh wystąpiła u 73%, natomiast u chorych z największym obciążeniem nowotworem u 22%. **Odpowiedź na poziomie 22% w analizowanej populacji, uznawana jest za istotną klinicznie.** Odsetek CR/CRh był niższy u chorych z pozaszpikową postacią choroby niż u chorych bez cech choroby pozaszpikowej (odpowiednio 25% i 44%). Wśród chorych opornych na ostatnio stosowane leczenie, CR/CRh wystąpiła u 40%. Wysoki odsetek CR/CRh raportowano również u chorych z późnym nawrotem po uprzednim leczeniu, tj. u 67%.

W populacji PAS mediana czasu do uzyskania CR/CRh wynosiła 2,3 miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania CR wynosił 2,5 miesiąca.

Odpowiedź MRD odnotowano w 2. cyklu leczenia u 82% chorych (całkowitą odpowiedź MRD u 70%), u których wystąpiła również CR/CRh. Spośród chorych, u których wystąpiła CR

⁵ ang. *complete remission* – remisja całkowita/ang. *complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts* – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy

⁶ ang. *Primary Analysis Set* – populacja główna

⁷ ang. *Full Analysis Set* – cała analizowana populacja

w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, odpowiedź MRD odnotowano u 86% chorych (całkowitą odpowiedź MRD u 74%), natomiast spośród chorych, u których wystąpiła CRh, odpowiedź MRD obserwowano u 67% (całkowitą odpowiedź MRD u 53%). U 50% chorych, u których odnotowano hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych wystąpiła także odpowiedź MRD (całkowita odpowiedź MRD u 20%).

U chorych, u których odnotowano CR/CRh w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, nawrót nastąpił w 6% przypadków. Z kolei w czasie mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 mies. nawrót u tych chorych wystąpił w 45% przypadków. W podgrupie chorych, u której uzyskano CR/CRh, lecz nie przeprowadzono HSCT w czasie remisji, nawrót odnotowano w 79% przypadków. [REDACTED]

Ogółem mediana czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*) [REDACTED]

Najdłuższą medianę RFS uzyskano u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli uzyskali zarówno CR, jak i odpowiedź MRD (7,7 mies.), natomiast najkrótszą (1,2 mies.) u chorych, u których w czasie pierwszych dwóch cykli odnotowano CRh, ale nie odnotowano odpowiedzi MRD.

Szacuje się, że odpowiednio u 20% i 15% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich HSCT, po 12 i 24 mies. od uzyskania remisji nie nastąpi nawrót. Odsetek chorych, u których RFS trwał co najmniej 24 mies. wynosił 5%.

Mediana czasu do nawrotu hematologicznego w grupie chorych, którzy uzyskali CR/CRh wynosiła 6,7 mies., przy czym u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia uzyskali CR wynosił 7,7 mies., a u chorych, u których odnotowano CRh wynosił 5 mies.

Allo-HSCT wykonano u 39,5% chorych po uzyskaniu CR/CRh. **Odsetek ten uznaje się za istotny klinicznie.** U chorych, u których odnotowano CR, allo-HSCT przeprowadzano częściej niż u chorych, u których odnotowano CRh (odpowiednio 44% i 22%). Wśród chorych, u których przed włączeniem do badania przeprowadzono uprzednio allo-HSCT, kolejne przeszczepienie (po leczeniu BLI) miało miejsce u 17%, natomiast u chorych, u których nigdy wcześniej nie wykonywano przeszczepienia, allo-HSCT (po leczeniu BLI) przeprowadzono u 52%. Współczynnik przeżycia całkowitego w czasie 100 dni po wykonaniu allo-HSCT wynosił 88,7%.

Ocena skuteczności leczenia standardowego w porównaniu z blinatumomabem

Wnioski z zestawienia badań jednoramiennych

Leczenie blinatumomabem przyczyniło się do znacznej poprawy wyników w odniesieniu do OS oraz odpowiedzi na leczenie w porównaniu z wynikami leczenia intensywną chemioterapią w *Badaniu 20120310*.

Mediana OS była niemal dwukrotnie większa u chorych leczonych BLI [REDACTED] [REDACTED] (odpowiednio 6,1 mies.⁸ [REDACTED]). Również mediana RFS była dłuższa u chorych leczonych BLI w [REDACTED] (odpowiednio 5,9 i [REDACTED]). Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego OS wynosiło w grupie leczonej BLI odpowiednio 50% i 28%, [REDACTED] [REDACTED]

Na podstawie szacunków 5-letniego OS z *Badania MT103-211* można wnioskować, że 12% chorych leczonych BLI będzie żyło po 5 latach i spełni kryterium kwalifikacji jako wyleczonych. [REDACTED] [REDACTED]

Chorzy, którzy uzyskali remisję w skutek leczenia BLI w *Badaniu MT103-211* stanowią większy odsetek niż chorzy, [REDACTED], odpowiednio 43% i [REDACTED]

Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej był wyższy u chorych leczonych BLI [REDACTED], tj. odpowiednio 17% [REDACTED]

Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu

Wnioski z badania randomizowanego

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej blinatumomabem (62%) niż w grupie leczonej terapią standardową (45%). Należy jednak zauważyć, że w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy, zdarzenia te występowały

⁸ [REDACTED]

rzadziej w grupie badanej. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w przypadku ciężkich zakażeń, ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego, ciężkich zaburzeń układu nerwowego oraz zespołu uwalniania cytokin. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych (99%) w obu grupach. Ze zbliżoną częstością w obu grupach występowały także zdarzenia niepożądane w 3. i 5. stopniu nasilenia oraz zakażenia w 5. stopniu nasilenia. Natomiast w grupie przyjmującej blinatumomab zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej terapią standardową.

Wnioski z badania jednoramiennego

W czasie głównej części badania odnotowano 3 zgony (niecałe 2%) spowodowane działaniami niepożądanymi. Zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u 13,2% chorych. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 37% chorych, natomiast działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 88% chorych, z czego najczęstszymi zdarzeniami (niezależnie od stopnia nasilenia) były reakcje związane z wlewem blinatumomabu (67%), gorączka (60%), zakażenie nieznanym patogenem (43%), ból głowy (34%), gorączka neutropeniczna (28%), obrzęk obwodowy (26%), hipokaliemia (24%), nudności (24%), zakażenie bakteryjne (21%), zaparcia (21%) oraz niedokrwistość (20%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 64% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99,5%). Do najczęstszych kategorii zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (85%), zaburzenia żołądka i jelit (66%), zaburzenia układu nerwowego (64%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (63%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (61%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (55%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (53%). Zespół uwalniania cytokin w 3. stopniu nasilenia (zdarzenie szczególnego zainteresowania) wystąpił u 2% chorych.

Ocena bezpieczeństwa leczenia standardowego

Wnioski z przeglądu systematycznego

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia chemioterapią zaliczono zaburzenia hematologiczne. Z wyjątkiem dwóch badań, w których zaburzenia hematologiczne nie były oceniane szczegółowo, u wszystkich chorych stosujących standardową chemioterapię skojarzoną wystąpiła cytopenia (w dowolnym stopniu nasilenia).

Ze stosowaniem chemioterapii skojarzonej związane były również zaburzenia żołądka i jelit, (najczęściej zaburzenia w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej, nudności oraz wymioty). Częstość występowania zaburzeń w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej w 1-2. stopniu nasilenia w przypadku schematów zawierających cytarabinę wynosiła od 15% do 65%, natomiast w 3-4. stopniu nasilenia od 5% do 13%. Zakażenia były często opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w przebiegu leczenia. W badaniach dotyczących amsakryny, cytarabiny i etopozydu, zakażenia w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 100% chorych. Podsumowując, częstość występowania zakażeń w stopniu 3. lub 4. wynosiła od 0% do 56%. Można przyjąć, że BLI w porównaniu z leczeniem standardowym rzadziej powoduje zaburzenia hematologiczne i zakażenia bakteryjne.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Całkowity odsetek odpowiedzi CR/CRh uzyskany dzięki leczeniu po pierwszych dwóch cyklach terapii uważany jest za istotny. W czasie leczenia blinatumomabem najczęściej obserwuje się zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia badań diagnostycznych oraz zaburzenia układu immunologicznego. W czasie stosowania BLI szczególną uwagę należy zwrócić na zaburzenia neurologiczne, w tym zespół uwalniania cytokin oraz neurotoksyczność. Mając na względzie powyższe, stosunek korzyści do ryzyka w stosowaniu blinatumomabu w proponowanym wskazaniu został uznany przez Europejską Agencję Leków za pozytywny.

Wnioski

Według FDA blinatumomab jest leczeniem przełomowym w leczeniu chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

Zarówno w bezpośrednim porównaniu blinatumomabu z komparatorem, jak i na podstawie badań jednoramiennych, wykazano wysoką skuteczność leku – wyniki analizowane na podstawie abstraktu konferencyjnego do badania randomizowanego potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych. Leczenie blinatumomabem może przyczynić się do **dwukrotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego** w porównaniu z leczeniem standardowym. Dwukrotnie może także zwiększyć się liczba chorych leczonych blinatumomabem, u których uzyskano remisję. Należy podkreślić, że odsetek chorych, którzy uzyskali CR/CRh **uznaje się za istotny klinicznie (nawet w podgrupie z największym obciążeniem nowotworem, w której 22% chorych uzyskało CR/CRh)**. Dzięki leczeniu

blinatumomabem **częściej przeprowadza się także allo-HSCT, dzięki któremu możliwe jest całkowite wyleczenie chorego.** Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT po uzyskaniu remisji w czasie leczenia blinatumomabem określono jako **istotny klinicznie. Stosunek korzyści do ryzyka należy uznać za pozytywny.**

Ponadto należy podkreślić, że blinatumomab jest lekiem stosowanym w monoterapii, w odróżnieniu od standardowego leczenia, opierającego się na wielolekowych schematach chemioterapii.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie blinatumomabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za **najskuteczniejszą, przełomową metodę** dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36] celem analizy klinicznej dla leku Blinicyto® (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* jest wykonanie porównania skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

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

- ⊗ zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – nawrotowa lub oporna na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla blinatumomabu, określoną na podstawie wniosku refundacyjnego, propozycji programu lekowego oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Blinicyto® (ChPL)* [4], stanowią dorośli chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie (R/R ALL, ang. *relapse/refractory*) ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* (Ph(-)), zwaną dalej R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych.

W kryteriach włączenia w projekcie programu lekowego wskazano, że populację docelową stanowią chorzy bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia*. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że test na obecność BCR-ABL jest przeprowadzany, aby wykluczyć obecność przewlekłej białaczki szpikowej oraz ALL z obecnością chromosomu *Philadelphia*.

W załączniku 10.1 zamieszczono projekt programu lekowego. Proponowany program lekowy jest spójny z populacją uczestniczącą w badaniach wykorzystanych w ramach analizy.

3.2. Definicja i klasyfikacja

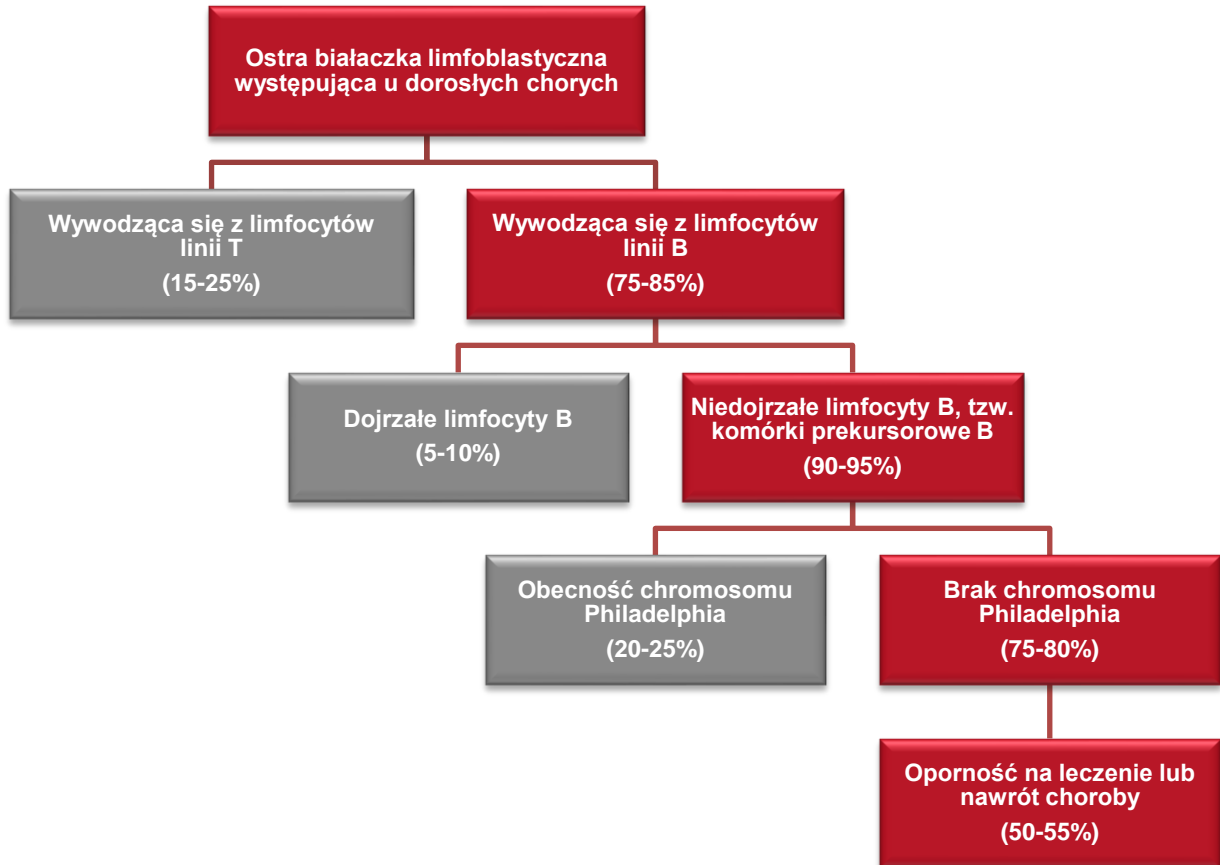
Białaczka to złośliwa, postępująca choroba spowodowana niekontrolowanym namnażaniem niedojrzałych lub nieprawidłowych komórek krwi przez szpik kostny oraz inne narządy krwiotwórcze [29].

Ostra białaczka limfoblastyczna jest to nowotwór, który wywodzi się z prekursorów limfocytów linii B lub T, przy czym wśród osób dorosłych za większość przypadków wystąpienia choroby odpowiedzialne są limfocyty B (75-85%) [2, 12, 29]. ALL z komórek B klasyfikuje się ze względu na stopień dojrzałości limfocytów i w związku z tym wyróżnia się ALL pochodzącą od niedojrzałych komórek prekursorowych B oraz od dojrzałych limfocytów B. U osób dorosłych najczęściej występują ALL wywodzące się z komórek B-prekursorowych (90-95%) [19, 29]. ALL B-prekursorowe są klasyfikowane w oparciu o najczęstszą aberrację genetyczną – chromosom *Philadelphia*, który jest obecny w 20-25% przypadków [17, 28, 29, 35, 44]. Leczenie chorych na ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* jest trudne, ponieważ u około 50-55% chorych jest ona oporna na terapię lub występuje nawrót choroby [17, 22, 28, 29, 32, 35, 41, 44].

Poza ALL wśród nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów wyróżnia się także chłoniaki limfoblastyczne, dlatego bardzo ważne jest kryterium, które pozwala odróżnić od siebie obie choroby [52]. Rozróżnienie to wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku i przyjmuje się, że ALL występuje gdy wynosi ono powyżej 20% [2, 29, 52].

Na schemacie poniżej przedstawiono klasyfikację ALL wraz z informacją, jaki procent stanowi każdy podtyp.

Rysunek 1.
Klasyfikacja ostrych białaczek limfatycznych występujących u osób dorosłych



3.3. Epidemiologia

Ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) jest chorobą bardzo rzadko występującą u osób dorosłych [52]. Współczynnik zachorowalności na ALL wynosi 0,4 na 100 000 osób [39], natomiast współczynnik zachorowalności na R/R ALL wywodzącą się z prekursorów komórek B i bez obecności chromosomu *Philadelphia* wynosi 0,11 na 100 000 osób (szczegółowe obliczenia znajdują się poniżej, Rysunek 2). W związku z powyższym szacuje się, że w Polsce rocznie dochodzi do rozpoznania 126 dorosłych chorych na ALL, z czego 35

osób to chorzy na R/R ALL z komórek prekursorowych linii B i bez chromosomu *Philadelphia*⁹.

Ta specyficzna odmiana białaczki została zaklasyfikowana przez agencję oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) do kategorii chorób ultra-rzadkich, czyli takich, które występują u mniej niż 1 osoby na 50 000 [38].

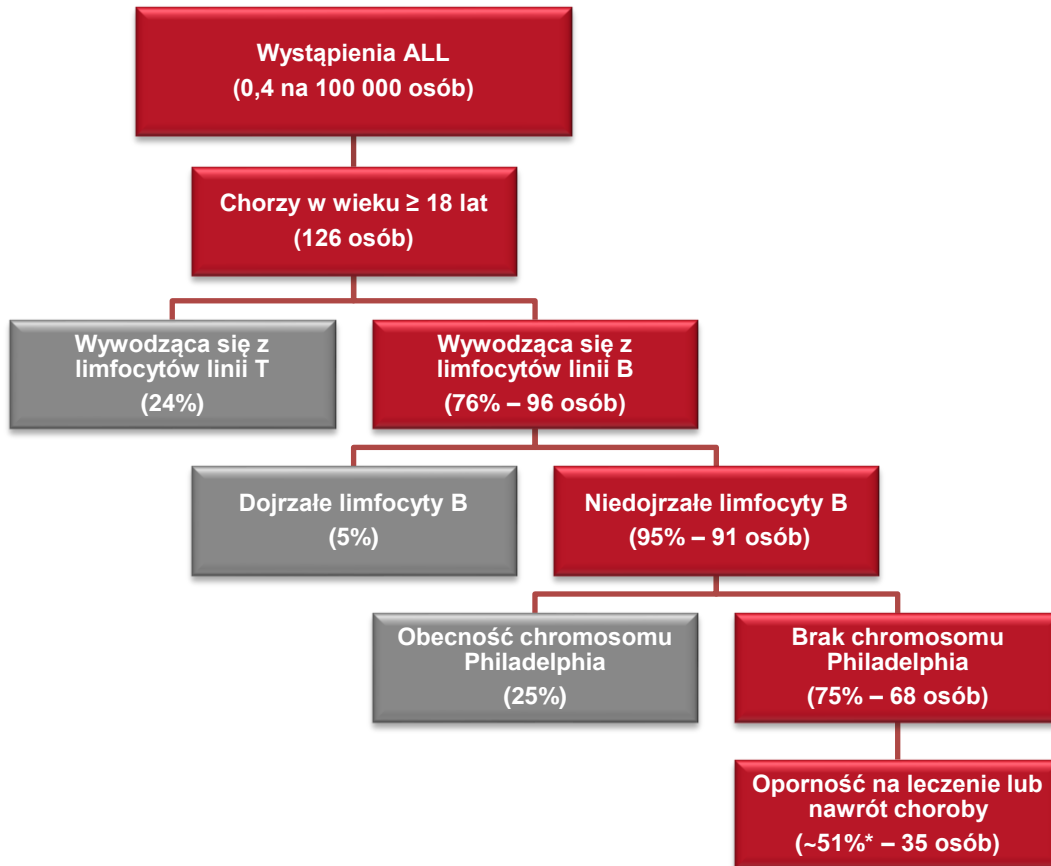
Na poniższym schemacie przedstawiono klasyfikację ALL wraz z informacjami, ile nowych zachorowań rocznie odnotowuje się w Polsce. Spośród 126 osób dorosłych rocznie, u których rozpoznaje się ALL, 96 osób (76%) choruje na białaczkę wywodzącą się z limfocytów B [39], z czego aż 91 osób (95%) ma białaczkę pochodzącą od limfocytów niedojrzałych [19, 29]. Około 68 osób (75%) nie posiada chromosomu *Philadelphia* [25], z czego jedynie 35 osób (51%) cierpi na R/R ALL [22, 32, 41].

Zgodnie ze stanowiskiem przewodniczącego Stowarzyszenia ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce (PALG, ang. *Polish Adult Leukemia Group*), prof. dr. hab. n. med. Sebastiana Giebla zbliżona liczba chorych będzie rocznie kwalifikować się do leczenia blinatumomabem [40].

Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na system ochrony zdrowia stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

⁹ Współczynniki zachorowalności zostały przeliczone wg aktualnych danych z GUS, uwzględniających stan ludności na dzień 30.06.2015. Liczba osób w wieku ≥ 18 lat wynosi 31 533 521.

Rysunek 2.
Klasyfikacja ALL u osób dorosłych wraz z oszacowaniem liczby osób rozpoznawanych rocznie w Polsce



* Średnia ważona danych koniecznych do oszacowania odsetka chorych, u których występuje nawrót choroby (średnia ważona remisji całkowitej = 88,5%, średnia ważona nawrotu = 52,8%; a zatem $88,5\% \times 52,8\% = 46,7\%$). Około 3-6% (średnio 4,5%) chorych jest opornych na leczenie pierwszej linii. Po dodaniu do tego odsetka 46,7% chorych z nawrotami otrzymuje się około 51% dorosłych chorych na ALL oporną na leczenie/nawrotową.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia zachorowań na ALL jest nieznana. Jednakże na podstawie obserwacji udało się wskazać kilka czynników, które mogą się przyczyniać do powstania choroby. Wyższą częstość występowania ALL zaobserwowano u bliźniąt jednojajowych, co może wskazywać na zależność od uwarunkowań genetycznych [52].

3.5. Patomechanizm

Ostra białaczka limfoblastyczna w szczególności oddziałuje na limfoblasty pochodzące z limfoidalnych komórek macierzystych. Nieprawidłowe limfoblasty hamują i wypierają produkcję prawidłowych komórek krwi w szpiku kostnym, powodując m.in. niedokrwistość, upośledzenie układu odpornościowego oraz niedobór płytek krwi. Ponadto ALL może rozprzestrzenić się do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz rdzenia kręgowego [29].

3.6. Objawy

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą o bardzo agresywnym przebiegu. Charakterystyczne objawy kliniczne rozwijają się w przeciągu kilku tygodni, dlatego bardzo ważna jest szybkie rozpoznanie w celu jak najszybszego wdrożenia odpowiedniego leczenia [52].

Szczegółowe objawy charakterystyczne dla ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawiono w tabeli poniżej [16, 52].

Tabela 1.
Szczegółowe objawy występujące u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną

Rodzaj objawów	Charakterystyka objawów
Objawy ogólne, oznaczające ogólne pogorszenie samopoczucia	Męczliwość (astenia) będąca skutkiem niedokrwistości
	Utrata apetytu
	Zmniejszenie masy ciała
	Gorączka – 50% chorych na ALL, może być zarówno bezpośrednim objawem białaczki, jak i skutkiem zakażeń towarzyszących
	Bóle kostno-stawowe – ok. 30% chorych, częściej u dzieci
Objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w szpiku kostnym	Krwawienia związane ze zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi w szpiku – często w postaci wybroczyn na skórze i w jamie ustnej

Rodzaj objawów	Charakterystyka objawów
Objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w innych tkankach i narządach	Zakażenia narządów lub całego organizmu (np. zapalenie gardła, zapalenie dróg moczowych)
	Niedokrwistość
	Powiększenie węzłów chłonnych, śledziona oraz wątroby
	Zajęcie układu nerwowego (rzadkie), spowodowane przenikaniem limfoblastów do płynu mózgowo-rdzeniowego – porażenie nerwów czaszkowych (podwójne widzenie, opadanie powiek, opadanie kącika ust), zaburzenia czucia (drętwienie), ból głowy z towarzyszącymi wymiotami
	Zajęcie innych tkanek (rzadkie w chwili rozpoznania, czasem obecne w przypadku nawrotu) – skóry, błon śluzowych, jąder, piersi

3.7. Rozpoznanie

Zwykle dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych rozpoznaje się między 34. a 39. rokiem życia (mediana) [17, 23, 27]. U większości chorych do rozpoznania dochodzi w czasie pierwszych kilku tygodni od momentu wystąpienia objawów. Ze względu na agresywny przebieg choroby, rozpoznanie zazwyczaj wiąże się z koniecznością podjęcia natychmiastowej hospitalizacji [2, 29, 62].

Rozpoznanie ALL odbywa się na podstawie wykonania szczegółowych badań laboratoryjnych i obrazowych ukierunkowanych pod kątem zaobserwowanych objawów [52].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy wykaz zalecanych badań, które są niezbędne w procesie rozpoznania i oceny zaawansowania ostrej białaczki limfoblastycznej [52].

Tabela 2.
Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL

Badania ukierunkowane na ustalenie rozpoznania	Możliwe nieprawidłowości
Morfologia krwi z rozmazem ocenianym mikroskopowo	Leukocytoza lub leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, obecność komórek blastycznych w rozmazie
Biopsja aspiracyjna szpiku z oceną cytologiczną, immunofenotypową, cytogenetyczną i molekularną (obowiązkowo badanie w kierunku obecności transkrypty genu fuzyjnego BCR-ABL)	Naciek komórkami blastycznymi, fenotyp typowy dla komórek prekursorowych limfocytów, obecność aberracji chromosomowych, obecność charakterystycznych fuzji genowych
Badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku)	Naciek komórkami blastycznymi o fenotypie typowym dla komórek prekursorowych limfocytów
Ocena zaawansowania choroby	Możliwe nieprawidłowości

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej	Poszerzenie cienia śródpiersia
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej*	Splenomegalia, hepatomegalia, limfadenopatia brzuszna
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną**	Pleocytoza z obecnością komórek blastycznych
Ocena stanu klinicznego przed rozpoczęciem terapii	
Badania biochemiczne krwi: próby wątrobowe, kreatynina, elektrolity, dehydrogenaza mleczanowa	
Badania układu krzepnięcia	
Grupa krwi	
Badania wirusologiczne: antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciała anti-HCV ¹⁰ , przeciwciała anti-HIV ¹¹	
Badanie elektrokardiograficzne	

*przy stwierdzeniu nieprawidłowości celowe wykonanie tomografii komputerowej; **przy występowaniu objawów neurologicznych celowe uzupełnienie o badanie obrazowe mózgu z użyciem jądrowego rezonansu magnetycznego

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dorośli chorzy na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych mają niskie wskaźniki przeżywalności. Spośród chorych z pierwotną opornością na leczenie, krótkim czasem trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy) lub nawrotem po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) oraz chorych, u których nie powiodła się żadna z wielu linii terapii, remisja całkowita występuje u 20-30%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wynosi od 3 do 6 miesięcy [19, 30, 42]. Konwencjonalne leczenie ratunkowe stanowi chemioterapia wysokodawkowa. Działania niepożądane związane z leczeniem ratunkowym są często spotykane i niemal zawsze związane są z koniecznością hospitalizacji [30]. Toksyczność stosowanego leczenia wywołuje znaczące pogorszenie stanu zdrowia chorych i przyczynia się do wzrostu śmiertelności. Ryzyko zgonu w ciągu 15 dni od początku terapii i w trakcie pierwszego cyklu leczenia dotyczy od 11% do 23% chorych [22, 30].

Wśród dorosłych chorych na ALL, u których uzyskano odpowiedź na leczenie ratunkowe, poprawa nie jest długoterminowa i istnieje bardzo wysokie ryzyko nawrotu choroby (ok. 80%) [32, 42], a u ponad 90% chorych następuje zgon w ciągu 5 lat od wystąpienia nawrotu [18, 26].

¹⁰ ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C

¹¹ ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności

Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w białaczce B-komórkowej jest wysoka leukocytoza (powyżej 30 000 leukocytów w 1 mm³ krwi). Wiek powyżej 35 lat jest także niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Wyniki leczenia zależą od wieku chorych. Pięcioletnie przeżycie dla osób poniżej 60. roku życia wynosi 30-40%, powyżej 60. roku życia 15%, a u chorych powyżej 70. roku życia mniej niż 5%. O złym rokowaniu przesądza także obecność chromosomu *Philadelphia* i obecność białka BCR/ABL. Inne prawdopodobnie źle rokujące zmiany cytogenetyczne występują rzadziej. Należy do nich: t(1;19), t(4;11), występowanie kariotypu złożonego [24].

3.9. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.9.1, 3.9.2, 3.9.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.9.1. Zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w populacji docelowej.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
ESMO	2016 [46]	Leczenie dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną
NCCN	2016 [50]	Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną bez chromosomu <i>Philadelphia</i>
UHN	2015 [54]	Leczenie chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną
EWALL	2011 [47]	Leczenie dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną

Wytyczne polskie

Organizacja ¹³	Rok wydania	Cel
PTOK	2013 [52]	Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną

Wytyczne zagraniczne

ESMO 2016

Zgodnie z opinią ESMO brak jest jednego zatwierdzonego protokołu leczenia oraz brak dowodów naukowych opartych na badaniach randomizowanych u chorych na R/R ALL. Istnieje jednak konsensus co do ogólnego postępowania w tej populacji. Terapią prowadzącą do wyleczenia jest przeszczepienie komórek macierzystych po osiągnięciu remisji całkowitej.

Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii w Europie są schematy zawierające fludarabinę i antracykliny, np.:

- ⊕ fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, idarubicyna) – schemat stosowany powszechnie jako standardowa praktyka, przy czym nie istnieje wiele danych literaturowych;

¹² ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; NCCN – ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; EWALL – ang. *European Working Group for Adult ALL* – europejska grupa zajmująca się leczeniem dorosłych chorych na ALL; UHN – ang. *University Health Network* – uniwersytecka grupa zrzeszająca szpitale oraz ośrodki badawcze w Kanadzie;

¹³ PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

- ⊗ winkrystyna liposomalna.

W przypadku R/R ALL z komórek B-prekursorowych blinatumomab w badaniu II fazy wykazał obiecujące wyniki.

NCCN 2016

Schematy proponowane przez NCCN w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych to:

- ⊗ blinatumomab (preferowana opcja).
- ⊗ schematy zawierające klofarabinę;
- ⊗ schematy zawierające cytarabinę;
- ⊗ schematy zawierające kombinację związków alkilujących;
- ⊗ protokół hyper-CVAD: hyperfrakcjonowany cyklofosfamid, zintensyfikowana winkrystyna, doksorubicyna, zintensyfikowany deksametazon, PEG-asparaginaza; naprzemiennie z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny;
- ⊗ winkrystyna liposomalna (iniekcje);

UHN 2015

Schemat proponowany przez UHN w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych opiera się na zastosowaniu terapii hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, L-asparaginaza, deksametazon, naprzemiennie z metotreksatem i cytarabiną).

EWALL 2015

Zgodnie z wytycznymi EWALL jedyną metodą wyleczenia dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych jest przeprowadzenie allo-HSCT. Według powyższych wytycznych przyjmuje się, że chorych nie można wyleczyć jedynie chemioterapią i obecnie nie istnieje żaden standardowy schemat chemioterapii rekomendowany dla dorosłych w analizowanej populacji.

Wytyczne polskie

PTOK 2013

Zgodnie z zaleceniami PTOK chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne są poddawani złożonej chemioterapii, składającej się ze schematu FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) oraz z mini-FLAM (zgodnie z badaniem PALG dotyczącym chorych poniżej 55. roku życia z ALL Ph(-)).

Publikacja *Saltman 2015*

Ponadto odnaleziono publikację *Saltman 2015*, w której aktualną praktykę kliniczną stosowaną obecnie w Europie oceniano na podstawie internetowego badania z podwójnym zaślepieniem, przeprowadzonego wśród hematooonkologów oraz hematologów z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii. Stwierdzono, że kraje te nie posiadają wspólnych, ustalonych centralnie wytycznych dotyczących leczenia R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych. Możliwości leczenia w tej populacji są bardzo ograniczone [53].

Zgodnie z wynikami publikacji *Saltman 2015* większość klinicystów bazuje na wytycznych w ramach miejscowych grup badawczych, jednakże ponad połowa z nich uwzględnia dodatkowo wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego [48] (ASH, ang. *American Society of Hematology*) lub Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [45] (ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology*)¹⁴ [53].

Wytyczne są także często konsultowane w ramach organizacji takich jak EWALL oraz NCCN. Łącznie, w ramach omawianej publikacji wskazano 16 wytycznych oraz procedur stosowanych w miejscowych ośrodkach badawczych [53].

3.9.2. Rekomendacje dotyczące finansowania blinatumomabu

3.9.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁵ wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje.

¹⁴ wytycznych nie uwzględniono w analizie, gdyż odnaleziono bardziej aktualne wytyczne, dodatkowo wnioski zawarte w tych wytycznych przedstawiono w publikacji *Saltman 2015*

¹⁵ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Lek	Organizacja	Rok wydania
Blinatumomab	HAS ¹⁶	2016 [49]
	pCODR ¹⁷	2016 [51]

Zagraniczne organizacje wydały 2 rekomendacje finansowe dla blinatumomabu. HAS w 2016 roku wydała pozytywną rekomendację dla blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych. HAS wskazała także miejsce w schemacie terapeutycznym dla blinatumomabu, tj. kolejna linia leczenia dla chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych, uprzednio leczonych co najmniej 2 liniami. Natomiast pCODR w tym samym roku wydała rekomendację pozytywną warunkową dla blinatumomabu w leczeniu chorych w analizowanej populacji docelowej, którzy stosowali co najmniej 2 linie leczenia układowego. W przypadku chorych w trakcie pierwszej linii leczenia pCODR wydała negatywną rekomendację ze względu na brak pewności co do korzyści klinicznych w stosowaniu blinatumomabu w porównaniu z chemioterapią, wynikający z braku możliwości porównania skuteczności w odniesieniu do odsetka allo-HSCT, czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, zdarzeń niepożądanych oraz jakości życia.

¹⁶ fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

¹⁷ ang. *Pan-Canadian Oncology Drug Review* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Blinatumomab	HAS 2016	Pozytywna	Blinatumomab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu <i>Philadelphia</i> . Wskazane miejsce w schemacie terapeutycznym dla blinatumomabu to kolejna linia leczenia dla chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu <i>Philadelphia</i> , uprzednio leczonych co najmniej 2 liniami.	HAS zamierza ponownie ocenić blinatumomab po opublikowaniu wyników badania randomizowanego <i>TOWER</i> , porównującego blinatumomab z chemioterapią. Leczenie blinatumomabem wiąże się z umiarkowaną skutecznością.
	pCODR 2016	Negatywna	Chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B Ph(-), u których uprzednio stosowano tylko jedną linię chemioterapii.	pCODR nie miał pewności co do korzyści klinicznych wynikających ze stosowania blinatumomabu w analizowanej podgrupie, w porównaniu z chemioterapią, ze względu na ograniczenia wynikające z metodyki badania, tj. nie było możliwości porównania skuteczności w odniesieniu do odsetka allo-HSCT, czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, zdarzeń niepożądanych oraz jakości życia.
		Pozytywna warunkowa	Chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B Ph(-), u których stosowano co najmniej dwie linie leczenia układowego, pod warunkiem wykazania opłacalności.	Pozytywna rekomendacja została wydana, ponieważ istnieje istotna potrzeba wprowadzenia nowej opcji leczenia u analizowanej niewielkiej grupy chorych, którzy stosowali uprzednio co najmniej 2 linie leczenia układowego. Wykazano skuteczność blinatumomabu w odniesieniu do odsetka remisji, allo-HSCT, czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Jednocześnie pCODR miał świadomość znacznej niepewności w odniesieniu do wyników ze względu na metodykę badania. Warunkiem finansowania blinatumomabu jest wykazanie opłacalności na akceptowalnym poziomie.

3.9.2.2. Rekomendacje AOTMiT

Nie odnaleziono rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania blinatumomabu w analizowanym wskazaniu.

3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹⁸ w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 10.2). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione. Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w IV kwartale 2015 roku wśród ekspertów klinicznych w Polsce¹⁹ ustalono, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁸ [REDACTED]

4. Interwencja – blinatumomab

Opis blinatumomabu został opracowany na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) dla leku Blinicyto® [4].

Produkt leczniczy Blinicyto® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 listopada 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amgen Europe B.V. Blinicyto® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu i roztworu do przygotowania roztworu do infuzji w dawce 38,5 mikrograma.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) blinatumomab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe – inne leki przeciwnowotworowe; kod ATC: L 01 XC 19.

W 2014 roku FDA uznała blinatumomab za leczenie przełomowe w analizowanej populacji docelowej [15].

4.1. Działanie leku

Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem wykorzystującym limfocyty T, które wiążą się swoiście z cząsteczką CD19 (ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego), ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocytu T z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B.

Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie zależy od limfocytów T posiadających swoisty receptor ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe. Blinatumomab jest przeciwciałem poliklonalnym, niezależnym od antygenów zgodności tkankowej obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Blinicyto[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kierunkiem lekarza doświadczonego w leczeniu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego i przez niego nadzorowane.

Oceny klinicznej należy dokonać na podstawie tolerancji leczenia blinatumomabem podczas pierwszego cyklu. Należy zachować ostrożność, ponieważ u niektórych chorych, podczas drugiego cyklu leczenia, stwierdzono późne występowanie pierwszych, niepożądanych zdarzeń neurologicznych.

Zaleca się, aby we wszystkich kolejnych cyklach leczenie było rozpoczynane lub wznowiane (np. po przerwaniu terapii na co najmniej 4 godziny) pod nadzorem fachowego personelu medycznego lub w szpitalu.

Chorzy mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 4 tygodni podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 2-tygodniowym okresem bez leczenia. Chorym, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję, można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej blinatumomabem w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Zalecana dawka (dla chorych ważących co najmniej 45 kg):

W czasie 1. cyklu dawka początkowa (dni 1.-7.) wynosi 9 mikrogramów na dobę w ciągłej infuzji, natomiast kolejna dawka (dni 8.-28.) wynosi 28 mikrogramów na dobę w ciągłej infuzji. Następnie należy przeprowadzić 2-tygodniową przerwę w leczeniu (dni 29.-42.). W czasie 2. cyklu oraz następnych cykli (dni 1.-28.) dawka wynosi 28 mikrogramów na dobę w ciągłej infuzji.

Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków

Deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia blinatumomabem. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. Przed leczeniem i w trakcie leczenia blinatumomabem zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokanałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym.

Faza wstępna leczenia u chorych z rozległymi zmianami nowotworowymi

U chorych, u których odsetek białaczkowych komórek blastycznych wynosi $\geq 50\%$ lub liczba białaczkowych komórek blastycznych we krwi obwodowej jest $> 15\ 000/\mu\text{l}$, należy zastosować deksametazon (w dawce nie większej niż 24 mg/dobę).

Dostosowanie dawki

W stosownych przypadkach należy rozważyć czasowe lub całkowite przerwanie podawania blinatumomabu, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności: zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności.

Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem cyklu i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie blinatumomabu, o ile nie wskazano inaczej (szczegółowy

opis działania w zależności od rodzaju objawów toksyczności oraz od ich stopnia opisano w Charakterystyce Produktu Leczniczego Blinicyto®.

4.4. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Blinatumomab nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

AOTMiT [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [43] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych (rozdział 3) oraz uwzględniając wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych w Polsce, stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla blinatumomabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia (obecnie stosowane przeciwnowotworowe leczenie standardowe). Analizując dostępne wytyczne, ankiety z ekspertami klinicznymi oraz publikację *Saltman 2015* stwierdzono, że nie istnieje jedna, ustalona metoda leczenia dorosłych chorych w populacji docelowej. Stosowanych jest wiele różnych schematów chemioterapii, między innymi: schematy zawierające klofarabinę, cytarabinę, kombinacje związków alkilujących, iniekcje z liposomalnej winkrystyny, hyper-CVAD, R-hyper-CVAD. Według zaleceń PTOK stosuje się także złożoną chemioterapię składającą się z FLAM (fludarabiny, cytarabiny, mitoksantronu),

a u osób poniżej 55. roku życia stosuje się zmniejszone dawki chemioterapeutyków (mini-FLAM). Jediną metodą wyleczenia dorosłych chorych R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych jest allo-HSCT, przy czym należy pamiętać, że HSCT można wykonać jedynie w okresie remisji choroby i dlatego nie może stanowić ono komparatora dla blinatumomabu.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane opisujące opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej, zdecydowano, iż jako komparator dla blinatumomabu należy uznać szeroko rozumiane leczenie przeciwnowotworowe (zarejestrowane albo ogólnie stosowane opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu), podawane w monoterapii lub w schematach wielolekowych, nazywane dalej leczeniem standardowym.

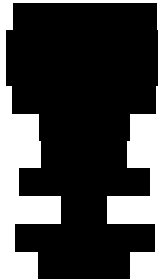
5.1. Leczenie standardowe

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółową charakterystykę standardowego leczenia



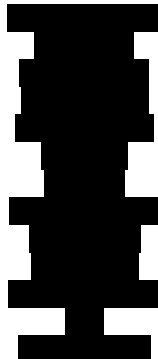
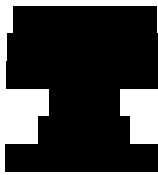
Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

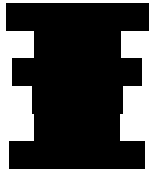

Tabela 5.
Charakterystyka komparatorów


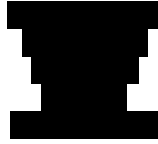
Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
FLAM / mini-FLAM**					
Fludarabina Kod ATC: L01B B05	Np. Fludarabine Teva Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2007	Fludarabina zawiera fosforan fludarabiny, rozpuszczalny w wodzie fluorowany nukleotydowy analog przeciwwirusowego produktu leczniczego, widarabiny, 9-β-D-arabinofuranozyladeninę (ara-A), która jest stosunkowo oporna na dezaminację spowodowaną przez dezaminazę adenozykową. Fosforan fludarabiny ulega szybkiej defosforylacji do 2F-ara-A, który jest wychwytywany przez komórki, a następnie w ich wnętrzu fosforylowany przez kinazę deoksycytydynową do czynnego trifosforanu 2F-ara-ATP. Wykazano, że metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę DNA ²⁰ α/δ i ε, primazę DNA i ligazę DNA, hamując w ten sposób syntezę DNA. Ponadto dochodzi do częściowego hamowania polimerazy II RNA ²¹ , co pociąga za sobą zmniejszenie syntezy białka. Chociaż nie poznano jeszcze w pełni mechanizmu działania 2F-ara-ATP, zakłada się, że jego wpływ na	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej u chorych z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu fludarabiną należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeśli u chorego występują objawy zależne od choroby lub cechy progresji choroby.		Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.25, m.in. ALL)

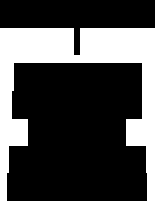
²⁰ ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy

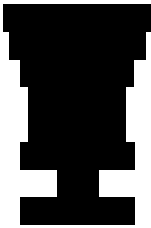
²¹ ang. *ribonucleic acid* – kwas rybonukleinowy



Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>syntezę DNA, RNA i białek przyczynia się do zahamowania podziału komórek, przy czym rolę dominującą odgrywa zablokowanie syntezy DNA.</p> <p>Dodatkowo, wykazano w trakcie badań <i>in vitro</i>, że ekspozycja limfocytów przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej na 2F-ara-A powoduje silną fragmentację DNA i śmierć komórek typową dla apoptozy.</p>			
<p>Cytarabina Kod ATC: L01B C01</p>	<p>Np. Alexan Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 1999</p>	<p>Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, cytarabino-5'trójfosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina wykazuje działanie cytotoksyczne wobec szeregu proliferujących komórek ssaków.</p>	<p>W monoterapii i skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym: ostrych białaczek limfoblastycznych, ostrych białaczek szpikowych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym; złośliwych chłoniaków nieziarnicznych)</p> <p>Dużymi dawkami cytarabiny wskazane jest leczenie opornych na leczenie chłoniaków nieziarnicznych, opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznych oraz przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.</p>		<p>Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.14 oraz C.15, m.in. ALL)</p>
<p>Mitoksantron Kod ATC: L01D B07</p>	<p>Mitoxantron-Ebewe Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG Data wydania pierwszego</p>	<p>Mitoksantron jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Mitoksantron wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym</p>	<p>Mitoksantron wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarnicznego (typu non-Hodgkin), ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz wtórej postępującej lub nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia</p>		<p>Katalog C (refundowane wskazanie w załączniku C.77 <u>nie</u> obejmuje ALL)</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 października 2012	inhibitorem topoiizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy.	rozszianego.		
Hyper-CVAD, R-hyper-CVAD					
Cyklofosfamid Kod ATC: L01A A01	Endoxan Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 1993	Cyklofosfamid jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.	W monoterapii i w leczeniu skojarzonym w następujących wskazaniach: białaczki (w tym ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa); chłoniaki złośliwe (ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi); złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera); leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów; leczenie kondycjonujące poprzedzające allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa).		Katalog C – w tabletkach i do wstrzykiwań (refundowane wskazania w załączniku C.13 m.in. ALL) Katalog A1. – w tabletkach (we wskazaniu „Nowotwory złośliwe / We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”)
Winkrystyna Kod ATC: L01C A02	Np. Vincristin-Richter Podmiot odpowiedzialny:	Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego, jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce	W monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego w następujących		Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.61, m.in. ALL)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Gedeon Richter Plc. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 1999	wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem-tubuliną hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).	przypadkach: ostra białaczka limfoblastyczna, choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaka nieziarniczego, mięśniakomięsak prążkowy (rhabdomyosarcoma), mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak niedojrzały (neuroblastoma), guz Wilmsa, rak sutka, rak drobnokomórkowy płuc, większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej		
Doksorubicyna (inaczej adriamycyna) Kod ATC: L01D B01	Np. Doxorubicin medac Podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2011	Doksorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym. Efekt przeciwnowotworowy wynika z działania cytotoksycznego, szczególnie wbudowywania do nici DNA, hamowaniu aktywności enzymatycznej topoiomerazy II oraz tworzenia reaktywnych form tlenu. Te procesy zakłócają syntezę DNA. Wbudowanie cząsteczki doksorubicyny prowadzi do zahamowania działania polimeraz RNA i DNA wskutek zaburzenia identyfikacji zasad i swoistego przebiegu sekwencyjności. Hamowanie działania topoiomerazy II prowadzi do pęknięć jednej lub obu nici helisy DNA. Reakcja chemiczna DNA I reaktywnych form tlenu prowadzi do rozbicia cząsteczki DNA. Prowadzi to do mutacji i aberracji chromosomalnych. Wydaje się, że działanie toksyczne doksorubicyny zachodzi głównie w obrębie aktywnych proliferacyjnie zdrowych tkanek. Dlatego uszkodzenia dotyczą głównie	Stosowana w monoterapii lub skojarzeniu w następujących stanach nowotworowych: ostra białaczka limfatyczna; ostra białaczka mieloblastyczna; choroba Hodgkina; chłoniak nieziarniczy; zaawansowany szpiczak mnogi; drobnokomórkowy rak płuca; rak piersi; nawrót raka jajnika; leczenie ogólnoustrojowe miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka pęcherza moczowego; podawanie dopęcherzowe w profilaktyce powierzchniowego raka pęcherza; moczowego po resekcji przełykowej; leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe kostniakomięsaka; zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych; mięsak Ewinga; zaawansowany rak endometrium lub nawrót tego raka; guz Wilmsa; zaawansowany rak brodawkowaty lub pęcherzykowy tarczycy; rak anaplastyczny tarczycy; zaawansowany nerwiak zarodkowy		Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.20, C21a, C21b i C22, m.in. ALL)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>szpiku kostnego, przewodu pokarmowego i gruczołów płciowych.</p> <p>Oporność jest istotną przyczyną niepowodzenia terapii dokсорubicyną i innymi antracyklinami. Koncepcje zwalczania oporności komórkowej na dokсорubicynę obejmują stosowanie antagonistów wapnia (np. werapamilu), ponieważ głównym punktem uchwytu dla leku jest błona komórkowa. Werapamil hamuje powolny prąd wapniowy i może zwiększać wychwyty dokсорubicyny przez komórki. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że skojarzone stosowanie dokсорubicyny i werapamilu prowadzi do poważnych objawów toksyczności.</p>	(neuroblastoma)		
Deksametazon Kod ATC: H02 AB	<p>Pabi-Dexamethason</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na obrotu: 20 grudnia 1972</p>	<p>Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów do stosowania doustnego o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, działaniu przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Efekt przeciwzapalny jest około 7,5 razy silniejszy, natomiast wpływ na przemianę węglowodanową jest 5 razy, a na gospodarkę wodno-elektrolitową 10 razy słabszy od prednizonu. Prawie nie zatrzymuje sodu i wody w ustroju, nieznacznie zwiększa wydalanie potasu. W małych i średnich dawkach nie wywołuje nadciśnienia tętniczego. Obniża ciśnienie śródczaszkowe.</p>	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.		Katalog A1, (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz poza rejestracyjnie w nowotworach złośliwych – w leczeniu wspomagającym; w nowotworach złośliwych – w premedykacji)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		Powoduje ubożenie organizmu w wapń. Znacznie silniej niż inne hormony kory nadnerczy hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.			
Metotreksat Kod ATC: L01BA01 Lub L04A X03	Np. Ebetrexat Podmiot odpowiedzialny: Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2009	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który hamuje redukcję kwasu foliowego i namnażanie komórek tkankowych. Metotreksat przedostaje się do komórki w mechanizmie transportu czynnego. Poliglutaminacja metotreksatu przez enzym folilopoliglutamylan prowadzi do wydłużenia czasu trwania działania cytotoksycznej substancji leczniczej w komórce. Metotreksat jest substancją swoistą fazowo, której główne działanie jest ukierunkowane na fazę S mitozy komórkowej. Działa zasadniczo najskuteczniej na czynniki dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit oraz komórki pęcherza moczowego. Ponieważ proliferacja komórek nowotworów złośliwych jest większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację tych pierwszych bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek. Folinian wapnia jest solą kwasu folinowego stosowaną do ochrony prawidłowych komórek przed	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych; ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy; ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów); wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi okazało się nieskuteczne.		Katalog C w postaci do infuzji oraz tabletki, (refundowane wskazania w załączniku C.41 m.in. ALL) Katalog A1 w postaci do wstrzykiwań lub tabletek. (Postaci do wstrzykiwań refundowane są m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (nieobejmujących białaczki). Postaci w tabletkach refundowane są w wyszczególnieniu również w nowotworach złośliwych.)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		działaniami toksycznymi metotreksatu. Folinian wapnia przedostaje się do komórek w swoistym mechanizmie transportowym, jest przekształcany w komórce do czynnych folanów i odwraca zahamowanie syntezy prekursorów spowodowane przez DNA i RNA.			
Cytarabina Kod ATC: L01BC01	Tak jak w FLAM	Tak jak w FLAM	Tak jak w FLAM		Tak jak w FLAM
W przypadku R-hyper-CVAD – dodatkowo do wyżej wymienionych					
Rytuksymab Kod ATC: L01XC02	MabThera Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 1998	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteina występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie	Rytuksymab stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze; przewlekła białaczka limfocytowa; reumatoidalne zapalenie stawów; ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń		Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.51, m.in. ALL)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza, związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał, której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK.</p> <p>Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>			

**dawkowanie miniFLAM: fludarabina 2 × 15 mg/m² w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m² w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m² w dniu 3.

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

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

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

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa blinatumomabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²² (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

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

²² Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.3.2 i 6.4.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ostra białaczka limfoblastyczna). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu, słów kluczowych, a także metodyki badania. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

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

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem słów kluczowych odnoszących się do populacji docelowej, aby umożliwić odnalezienie opracowań wtórnych zarówno dla blinatumomabu, jak i schematów chemioterapii.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla blinatumomabu w analizowanej populacji chorych. Przegląd ukierunkowany był również na odnalezienie przeglądów systematycznych oceniających schematy chemioterapii w populacji docelowej. Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4.

Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²³ z metaanalizami lub bez metaanaliz) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> . Komentarz: jednocześnie nie jest możliwe włączenie chorego z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> . W kryteriach włączenia w projekcie programu lekowego wskazano, że populację docelową stanowią chorzy bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> . Należy w tym miejscu zaznaczyć, że test na obecność BCR-ABL jest przeprowadzany, aby wykluczyć obecność przewlekłej białaczki szpikowej oraz ALL z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> .	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> .
Interwencja	Blinatumomab w postaci infuzji, chorzy mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 4 tyg. podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 2-tyg. okresem bez leczenia. Dawka początkowa (dzień 1-7): 9 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji, dawka następna (dzień 8-28, cykl 2. i następne cykle): 28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji lub Wszystkie dostępne interwencje zarejestrowane lub rutynowo stosowane w analizowanym wskazaniu w leczeniu chorych w populacji docelowej, monoterapia lub terapia skojarzona (leczenie ratunkowe)	Inna niż wymienione.

²³ przeglądy spełniające kryteria Cook [14]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</p> <p>Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.</p>	<p>Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.</p>
-----------------	--	---

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 021 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 4 publikacje.

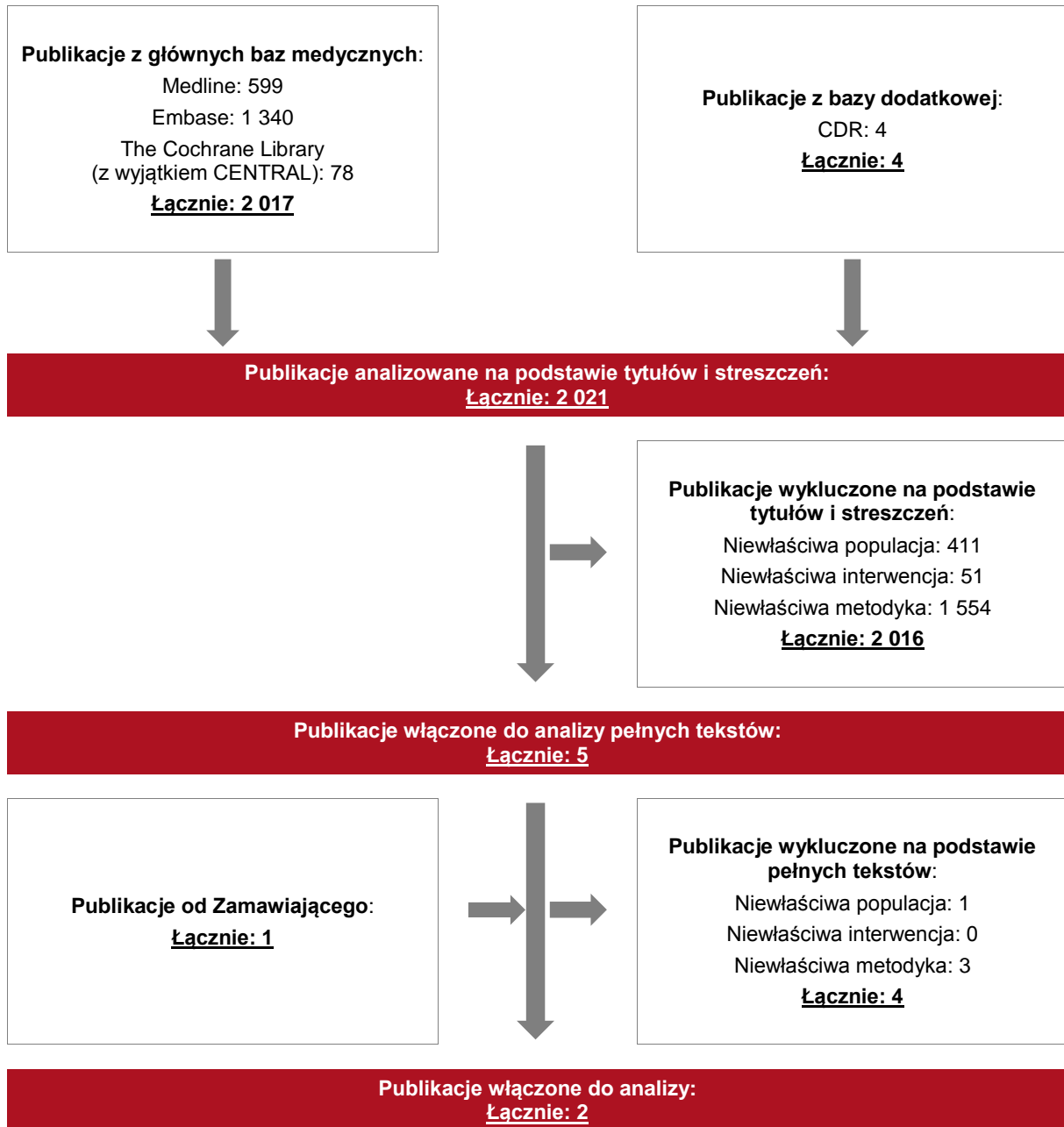
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację (*Kobold 2015* [56]), oceniającą blinatumomab, spełniającą kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego umożliwiającego ocenę schematów chemioterapeutycznych w leczeniu R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych, przy czym od Zamawiającego otrzymano przegląd systematyczny *Hummel 2015* (opublikowany po dacie zamknięcia baz, w chwili zakończenia analizy nie był dostępny w przeszukiwanych bazach informacji medycznej) [55], dzięki któremu ocena profilu bezpieczeństwa chemioterapii była możliwa.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 6.7, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 10.6. Dodatkowo, szczegółowe wyniki z przeglądu *Hummel 2015* znajdują się także w podrozdziale 6.16. Pomimo że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż nie umożliwiały one pełnej oceny skuteczności blinatumomabu w porównaniu ze schematami chemioterapii oraz pełnej oceny profilu bezpieczeństwa blinatumomabu.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej. Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu, a zatem nie wyszukiwano dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa schematów chemioterapii.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania (bezpośredniego, pośredniego lub zestawienia badań jednoramiennych) skuteczności i bezpieczeństwa blinatumomabu z innymi stosowanymi schematami w leczeniu R/R ALL Ph(-).

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części: pierwsza dotyczyła przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), natomiast druga dotyczyła przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> . Komentarz: jednocześnie nie jest możliwe włączenie chorego z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> . W kryteriach włączenia w projekcie programu lekowego wskazano, że populację docelową stanowią chorzy bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> . Należy w tym miejscu zaznaczyć, że test na obecność BCR-ABL jest przeprowadzany, aby wykluczyć obecność przewlekłej białaczki szpikowej oraz ALL z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> .	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i>
Interwencja	Blinatumomab w postaci infuzji, chorzy mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 4 tyg. podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 2-tyg. okresem bez leczenia. Dawka początkowa (dzień 1-7): 9 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji, dawka następna (dzień 8-28, cykl 2. i następne cykle): 28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji lub Wszystkie dostępne interwencje zarejestrowane lub rutynowo stosowane w analizowanym wskazaniu w leczeniu chorych w populacji docelowej, monoterapia lub terapia skojarzona (leczenie ratunkowe)	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Dowolny	Niezgodny z założonym
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ zgon; ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie; ⊗ odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej; ⊗ nawrót choroby; ⊗ allo-HSCT; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji lub komparatora)	
	Abstrakty konferencyjne do badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Blinatumomab	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 134 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 320 publikacji;

- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 30 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji.

Do oceny blinatumomabu włączono eksperymentalne, jednoramienne *Badanie MT103-211* (publikacja *Topp 2015* [60]). Od Zamawiającego otrzymano uzupełniające dane do tego badania (*Amgen 2016* [58]), natomiast na podstawie referencji włączono publikację *EMA 2015* [59], również zawierającą dodatkowe wyniki do *Badania MT103-211*. W publikacji *EMA 2015* odnaleziono także dane dla *Badania 20120310* (analiza retrospektywna), w którym oceniano schematy chemioterapii w populacji dopasowanej do populacji z *Badania MT103-211*. W związku z tym, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono odpowiedniego badania, które umożliwiłoby porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia standardowego z blinatumomabem, postanowiono uwzględnić dane ze wspomnianego *Badania 20120310*. Od Zamawiającego otrzymano dodatkowo protokół oraz wyniki do tego badania (*Amgen 2014* [57]).

W ramach *Badania 20120310* nie oceniano jednak bezpieczeństwa. Nie odnaleziono także innych badań umożliwiających ocenę profilu bezpieczeństwa leczenia standardowego, które odpowiadałyby pod względem populacji *Badaniu MT103-211*. W związku z tym do tej oceny bezpieczeństwa wykorzystano dane z przeglądu systematycznego *Hummel 2015*.

Ponadto w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa postanowiono uwzględnić wyniki z jednoramiennego, eksperymentalnego *Badania MT103-206* (publikacja *Topp 2014* [186]), które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego (nie figuruje na wykresie PRISMA), jednak zdaniem analityków niosło ze sobą istotne wnioski stanowiące wzmocnienie wyników z *Badania MT103-211*. Dodatkowo Zamawiający dostarczył 3 uzupełniające publikacje do tego badania (*Amgen 2014a* [62], *Amgen 2014b* [65], *Amgen 2013* [63]).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa blinatumomabu na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

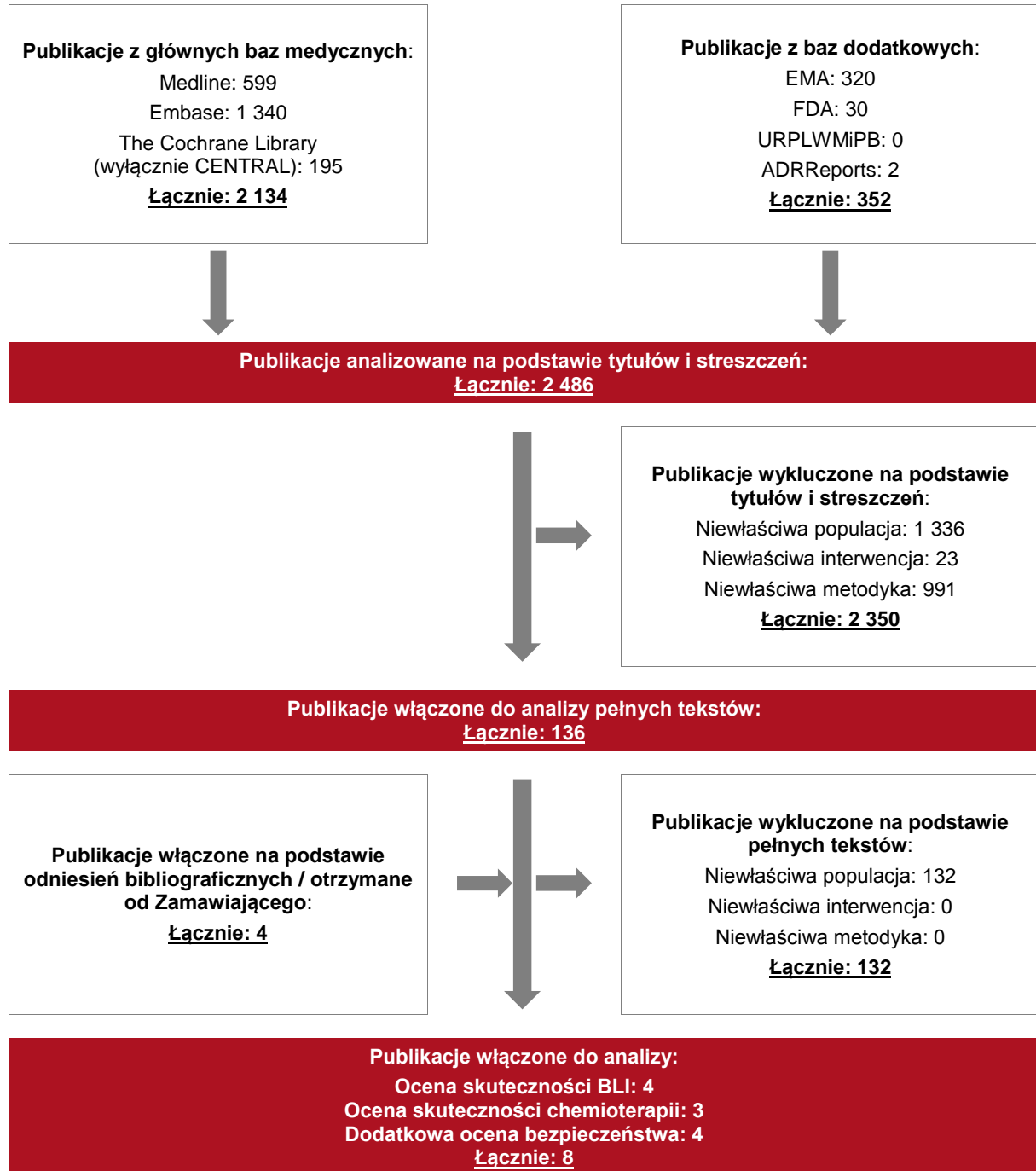
- ⊗ 2 publikacje EMA (*EMA 2015*²⁴ [59] oraz *Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto*[®] [66]);
- ⊗ 1 publikację FDA z 2014 roku (*FDA 2014*) [68];
- ⊗ 1 wpis w bazie ADRReports [67].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 trwające badania po zakończonej rekrutacji chorych (badanie *TOWER* bezpośrednio porównujące blinatumomab z leczeniem standardowym) oraz 2 badania w fazie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 10.3. W związku z tym, że badanie *TOWER* jest bezpośrednim porównaniem skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej oraz komparatora, zwrócono się do Zamawiającego z prośbą o wyniki tego badania. W odpowiedzi, po dacie zamknięcia baz, otrzymano abstrakt konferencyjny (*Topp 2016* [61]) do badania *TOWER*, w związku z czym analiza została uzupełniona o dodatkowe dane 31 maja 2016 r.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

²⁴ na podstawie tej publikacji oceniano stosunek korzyści do ryzyka

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



6.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [14]. W załączniku 10.9 (Tabela 50) przedstawiono opis kryteriów.

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [34]. W załączniku 10.9 przedstawiono wzór skali (Tabela 51).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [20] (wzór skali w załączniku 10.9, Tabela 52).

6.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora w ocenie na podstawie abstraktu konferencyjnego do badania *TOWER* porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie remisji całkowitej) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). W przypadku porównań parametrów ciągłych (czas przeżycia całkowitego) dostępna była jedynie mediana oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)²⁵.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* –

²⁵ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nieobliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. wystąpienie remisji całkowitej), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie remisji całkowitej parametr OR wyniósł 2,63 (95% CI: 1,60; 4,30), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych blinatumomabem jest 2,63 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,19 (95% CI: 0,10; 0,28), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 19% większe w grupie leczonej blinatumomabem niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 4; 10), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu blinatumomabem zamiast zastosować leczenie standardowe, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek remisji klinicznej (prawdopodobnie po 2 cyklach leczenia). Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji, przy czym wynik ten należy traktować z ostrożnością ze względu na brak pewności odnośnie do okresu obserwacji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla powyższego punktu końcowego, parametr OR wyniósł 0,62 (95% CI: 0,39; 0,99), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej blinatumomabem stanowi 62% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,11 (95% CI: -0,22; -0,0008), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 11% niższe w grupie leczonej blinatumomabem niż w grupie leczonej terapią standardową. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 10 (95% CI: 5; 1250), co oznacza, że należy poddać 10 chorych leczeniu blinatumomabem zamiast terapią standardową, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia w 4.

stopniu nasilenia. W związku z tym, że nie podano dokładnego okresu obserwacji dla ocenianego punktu końcowego, wynik ten należy interpretować z ostrożnością.

Z kolei w przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia całkowitego jego wartość wyniosła 0,71, co oznacza, że podanie blinatumomabu zmniejsza ryzyko zgonu o 29% w porównaniu z zastosowaniem leczenia standardowego.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu oraz komparatora oceniono dodatkowo odpowiednio na podstawie jednoramiennego badania eksperymentalnego oraz analizy danych historycznych. W takiej sytuacji nie jest możliwe wykonanie żadnych obliczeń i stwierdzenie istotności statystycznej różnic w wynikach. Danych tych nie należy ze sobą bezpośrednio porównywać ze względu na różnice w okresach obserwacji, a zestawienie wyników ma charakter bardziej poglądowy, przy czym należy podkreślić, że charakterystyki chorych uczestniczących w badaniach oceniających blinatumomab oraz leczenie standardowe są możliwe najbardziej zbliżone. Dodatkowo należy podkreślić, że w przypadku wyników przedstawionych jako mediany (np. czas przeżycia całkowitego), różnice w okresach obserwacji nie stanowią znacznego ograniczenia. Podobne wnioski można wyciągnąć w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, gdyż odpowiedź ocenia się zwykle po zakończeniu pewnego etapu leczenia, np. po dwóch cyklach (a okres leczenia uzależniony jest od danej terapii). W związku z tym można uznać, że również w tym przypadku różnice w okresach obserwacji nie powinny stanowić istotnego ograniczenia.

W ramach analizy porównawczej wyników z badań jednoramiennych wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość zgonów) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami (lub przedziałami ufności). Dla zmiennych o charakterze ciągłym (np. czas przeżycia całkowitego) dane przedstawiono jako medianę i przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*).

6.7. Charakterystyka i wyniki włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Kobold 2015*) spełniający kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). W przeglądzie tym oceniono skuteczność

i bezpieczeństwo blinatumomabu. Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano przegląd systematyczny *Hummel 2015*, który posłużył do oceny bezpieczeństwa chemioterapii.

Przegląd systematyczny *Kobold 2015* oceniono na 4 z 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (brak kryteriów włączenia i wykluczenia), natomiast przegląd systematyczny *Hummel 2015* na maksymalną liczbę punktów. Przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Celem przeglądu *Kobold 2015* było m.in. podsumowanie danych z badań klinicznych oraz wskazanie przyszłych kierunków immunoterapii w leczeniu nowotworów, natomiast celem przeglądu systematycznego *Hummel 2015* była ocena profilu bezpieczeństwa schematów chemioterapii, inhibitorów kinazy tyrozynowej i innych terapii celowanych.

Na podstawie przeglądu *Kobold 2015* stwierdzono, że u chorych na R/R ALL Ph(-) leczonych blinatumomabem odnotowano remisję całkowitą u 43% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub w 5. stopniu nasilenia u 83% chorych. Wnioski z przeglądu systematycznego *Hummel 2015* przedstawiono w podrozdziale 6.16, gdyż wyniki tej publikacji stanowiły podstawę do oceny bezpieczeństwa schematów chemioterapii w niniejszej analizie.

Charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono również w załączniku 10.6.

6.8. Włączone badania pierwotne

6.8.1. Charakterystyka i homogeniczność włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono dwa badania jednoramienne, wielośrodkowe: *Badanie MT103-211* (badanie eksperymentalne) oraz *Badanie 20120310* (retrospektywne – zbiorcza analiza danych historycznych). W obu badaniach włączano dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*, przy czym w *Badaniu MT103-211* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu, natomiast w *Badaniu 20120310* oceniano skuteczność standardowych opcji terapeutycznych stosowanych od 1990 roku. W przypadku *Badania MT103-211* ocena według klasyfikacji AOTMI^T nie była możliwa, natomiast *Badanie 20120310* zaklasyfikowano do kategorii IVC. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą

skali NICE na odpowiednio 8 i 7 (brak punktu za włączanie chorych kolejno) spośród 8 możliwych do uzyskania punktów.

W *Badaniu MT103-211* podawano blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w dawce docelowej 28 µg/dobę przez 4 tyg., następnie odstawiano leczenie na 2 tyg. (jak w przypadku 1. cyklu). W czasie pierwszego cyklu leczenia dawka wynosiła 9 µg/dobę przez pierwsze 7 dni, następnie dawkę zwiększano do 28 µg/dobę przez pozostałe 3 tyg. cyklu i w czasie kolejnych cykli. Nie określono szczegółowo stosowanego leczenia w przypadku *Badania 20120310*.

W *Badaniu 20120310* populacja została dopasowana do populacji chorych biorących udział w *Badaniu MT103-211*. Liczebność populacji w *Badaniu 20120310* była bardzo wysoka i wynosiła 1139 chorych, natomiast w *Badaniu MT103-211* udział wzięło 189 chorych.

Należy uznać, że mimo odmiennej metodyki oraz braku szczegółowych informacji na temat okresu obserwacji w *Badaniu 20120310*, homogeniczność *Badania MT103-211* i *Badania 20120310* należy uznać za stosunkowo wysoką. Jak wcześniej wspomniano, *Badanie 20120310* zostało zaprojektowane tak, aby jak najlepiej pasowało to populacji chorych włączonych do *Badania MT103-211*. Ostra białaczka limfoblastyczna u dorosłych uznawana jest za chorobę rzadką, a zatem przeprowadzenie badania (szczególnie z grupą kontrolną) w takiej populacji jest znacznie utrudnione. W ramach analizy przygotowano zestawienie wyników dla ocenianej technologii i komparatora, które ma charakter poglądowy, a jego celem jest wykazanie ogólnego efektu działania blinatumomabu i standardowego leczenia. Dodatkowo należy podkreślić, że w przypadku wyników przedstawionych jako mediany (np. czas przeżycia całkowitego), różnice w okresach obserwacji nie stanowią znacznego ograniczenia. Zbliżone wnioski można wyciągnąć w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, gdyż odpowiedź ocenia się zwykle po zakończeniu określonego etapu leczenia, np. po dwóch cyklach (a okres leczenia uzależniony jest od danej terapii). W związku z tym można uznać, że również w tym przypadku różnice w okresach obserwacji nie powinny stanowić istotnego ograniczenia. Mimo że wnioskowanie na podstawie tego porównania jest obarczone określoną niepewnością, należy uznać, że zostało ono opracowane na podstawie najlepszych dostępnych danych.

Dodatkowo w ramach uzupełniającej analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe *Badanie MT103-206*, które nie spełniało kryteriów włączenia. Ocena tego badania według klasyfikacji AOTMiT nie była możliwa,

natomiast w skali NICE badanie to uzyskało maksymalną liczbę punktów. W badaniu udział wzięli chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, ale konieczność braku chromosomu *Philadelphia* nie była wymagana. W badaniu udział wzięło 36 chorych. Chorzy stosowali blinatumomab w różnych dawkach (szczegółowe informacje znajdują się w poniższej tabeli).

Dodatkowo analizę zaktualizowano o dane z abstraktu konferencyjnego do badania TOWER, które nie zostało jeszcze opublikowane, w związku z czym nie jest możliwe dokonanie pełnej charakterystyki tego badania. Do badania TOWER zrandomizowano dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w stosunku 2:1 odpowiednio do grup leczonych blinatumomabem i terapią standardową (1 z 4 schematów leczenia, wybrany przez badacza). Leczenie podawano w sposób niezaślepiony. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją w zależności od wieku, wcześniejszego leczenia ratunkowego oraz uprzednio wykonanego allo-HSCT. Blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w 6-tygodniowych cyklach (9 µg/dobę przez pierwsze 7 dni pierwszego cyklu, następnie dawkę zwiększano do 28 µg/dobę), w których przez 2 tygodnie nie podawano leczenia. Po uzyskaniu remisji w 2. cyklu, chorzy kontynuowali terapię do czasu wystąpienia nawrotu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego. Drugorzędowymi punktami końcowymi były remisja całkowita, remisja całkowita z częściową lub niepełną regeneracją hematopoezy. Do badania włączono 405 chorych (271 chorych w grupie badanej i 134 w grupie kontrolnej). Dane demograficzne w obu grupach były zbliżone: mediana wieku wynosiła w grupach 37 lat, odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym wynosił 80% i 79%, terapię ratunkową przeprowadzono u 56% i 52% chorych, a allo-HSCT u 35% i 34%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 10.7).

Tabela 9.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (i komparator w przypadku badania TOWER)
TOWER	Badanie randomizowane, otwarte	Brak wystarczających danych		Dorośli chorzy na R/R ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i>	Grupa badana: N=271 Grupa kontrolna: N=134	<p>Interwencja: Blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w 6-tyg. cyklach (9 µg/dobę przez pierwsze 7 dni pierwszego cyklu, następnie dawkę zwiększano do 28 µg/dobę), w których przez 2 tyg. nie podawano leczenia. W ramach premedykacji podawano deksametazon, aby zapobiec zespołowi uwalniania cytokin. Po uzyskaniu remisji w 2. cyklu, chorzy kontynuowali terapię do czasu wystąpienia nawrotu.</p> <p>Komparator: 1 z 4 schematów leczenia standardowego, wybrany przez badacza (FLAG +/-antracyklina, schematy oparte na cytarabinie w wysokich dawkach, schematy oparte na metotreksacie w wysokich dawkach lub schematy oparte na klofarabinie).</p> <p>Leczenie towarzyszące: w ramach premedykacji podawano deksametazon, aby zapobiec zespołowi uwalniania cytokin</p>
Badanie MT103-211	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne; w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono	NICE: 8/8	Czas trwania głównej części badania dla każdego z chorych wynosił do 37 tygodni (do 3 tyg. kwalifikacji + do 30 tyg. leczenia, ostatnia wizyta 30 dni po	Dorośli chorzy na R/R ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i>	Grupa badana: N=189 (PAS/FAS)	Blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w dawce docelowej 28 µg/dobę przez 4 tyg., następnie odstawiano leczenie na 2 tyg. (jak w przypadku 1. cyklu). W czasie 1. cyklu leczenia dawka wynosiła 9 µg/dobę przez pierwsze 7 dni, następnie dawkę zwiększano do 28 µg/ dobę przez pozostałe 3 tyg. cyklu i w czasie kolejnych cykli.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (i komparator w przypadku badania TOWER)
	tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa		zakończeniu ostatniego cyklu leczenia). Po zakończeniu leczenia ostatnia wizyta miała miejsce do 24 miesiąca po rozpoczęciu leczenia			<p>Leczenie towarzyszące:</p> <p>Premedykacja deksametazonem (10-24 mg/m²/dobę do 5 dni) stosowana, aby zmniejszyć częstość występowania CRS (ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin) o ciężkim nasileniu u chorych z odsetkiem komórek blastycznych w szpiku kostnym poniżej 50%, liczby komórek krwi obwodowej $\geq 15\ 000/\mu\text{l}$ lub ze zwiększonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej. Leczenie deksametazonem kończono 3 dni przed podaniem pierwszej dawki BLI.</p> <p>Godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu BLI oraz przed zwiększeniem dawki w cyklu 1. podawano deksametazon (20 mg), aby zapobiec powstaniu reakcji na infuzję BLI. Leczenie deksametazonem przez dłużej niż 7 dni w dawce ≥ 24 mg nie było dozwolone.</p> <p>W przypadku gorączki stosowano paracetamol lub deksametazon lub oba leki.</p>
<i>Badanie 20120310</i>	Badanie retrospektywne – zbiorcza analiza danych historycznych zebranych z ośrodków badawczych w Europie i w Stanach Zjednoczonych; IVC	NICE: 7/8	Indywidualny dla każdego chorego, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty najbardziej aktualnych danych	Dorośli chorzy na R/R ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i>	Grupa badana: N= 1139	Leczenie ratunkowe lub leczenie po pierwszym nawrocie lub kolejnych nawrotach.
Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa						

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (i komparator w przypadku badania TOWER)
<i>Badanie MT103-206</i>	Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne; w klasyfikacji AOTMiT nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa	NICE: 8/8	Po ostatnim cyklu leczenia odbywały się wizyty kontrolne, oceniające skuteczność do 24 mies. od rozpoczęcia leczenia. Po ukończeniu 2-letniego okresu obserwacji obejmującego ocenę czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, informacje dotyczące przeżycia były zbierane telefonicznie co najmniej co 6 miesięcy aż do zgonu, lub przynajmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia.	Dorośli chorzy na R/R ALL (niekwalifikujący się do leczenia dazatynibem lub imatynibem; brak chromosomu <i>Philadelphia</i> nie był konieczny)	Grupa badana: N=36	<p>Blinatumomab: 2 cykle w celu wywołania remisji. Po osiągnięciu CR/CRh dodatkowe 3 cykle terapii konsolidacyjnej, chyba że wcześniej zostało zaplanowane HSCT. Każdy cykl składał się z 4 tyg. ciągłej infuzji i.v. BLI, następnie 2 tyg. przerwy. Podczas etapu ustalania dawki wyodrębniono 3 kohorty, w których zastosowano następujące leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ kohorta 1: dawka 15 µg/m²/dobę przez cały okres leczenia; ⊛ kohorta 2a: dawka 5 µg/m²/dobę w 1. tyg., a następnie 15 µg/m²/dobę przez pozostały czas pierwszego cyklu oraz przez wszystkie kolejne cykle; ⊛ kohorta 2b: dawka 5 µg/m²/d w 1. tygodniu, następnie 15 µg/m²/dobę w 2. tyg., a następnie 30 µg/m²/dobę w 3. i 4. tyg. pierwszego cyklu oraz przez wszystkie kolejne cykle. <p>Kohorta o najwyższej skuteczności przy jednoczesnej największej tolerancji leku była oceniana w II etapie badania (przedłużona faza badania).</p> <p>Leczenie towarzyszące: W czasie kwalifikacji do badania oraz w 28. dniu każdego cyklu stosowano metotreksat 15 mg, cytarabinę 40 mg oraz deksametazon 4 mg dooponowo, aby zapobiec nawrotowi w obrębie OUN. Godzinę przed rozpoczęciem leczenia podawano deksametazon w dawce 16 mg (lub ekwiwalent). Nie stosowano profilaktycznie leków przeciwgorączkowych, podawano je dopiero w momencie wystąpienia gorączki.</p>

6.8.2. Punkty końcowe

W abstrakcie konferencyjnym do badania *TOWER* oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Nie podano okresu obserwacji, w jakim oceniano powyższe punkty końcowe. Odpowiedź na leczenie prawdopodobnie oceniano po 2 cyklach leczenia.

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w ramach *Badania MT103-211* (wyjątek stanowiła ocena bezpieczeństwa w podgrupach, która nie różniła się znacząco od oceny w populacji ogólnej). W ramach *Badania 20120310* oceniano jedynie punkty końcowe w wyłonionych 6 podgrupach w zależności od wieku (<35. r.ż. i ≥35. r.ż.) oraz wcześniejszych linii leczenia (allo-HSCT, pierwsza linia terapii ratunkowej, co najmniej druga linia terapii ratunkowej). Celem takiego rodzaju analizy była próba jak najlepszego dopasowania obu badań, umożliwiającą jednocześnie obliczenie wyników dopasowanych do populacji z *Badania MT103-211*. Na podstawie dodatkowo włączonego *Badania MT103-206* uwzględniono jedynie najistotniejsze kategorie punktów końcowych.

W ramach analizy oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego;
- ⊗ zgon;
- ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ⊗ odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease* – minimalna choroba resztkowa);
- ⊗ nawrót choroby;
- ⊗ allo-HSCT.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach ani uwzględniany w analizie.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością, szczególnie w przypadku choroby rzadkiej, u chorych z krótką medianą czasu przeżycia.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 10) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 11). W abstrakcie konferencyjnym *Topp 2016* nie podano okresu obserwacji ani definicji punktów końcowych, w związku z czym badanie *TOWER* nie zostało uwzględnione w poniższych tabelach.

Tabela 10.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie MT103-211	Badanie 20120310	Badanie MT103-206
Skuteczność – pierwszorzędowy punkt końcowy			
Najlepsza odpowiedź na leczenie, w tym CR/CRh, CR, CRh, hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych, remisja częściowa, progresja choroby (ocena ogółem i w podgrupach)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1. cykl leczenia ⊗ 2. cykl leczenia ⊗ Główna część badania ⊗ Mediana (rozstęp ćwiartkowy): 8,9 mies. (4,6; 11,1) ⊗ Mediana (95% CI) 26,9 mies. (23,1; 29,2) (dane cząstkowe z 15 lipca 2015) 	Indywidualny dla każdego chorego, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty najbardziej aktualnych danych	2. cykl leczenia
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe			
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (w podgrupach)	⊗ Oceniano, dane estymowane	Nie oceniano	Nie oceniano
Zgon (ogółem i w podgrupach)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Główna część badania ⊗ Mediana (rozstęp ćwiartkowy): 8,9 mies. (4,6; 11,1) ⊗ Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015) ⊗ Mediana (95% CI): 26,9 mies. (23,1; 29,2) (dane cząstkowe do 15 lipca 2015) ⊗ Mediana (95% CI): 23,4 mies. (19,5; 27,0) (dane cząstkowe do 15 lipca 2015) ⊗ Mediana (95% CI): 27,8 mies. (24,1; 30,1) (dane cząstkowe do 15 lipca 2015) 	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas przeżycia całkowitego	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Mediana 9,8 mies. (rozstęp ćwiartkowy: 6,0; 12,9) ⊗ Mediana 6,9 mies. ⊗ Mediana (95% CI): 27,8 mies. (24,1; 30,1) (dane cząstkowe do 15 lipca 2015) 	Indywidualny dla każdego chorego, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty najbardziej aktualnych danych	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Oceniano, dane estymowane; ⊗ Mediana (zakres): 32,6 mies. (0,8; 41,9)
Współczynnik przeżycia całkowitego	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6 miesięcy ⊗ 12 miesięcy ⊗ 24 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 6 miesięcy ⊗ 12 miesięcy ⊗ 36 miesięcy 	Mediana (zakres): 32,6 mies. (0,8; 41,9)
Odsetek chorych, u których czas przeżycia całkowitego wynosił co najmniej 24 miesiące	Dane cząstkowe do 15 lipca 2015	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	Badanie MT103-211	Badanie 20120310	Badanie MT103-206
Odpowiedź MRD (ogółem i w podgrupach)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1. cykl leczenia ⊗ 2. cykl leczenia 	Nie oceniano	2. cykl leczenia
Odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1. cykl leczenia ⊗ 2. cykl leczenia ⊗ Mediana (rozstęp ćwiartkowy): 8,9 mies. (4,6; 11,1) ⊗ Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015) ⊗ Mediana (95% CI): 23,4 mies. (19,5; 27,0) (dane cząstkowe do 15 lipca) ⊗ Mediana (95% CI): 26,9 mies. (23,1; 29,2) (dane cząstkowe do 15 lipca) 	Nie oceniano	Ok. 18 mies.
Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (ogółem i w podgrupach)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Mediana(rozstęp ćwiartkowy): 8,9 mies. (4,6; 11,1) ⊗ Dane cząstkowe do 15 lipca 2015 ⊗ Mediana (95% CI) 26,9 mies. (23,1; 29,2) (dane cząstkowe do 15 lipca 2015) 	Indywidualny dla każdego chorego, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty najbardziej aktualnych danych	Oceniano, dane estymowane
Współczynnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 12 miesięcy ⊗ 24 miesiące 	Nie oceniano	Nie oceniano
Odsetek chorych, u których czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby wynosił co najmniej 24 miesiące	Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015)	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas do nawrotu hematologicznego (czas trwania odpowiedzi)	Mediana 8 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano
Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT (ogółem i w podgrupach)	W czasie remisji (po 2. cyklu leczenia)	W czasie remisji	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ W czasie remisji (po 2. cyklu leczenia) ⊗ Ok. 18 mies.
Śmiertelność w czasie 100 dni po przeprowadzeniu allo-HSCT	100 dni	Nie oceniano	Nie oceniano
Bezpieczeństwo			
Profil bezpieczeństwa	Główna część badania	b/d	Od początku leczenia do co najmniej 30 dni od ostatnie dawki lub do końca głównej części badania

Tabela 11.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – głównie oceniany punkt końcowy				
Remisja całkowita	<i>Badanie MT103-211</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz całkowita odnowa liczby komórek krwi obwodowej (płytki krwi > 100 000/μl i bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. <i>absolute neutrophil count</i>) > 1 000/μl).	Im większy odsetek chorych, którzy uzyskali remisję całkowitą, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do CR (CR/CRh), jednak w <i>Badaniu MT103-211</i> wskazano, że odsetek chorych na poziomie 21,6 był wciąż istotny klinicznie. Oznacza to zatem, że uzyskane odsetki powyżej tej wartości należy uznawać za istotne klinicznie.
	<i>Badanie 20120310</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak krążących komórek i choroby pozaszpikowej oraz całkowita odnowa liczby komórek krwi obwodowej (płytki krwi > 100 000/μl i ANC > 1 000/μl).		
	<i>Badanie MT103-206</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak choroby oraz częściowa odnowa liczby komórek krwi obwodowej (płytki krwi > 50 000/μl i ANC > 500/μl).		
Remisją całkowitą z częściową regeneracją hematopojezy	<i>Badanie MT103-211</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, brak oznak krążących komórek i choroby pozaszpikowej oraz częściowa odnowa liczby komórek krwi obwodowej [płytki krwi > 50 000/μl, hemoglobina > 7 g/dl).	Im większy odsetek chorych z ocenianym punktem końcowym, tym skuteczniejsze leczenie, przy czym korzystniejszą odpowiedzią jest remisja całkowita.	
	<i>Badanie 20120310</i>	Remisję całkowitą w zależności od grupy badawczej definiowano jako chorych z CR i CRh (definicje podano w odpowiednich wierszach). Definicja remisji całkowitej w <i>Badaniu 20120310</i> uwzględnia także chorych z CR i z niepełną odpowiedzią hematologiczną oraz z niedostateczną odnową liczby płytek krwi (definicje podano w odpowiednich wierszach), a w niektórych przypadkach także chorych z odpowiedzią szpiku kostnego bez normalizacji obrazu krwi obwodowej.		
	<i>Badanie MT103-206</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych, brak oznak choroby, niedostateczna odnowa liczby komórek krwi obwodowej: płytki krwi > 100 000/μl lub ANC > 1 000/μl.		
Remisja całkowita w zależności od grupy badawczej	<i>Badanie 20120310</i>	Im większy odsetek chorych, którzy uzyskali remisję, tym skuteczniejsze leczenie.		
Remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną (CRI, ang.	<i>Badanie 20120310</i>	Im większy odsetek chorych z ocenianym punktem końcowym tym skuteczniejsze leczenie, przy czym	Nie odnaleziono informacji na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego, jednak należy uznać, że jest on istotny klinicznie gdyż wpływa	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i>			korzystniejszą odpowiedzią jest remisja całkowita.	bezpośrednio na remisję choroby.
Remisja całkowita z niedostateczną odnową liczby płytek krwi	<i>Badanie MT103-210</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych, brak oznak choroby, pełna odnowa ANC, ale niedostateczna odnowa liczby płytek krwi (płytki krwi < 100 000/μl, ANC > 1 000 μl).	Im większy odsetek chorych z ocenianym punktem końcowym tym skuteczniejsze leczenie, przy czym korzystniejszą odpowiedzią jest remisja całkowita.	
Skuteczność – dodatkowo oceniane punkty końcowe				
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych	<i>Badanie MT103-211</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych, brak oznak choroby i niedostateczna odnowa liczby komórek krwi obwodowej: płytki krwi ≤ 50 000/μl i (lub) ANC ≤ 500/μl.	Im większy odsetek chorych z ocenianym punktem końcowym tym skuteczniejsze leczenie, przy czym korzystniejszą odpowiedzią jest remisja całkowita.	Nie odnaleziono informacji na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego, jednak należy uznać, że jest on istotny klinicznie gdyż wpływa bezpośrednio na remisję choroby.
	<i>Badanie MT103-206</i>	Obecność ≤ 5% komórek blastycznych, brak krążących komórek i choroby pozaszpikowej i niedostateczna odnowa liczby komórek krwi obwodowej: płytki krwi ≤ 50 000/μl i (lub) ANC ≤ 500/μl.		
Remisja częściowa	<i>Badanie MT103-211</i>	Obecność od 6% do 25% komórek blastycznych w szpiku kostnym ze zmniejszeniem ich odsetka co najmniej o 50% w stosunku do wartości początkowej.	Im większy odsetek chorych z ocenianym punktem końcowym tym skuteczniejsze leczenie, przy czym korzystniejszą odpowiedzią jest remisja całkowita.	
	<i>Badanie MT103-206</i>	Obecność ≤ 25% komórek blastycznych w szpiku kostnym, płytki krwi < 50 000/μl i (lub) ANC < 500/μl.		
Czas przeżycia całkowitego	<i>Badanie MT103-211</i>	Czas liczony od dnia rozpoczęcia leczenia blinatumomabem w 1. cyklu terapii do dnia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach dotyczących chorób nowotworowych,
	<i>Badanie MT103-206</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Badanie 20120310</i>	Czas liczony od dnia rozpoczęcia leczenia do dnia zgonu.		w związku z tym jest on istotny klinicznie.
Odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej	<i>Badanie MT103-211</i>	Mniej niż 1×10^{-4} komórek blastycznych wykrywalnych za pomocą metody PCR (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy).	Im mniej komórek blastycznych wykrywanych po terapii, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego, jednak należy uznać, że jest on istotny klinicznie gdyż wpływa bezpośrednio na remisję choroby.
	<i>Badanie MT103-206</i>			
Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby	<i>Badanie MT103-211</i>	Czas liczony od momentu, gdy w czasie aspiracji szpiku kostnego odnotowano CR, do momentu udokumentowanego nawrotu hematologicznego, progresji choroby, nawrotu pozaszpikowego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego, jednak należy uznać, że jest on istotny klinicznie gdyż wpływa na czas przeżycia całkowitego (punkt istotny klinicznie)
	<i>Badanie MT103-206</i>			
Czas do nawrotu hematologicznego (czas trwania odpowiedzi)	<i>Badanie MT103-211</i>	Czas liczony od momentu, gdy w czasie aspiracji szpiku kostnego odnotowano CR, do momentu udokumentowanego nawrotu hematologicznego, nawrotu pozaszpikowego lub zgonu z powodu progresji choroby – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	Im dłuższy czas do nawrotu hematologicznego, tym skuteczniejsze leczenie.	
Allo-HSCT	<i>Badanie MT103-211</i>	Oceniano odsetek chorych, u których w czasie remisji przeprowadzono allo-HSCT.	Im wyższy odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do odsetka przeprowadzanych allo-HSCT, jednak w <i>Badaniu MT103-211</i> , podano, że odsetek na poziomie 39,5% u chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT po uzyskaniu CR/CR, uznaje się za istotny klinicznie.
	<i>Badanie 20120310</i>			
	<i>Badanie MT103-206</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>Badanie MT103-211</p>	<p>Działania niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>adverse reactions</i>) są zdefiniowane przez badaczy jako działania związane z terapią blinatumomabem. W celu zapewnienia spójnego określenia, które działania niepożądane występujące w <i>Badaniu MT103-211</i> można zaklasyfikować jako związane z leczeniem, zastosowano następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dowolne zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia o częstości występowania $\geq 10\%$; - dowolne zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia, ≥ 3 stopnia nasilenia i o częstości występowania $\geq 5\%$; - zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia, które nie spełniają powyższych kryteriów, ale zostały uznane za istotne klinicznie i ich związek z leczeniem był wiarygodny pod względem biologicznym. 		
	<p>Badanie MT103-206</p>	<p>Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4.0; nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne [13]. 		

6.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu w porównaniu ze standardowym leczeniem oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z publikacji *Topp 2016* do badania *TOWER*, zgodnie z zaleceniami GRADE, należałoby ocenić jako niską, ponieważ pochodzą one z abstraktu konferencyjnego. Warto jednak podkreślić, że dane te pochodzą z badania randomizowanego, dlatego uznano, że ich jakość można ocenić jako średnią.

Jakość danych z *Badania MT103-211* (na podstawie publikacji *Topp 2015* oraz *EMA 2015*) zgodnie z zaleceniami GRADE należałoby określić jako bardzo niską, ponieważ pochodzą one z badania jednoramiennego. Należy jednak podkreślić, że badanie to było eksperymentalne i uczestniczyła w nim stosunkowo liczna grupa chorych. Dodatkowo, biorąc pod uwagę specyfikę choroby rzadkiej, jaką jest ALL, badanie to całkowicie spełnia założony cel, a ocena jego jakości jako bardzo niskiej nie oddawałaby jego rzeczywistej wartości. Uznano tym samym, że jakość danych z *Badania MT103-211* należy ocenić jako średnią. Natomiast jakość danych od Zamawiającego (w tym dodatkowych danych do *Badania MT103-211* oraz danych z *Badania 20120310*) oceniono jako bardzo niską, gdyż nie zostały do tej pory opublikowane. Dodatkowo dane dla komparatora zostały opracowane na podstawie jednoramiennego badania retrospektywnego (zbiorczej analizy danych). Wyjątek stanowią dane z *Badania 20120310*, które zostały opublikowane przez EMA (publikacja *EMA 2015*) oraz dane z przeglądu systematycznego *Hummel 2015*. Jakość tych danych oceniono jako niską.

Jakość danych z *Badania MT103-206*, zgodnie z zaleceniami GRADE należy określić jako bardzo niską, ponieważ pochodzą one z badania jednoramiennego o stosunkowo niewielkiej liczbie chorych.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one m.in. do odpowiedzi na leczenie, czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, zgonu, częstości przeprowadzania allo-HSCT. W ocenie analityków wszystkie wspomniane punkty końcowe mają bezpośrednie przełożenie na długość życia chorych.

Również waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna.

6.9. Ocena skuteczności blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym na podstawie badania randomizowanego

Skuteczność blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym oceniana jest na podstawie badania randomizowanego *TOWER*. Do chwili zakończenia niniejszej analizy dostępny był jeden abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki z tego badania.

6.9.1. Czas przeżycia całkowitego

Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie przyjmującej blinatumomab była niemal dwukrotnie wyższa niż w grupie leczonej standardową terapią (7,8 miesiąca vs 4 miesiące). Zgodnie z informacją podaną w abstrakcie konferencyjnym różnica między grupami była istotna statystycznie ($p=0,011$), a wydłużenie czasu przeżycia całkowitego występowało we wszystkich podgrupach, niezależnie od wieku, wcześniej stosowanej terapii ratunkowej oraz uprzednio przeprowadzonego allo-HSCT.

Szczegółowe wyniki zostały zamieszczone poniżej

Tabela 18.
Mediana czasu przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS	BLI		Standardowe leczenie		Różnica median (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas przeżycia całkowitego [mies.]								
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	7,8 (5,7; 10,0)	271	4,0 (2,9; 5,4)	134	3,8 (b/d)	0,71 (b/d)	TAK $p=0,011$
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna								

6.9.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie

W abstrakcie konferencyjnym nie podano dokładnego odsetka ani dokładnej liczby chorych, u których odnotowano odpowiedź (podano jedynie odsetki zaokrąglone do liczb całkowitych).

W związku z tym, przy przeliczaniu odsetków na liczbę chorych przyjęto konserwatywnie najniższą możliwą liczbę chorych z odpowiedzią w grupie leczonej blinatumomabem oraz najwyższą możliwą liczbę chorych z odpowiedzią w grupie stosującej leczenia standardowe.

U chorych leczonych blinatumomabem istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej standardową terapią występowała zarówno CR, jak i CR/CRh/CRi. W grupie stosującej blinatumomab CR odnotowano u 39% chorych, natomiast CR/CRh/CRi u 46% chorych. Dla porównania w grupie leczonej standardową terapią odsetki te wynosiły odpowiednio 19% i 28%.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Najlepsza odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	BLI		Standardowe leczenie		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
CR									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	105 (38,7)	271	26 (19,4)	134	2,63 (1,60; 4,30)	0,19 (0,10; 0,28)	6 (4; 10)	TAK
CR/CRh/CRi									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	124 (45,8)	271	38 (28,4)	134	2,13 (1,37; 3,33)	0,17 (0,08; 0,27)	6 (4; 13)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

6.10. Ocena skuteczności blinatumomabu na podstawie badania jednoramiennego

Skuteczność blinatumomabu oceniono na podstawie *Badania MT103-211*.

Główna część badania składała się z następujących etapów: do 3 tygodni kwalifikacji, do 30 tygodni leczenia (do dwóch cykli po 6 tygodni, następnie do 3 cykli po 6 tygodni). Ostatnia wizyta miała miejsce 30 dni po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia lub przed przeprowadzeniem allo-HSCT lub rozpoczęciem innego rodzaju leczenia ALL. Po zakończeniu głównej części badania chorych obserwowano do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Większość punktów końcowych oceniano w populacji głównej²⁶ (PAS, ang. *Primary Analysis Set*) lub w całej populacji (FAS, ang. *Full Analysis Set*). Dodatkowo najlepszą odpowiedź na leczenie oceniano w populacji zgodnej z protokołem badania (PPS, ang. *Per Protocol Set*) oraz w populacji, w której oceniano jedynie skuteczność (EFS, ang. *Efficacy Set Analysis*).

6.10.1. Czas przeżycia całkowitego

6.10.1.1. Mediana czasu przeżycia całkowitego

Mediana czasu przeżycia całkowitego dla wszystkich chorych (dla mediany okresu obserwacji ok. 10 mies.) wynosiła 6,1 miesiąca, [REDACTED]. Najdłuższą medianę przeżycia całkowitego (11,5 miesiąca) odnotowano u chorych, u których wystąpiła zarówno CR/CRh, jak i odpowiedź MRD. Z kolei najkrótszą medianę przeżycia całkowitego (3 miesiące) odnotowano u chorych, u których nie wystąpiła CR/CRh w 36. dniu.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 12.
Mediana czasu przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			Mediana (95% CI)	N
Czas przeżycia całkowitego [mies.]				
MT103-211 (Topp 2015)	Mediana 9,8 mies. (rozstęp ćwiartkowy: 6,0; 12,9)	Ogółem (PAS)	6,1 (4,2; 7,5)*	189
	b/d		3,5 (2,4; 3,9)**	189
	Mediana 6,0 mies.		5,1 (4,1; 7,1)***	189
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MT103-211 (EMA 2015)	b/d	CR/CRh w 36. dniu^^	11,2 (7,8; niemożliwe do oszacowania)	60
MT103-211 (Topp 2015)		CR/CRh oraz odpowiedź MRD	11,5 (8,5; niemożliwe do oszacowania)	60
		CR/CRh bez odpowiedzi MRD	6,7 (2,0; niemożliwe do oszacowania)	13

²⁶ wszyscy chorzy, którzy otrzymali dawkę blinatumomabu; PAS/FAS (N=189), EFS (N=172), PPS (N=167)

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			Mediana (95% CI)	N
MT103-211 (EMA 2015)	Dane cząstkowe do 15 lipca 2015	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS) ^{^^^}	11,4 (9,0; 19,0)	58
		Brak CR/CRh w 36. dniu ^{^^}	3,0 (2,4; 4,0)	101
GRADE: jakość danych – średnia (bardzo niska w przypadku DZ), waga punktu końcowego – krytyczna				

*względny iloraz szans zgodnie z analizą Mantel-Byar wynosił 0,13 (95% CI: 0,08; 0,22), p-wartość wyniosła <0,0001

**z ocenowaniem danych w momencie uzyskania CR/CRh przez poszczególnych chorych

***z ocenowaniem danych dla chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT, informacja o okresie obserwacji pochodzi z publikacji EMA 2015

^{^^}chorzy, u których nastąpił zgon lub dla których dane ocenowano przed dniem 36. zostali wykluczeni z analizy; chorzy, u których w 36. dniu odpowiedź nie została oceniona, zostali zakwalifikowani jako chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi

^{^^^}ocenzurowano dane dla 18 chorych

6.10.1.2. Współczynnik przeżycia całkowitego

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego u wszystkich chorych uczestniczących w *Badaniu MT103-211* wyniosło odpowiednio 50% i 28%.

Szacuje się, że odpowiednio 47% i 31% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich HSCT, będzie żyło po 12 i 24 miesiącach od uzyskania remisji.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Współczynnik przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	BLI	
			Współczynnik OS (95% CI)	N
MT103-211 (EMA 2015)	6-mies. OS	Ogółem (PAS)	0,50 (0,43; 0,57)	189
	12-mies. OS	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS)*	0,470 (0,336; 0,593)	58
	12-mies. OS	Ogółem (PAS)	0,28 (0,20; 0,36)	189
	24-mies. OS	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS)*	0,309 (0,186; 0,441)	58
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*dane cząstkowe z 15 lipca 2015

Odsetek chorych, u których czas przeżycia całkowitego wynosił co najmniej 24 miesiące wynosił 19%.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 14.
Odsetek chorych, u których czas przeżycia całkowitego wynosił co najmniej 24 miesiące

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	BLI	
				n (%)	N
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Dane cząstkowe do 15 lipca 2015	Odsetek chorych, u których czas przeżycia całkowitego wynosił co najmniej 24 miesiące	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS)*	11 (19,0)	58
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

*ocenzurowano dane dla 18 chorych

6.10.2. Zgon

Ogółem, do czasu ostatniej wizyty odnotowano 116 zgonów (61%),

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 miesięcy wśród chorych, którzy uzyskali CR/CRh, zgon nastąpił u 8,5%.

U żadnego chorego, u którego odnotowano remisję, nie odnotowano zgonu w czasie leczenia blinatumomabem.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Odsetek chorych, u których wystąpił zgon

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			n (%)	N
Odsetek chorych, u których wystąpił zgon				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Główna część badania	Ogółem*	116 (61,4)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Mediana (rozstęp ćwiartkowy) 8,9 mies. (4,6; 11,1)	CR/CRh**	7 (8,5)	82
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015)	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji dla analizy RFS (FAS)***	3 (5,2)	58
		CR/CRh bez HSCT w czasie remisji dla analizy OS (FAS)^	40 (69,0)	58

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – średnia (bardzo niska w przypadku DZ), waga punktu końcowego – krytyczna				

*ocenzurowano dane dla 73 chorych

**zgony bez udokumentowanego nawrotu choroby; u 6 chorych zgon nastąpił po allo-HSCT, u jednego chorego zgon nastąpił w wyniku zakażenia

***ocenzurowano dane dla 9 chorych

^ocenzurowano dane dla 18 chorych

[Redacted text]

6.10.3. Najlepsza odpowiedź na leczenie

6.10.3.1. Odsetek chorych, u których uzyskano najlepszą odpowiedź na leczenie

W *Badaniu MT103-211* osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy (dolna granica przedziału ufności przekroczyła zakładany próg dla pierwszorzędowego punktu końcowego). W czasie dwóch pierwszych cykli leczenia blinatumomabem 43% chorych (95% CI: 36; 50) uzyskało CR/CRh, przy czym w większości przypadków (79%) odpowiedź na leczenie wystąpiła już w 1. cyklu. Spośród chorych, którzy uzyskali CR/CRh większość osiągnęła całkowitą remisję (77,8%) – spośród wszystkich chorych CR i CRh uzyskało odpowiednio 33% (95% CI: 27; 41) oraz 10% (95% CI 6; 15) chorych. Trzech chorych, u których wystąpiła CRh w czasie pierwszych dwóch cykli, uzyskało CR w kolejnych cyklach. Jeden chory, który początkowo nie odpowiadał na leczenie, po 3 cyklach uzyskał CR, w związku z czym CR/CRh uzyskało 82 chorych (chory kontynuował leczenie po uzyskaniu odpowiedzi hematologicznej po 2 cyklach, mimo obecności pozaszpikowej postaci choroby, która stanowiła kryterium przerwania leczenia). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej niemal 9 miesięcy odnotowano utrzymującą się CR/CRh u 45% chorych, a [Redacted text]

Hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych odnotowano u 9% chorych po 2 cyklach leczenia blinatumomabem, zaś remisję częściową u 3%. Odsetki te były identyczne przez cały okres badania.

Odpowiedzi nie oceniano u niemal 10% chorych w 2. cyklu leczenia, a przez cały okres badania u 9% chorych.

Brak odpowiedzi oraz progresję po 2 cyklu leczenia obserwowano u odpowiednio 22% i 14% chorych, natomiast w czasie całego badania odsetki te wynosiły 21% i 15%.

Wszystkie wyniki podane powyżej dotyczyły populacji FAS/PAS, jednak dane dla populacji EFS oraz PPS były zbliżone. Nie odnotowano również wpływu premedykacji deksametazonem na częstość występowania odpowiedzi. Odsetek chorych, u których uzyskano CR/CRh był zbliżony niezależnie od premedykacji deksametazonem (49% u chorych leczonych deksametazonem, 42% u chorych nieleczonych deksametazonem).

W publikacji *EMA 2015* określono, że **odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie blinatumomabem był istotny klinicznie.**

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Najlepsza odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	BLI					
		PAS/FAS		EFS		PPS	
		n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N
CR/CRh							
<i>MT103-211</i> (<i>Topp 2015, EMA 2015</i>)	1. cykl leczenia	64 (33,9) [b/d]	189	b/d			
	2. cykl leczenia	81 (42,9) [35,7; 50,2]	189	81 (47,1) [39,5; 54,8]	172	67 (40,1) [32,6; 48,0]	167
	Główna część badania	82 (43,4) [36,2; 50,8]	189	82 (47,7) [40,0; 55,4]	172	68 (40,7) [33,2; 48,6]	167
CR/CRh u chorych leczonych deksametazonem przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem							
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	2. cykl leczenia	17 (48,6)	35	b/d			
CR/CRh u chorych nieleczonych deksametazonem przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem							
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	2. cykl leczenia	64 (41,6)	154	b/d			
Utrzymująca się CR/CRh							
<i>MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)</i>	Mediana (rozstęp ćwiartkowy) 8,9 mies. (4,6; 11,1)*	37 (45,1) [b/d]	82	b/d			
Ukończenie badania z utrzymującą się CR/CRh							
██████████	██████████	██████████	█	█			
CR							
<i>MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)</i>	2. cykl leczenia	63 (33,3) [26,7; 40,5]	189	63 (36,6) [29,4; 44,3]	172	51 (30,5) [23,7; 38,1]	167

Badanie (publikacja)	OBS	BLI					
		PAS/FAS		EFS		PPS	
		n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Główna część badania	67 (35,4) [28,6; 42,7]	189	67 (39,0) [31,6; 46,7]	172	55 (32,9) [25,9; 40,6]	167
CRh							
<i>MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)</i>	2. cykl leczenia	18 (9,5) [5,7; 14,6]	189	18 (10,5) [6,3; 16,0]	172	16 (9,6) [5,6; 15,1]	167
<i>MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)</i>	Główna część badania	15 (7,9) [4,5; 12,8]	189	15 (8,7) [5,0; 14,0]	172	13 (7,8) [4,2; 12,9]	167
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych							
<i>MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)</i>	2. cykl leczenia	17 (9,0) [5,3; 14,0]	189	17 (9,9) [5,9; 15,4]	172	16 (9,6) [5,6; 15,1]	167
	Główna część badania	17 (9,0) [5,3; 14,0]	189	17 (9,9) [5,9; 15,4]	172	16 (9,6) [5,6; 15,1]	167
Remisja częściowa							
<i>MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)</i>	2. cykl leczenia	5 (2,6) [0,9; 6,1]	189	5 (2,9) [1,0; 6,7]	172	5 (3,0) [1,0; 6,8]	167
	Główna część badania	5 (2,6) [0,9; 6,1]	189	5 (2,9) [1,0; 6,7]	172	5 (3,0) [1,0; 6,8]	167
Brak odpowiedzi							
<i>MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)</i>	2. cykl leczenia	41 (21,7) [b/d]	189	41 (23,8) [b/d]	172	37 (22,2) [b/d]	167
	Główna część badania	40 (21,2) [b/d]	189	40 (23,3) [b/d]	172	36 (21,6) [b/d]	167
Progresja choroby							
<i>MT103-211</i>	2. cykl leczenia	27 (14,3) [b/d]	189	27 (15,7) [b/d]	172	25 (15,0) [b/d]	167

Badanie (publikacja)	OBS	BLI					
		PAS/FAS		EFS		PPS	
		n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N
<i>(Topp 2015, EMA 2015)</i>	Główna część badania	28 (14,8) [b/d]	189	28 (16,3) [b/d]	172	26 (15,6) [b/d]	167
Nie oceniano							
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	2. cykl leczenia	18 (9,5) [b/d]**	189	1 (0,6) [b/d]	172	17 (10,2) [b/d]	167
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Główna część badania	17 (9,0) [b/d]	189	0 (0,0) [b/d]	172	16 (9,6) [b/d]	167
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna							

*w chwili odcięcia danych

**z powodu zgonu przed pierwszą oceną odpowiedzi (9 chorych) lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia przed pierwszą oceną odpowiedzi (9 chorych)

6.10.3.2. Odsetek chorych, u których uzyskano najlepszą odpowiedź na leczenie – analiza w podgrupach

Odsetek CR/CRh w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia oceniano także według kluczowych predefiniowanych czynników demograficznych. Częstość uzyskania CR/CRh była zbliżona niezależnie od płci oraz rejonu geograficznego (od 41 do 46%), wieku (od 36% do 46%). Częstość uzyskania CR/CRh różniła się jednak nieznacznie w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia i liczby uprzednio stosowanych terapii ratunkowych (od 32 do 50%).

Największe różnice odnotowano natomiast w zależności od odsetka komórek blastycznych w szpiku kostnym. U chorych z niskim obciążeniem nowotworem (odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym <50%) CR/CRh odnotowano u 73%, natomiast u chorych z największym obciążeniem nowotworem (odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym ≥90%) CR/CRh wystąpiła u 22%. Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że odpowiedź na poziomie 22% uznawana jest za istotną klinicznie, co oznacza, że nawet u chorych z największym obciążeniem nowotworowym blinatumomab wykazuje wysoką skuteczność.

U chorych z pozaszpikową postacią choroby bez zajęcia OUN/bez zajęcia jąder (zdefiniowaną jako obecność co najmniej 1 zmiany o wielkości ≥1,5 cm), stwierdzoną w fazie przesiewowej, odsetek CR/CRh był niższy niż u chorych bez cech choroby pozaszpikowej (odpowiednio 25% i 44%). Wśród chorych, którzy byli oporni na ostatnio stosowane leczenie przed włączeniem do badania, u 40% wystąpiła CR/CRh. Wysoki odsetek odpowiedzi (CR/CRh) raportowano także u chorych z późnym nawrotem po uprzednim leczeniu, tj. 67% (późny nawrót definiowano jako nawrót po co najmniej 12 miesiącach od pierwszej remisji lub HSCT wykonanym w czasie pierwszej remisji).

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Najlepsza odpowiedź na leczenie w predefiniowanych podgrupach

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI		
			n (%) [95% CI]	N	
CR/CRh (PAS)					
MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)	2. cykl leczenia	Płeć	Kobiety	32 (45,7) [34; 58]	70
			Mężczyźni	49 (41,2) [32; 51]	119
		Region geograficzny	Europa	39 (41,1) [31; 52]	95
			Stany Zjednoczone	42 (44,7) [34; 55]	94
		Wiek	od 18. do <35. r.ż.	39 (43,3) [33; 54]	90
			od 35. do <55. r.ż.	21 (45,7) [31; 61]	46
			od 55. do <65. r.ż.	10 (35,7) [19; 56]	28
			≥65. r.ż.	11 (44,0) [24; 65]	25
		Liczba uprzednio stosowanych terapii ratunkowych	0	19 (50,0) [33; 67]	38
			1	36 (46,8) [35; 58]	77
			2	15 (35,7) [22; 52]	42
			≥2	11 (34,4) [19; 53]	32
		Uprzednio stosowane leczenie	Uprzednio stosowane HSCT	29 (45,3) [33; 58]	64
			Uprzednio niestosowane HSCT	52 (41,6) [33; 51]	125
			Uprzednio niestosowane HSCT ani terapia ratunkowa	12 (41,4) [24; 61]	29
			Uprzednio niestosowane HSCT, zastosowana 1 terapia ratunkowa	27 (49,1) [35; 63]	55
			Uprzednio niestosowane HSCT, zastosowane ≥2 terapie ratunkowe	13 (31,7) [18; 48]	41

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa		BLI		
				n (%) [95% CI]	N	
MT103-211 (EMA 2015)		Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym	<50%	43 (72,9) [59,7; 83,6]	59	
			≥50%	38 (29,2) [22; 38]	130	
			≥50% <75%	8 (32,0) [14,9; 53,5]	25	
			≥75% <90%	14 (45,2) [27,3; 64,0]	31	
			≥90%	16 (21,6) [12,9; 32,7]	74	
		Pozaszpikowa postać choroby	Tak	2 (25,0) [3,2; 65,1]	8	
			Nie	79 (43,6) [36,3; 51,2]	181	
		Oporność na ostatnio stosowane leczenie przed włączeniem do badania (PAS)			42 (40,0) [b/d]	105
		Późny nawrót po uprzednim leczeniu (PAS)			2 (66,7) [b/d]	3
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

6.10.3.3. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

W populacji PAS mediana czasu do uzyskania CR/CRh wynosiła 2,3 miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 2,5 miesiąca.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	BLI	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N
MT103-211 (EMA 2015)	b/d	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	CR/CRh (PAS)	2,3 (1,7; 2,3)	82
			CR (PAS)	2,5 (2,3; 4,1)	67
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

6.10.4. Odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej

Odpowiedź MRD odnotowano w 2. cyklu leczenia u 82% chorych, u których wystąpiła również CR/CRh, z czego u niemal wszystkich chorych odpowiedź MRD obserwowano już po 1. cyklu leczenia. Całkowitą odpowiedź MRD u tych chorych odnotowano w 2. cyklu leczenia u 70%. Spośród chorych, u których wystąpiła CR w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, odpowiedź MRD odnotowano u 86% chorych (całkowitą odpowiedź MRD u 74%), natomiast spośród chorych, u których wystąpiła CRh, odpowiedź MRD obserwowano u 67% (całkowitą odpowiedź MRD u 53%). U połowy chorych, u których odnotowano hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych wystąpiła także odpowiedź MRD (całkowita odpowiedź MRD u 20%).

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

Tabela 19.
Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź MRD

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			n (%) [95% CI]	N
Odpowiedź MRD				
MT103-211 (EMA 2015)	1. cykl leczenia	Ogółem	63	b/d
	2. cykl leczenia		65	b/d
MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)	1. cykl leczenia	CR/CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	59 (80,8)	73*
	2. cykl leczenia		60 (82,2) [72; 90]	73*

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			n (%) [95% CI]	N
		CR w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	50 (86,2)	58
		CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	10 (66,7)	15
		Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych	5 (50,0)	10
Całkowita odpowiedź MRD				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	2. cykl leczenia	CR/CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	51 (69,9)	73
		CR w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	43 (74,1)	58
		CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	8 (53,3)	15
		Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych	2 (20,0)	10
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*chorzy, u których możliwa była ocena choroby resztkowej, u 8 z 81 chorych ocena choroby resztkowej w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia nie była możliwa z przyczyn technicznych lub ze względu na jakość próbek

6.10.5. Nawrót choroby

6.10.5.1. Odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby

U chorych, u których odnotowano CR/CRh w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, nawrót nastąpił u 5 chorych (6%). Z kolei w czasie mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 miesięcy nawrót u tych chorych wystąpił u 45%. W podgrupie chorych, u której uzyskano CR/CRh, lecz nie przeprowadzono HSCT w czasie remisji, nawrót odnotowano w 79% przypadków.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tabela 20.
Odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			n (%)	N
Odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby				
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	1. cykl leczenia	CR/CRh	1 (1,6)	64
	2. cykl leczenia		5 (6,2)	81
	Mediana (rozstęp ćwiartkowy) 8,9 mies. (4,6; 11,1)		37 (45,1)*	82

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			n (%)	N
MT103-211 (EMA 2015)	Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015)	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS)*	46 (79,3)	58
GRADE: jakość danych – średnia (bardzo niska w przypadku DZ), waga punktu końcowego – krytyczna				

*ocenzurowano dane dla 9 chorych

6.10.5.2. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby

Ogółem mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby [redacted]. Najdłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby uzyskano u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli uzyskali zarówno CR, jak i odpowiedź MRD (7,7 miesiąca), natomiast najkrótszą (1,2 miesiąca) u chorych, u których w czasie pierwszych dwóch cykli odnotowano CRh, ale nie odnotowano odpowiedzi MRD.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 21.
Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby				
MT103-211 (Topp 2015)	Mediana (rozstęp ćwiartkowy) 8,9 mies. (4,6; 11,1)	CR/CRh w czasie pierwszych 2 cykli (PAS)**	5,9 (4,8; 8,3)*	82
			5,9 (4,2; 6,9)	82
		CR w czasie pierwszych 2 cykli**	6,9 (4,2; 10,1)	63
		CRh w czasie pierwszych 2 cykli**	5,0 (1,4; 6,2)	18
MT103-211 (EMA 2015)	b/d	CR/CRh oraz odpowiedź MRD w czasie pierwszych 2 cykli	6,9 (5,5; 10,1)	60
		CR oraz odpowiedź MRD w czasie pierwszych 2 cykli	7,7 (5,4; nie osiągnięto)	50
MT103-211 (Topp 2015)	b/d	CRh oraz odpowiedź MRD w czasie pierwszych 2 cykli	5,4 (1,4; nie osiągnięto)	10
		CR/CRh bez odpowiedzi MRD w czasie pierwszych 2 cykli	2,3 (1,2; nie osiągnięto)	13

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
MT103-211 (EMA 2015)		CR bez odpowiedzi MRD w czasie pierwszych 2 cykli	2,4 (1,4; nie osiągnięto)	8
		CRh bez odpowiedzi MRD w czasie pierwszych 2 cykli	1,2 (0,1; nie osiągnięto)	5
MT103-211 (EMA 2015)	Dane cząstkowe do 15 lipca 2015	CR/CRh w czasie głównej części badania bez HSCT w czasie remisji (FAS)	4,2 (2,7; 6,2)	58 [^]
		Ogółem (PAS) ^{^^}		
GRADE: jakość danych – średnia (bardzo niska w przypadku DZ), waga punktu końcowego – krytyczna				

*ocenzurowano dane dla 37 chorych

**z ocenzurowaniem danych dla chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT

[^]z ocenzurowaniem danych dla 9 chorych (do momentu odcięcia danych u chorych nie nastąpił zgon)

6.10.5.3. Współczynnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby

Szacuje się, że odpowiednio u 20% i 15% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich HSCT w czasie remisji, po 12 i 24 miesiącach od uzyskania remisji nie nastąpi nawrót.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 22.

Współczynnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	BLI	
			Współczynnik RFS (95% CI)	N ^{**}
MT103-211 (EMA 2015)	12-mies. RFS	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS) [*]	0,204 (0,111; 0,316)	58
	24-mies. RFS		0,151 (0,068; 0,265)	58
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*dane cząstkowe z 15 lipca 2015

**ocenzurowano dane dla 9 chorych

Odsetek chorych, u których czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby trwał co najmniej 24 miesiące wynosił 5%.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 23.

Odsetek chorych, u których czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby wynosił co najmniej 24 miesiące

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	BLI	
				n (%)	N
MT103-211 (EMA 2015)	Dane cząstkowe (do 15 lipca 2015)	Odsetek chorych, u których czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby wynosił co najmniej 24 miesiące	CR/CRh bez HSCT w czasie remisji (FAS)	3 (5,2)	58*
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

*ocenzurowano dane dla 9 chorych

6.10.5.4. Czas do nawrotu hematologicznego (czas trwania odpowiedzi)

Mediana czasu do nawrotu hematologicznego w grupie chorych, którzy uzyskali CR/CRh wynosiła 6,7 miesiąca, przy czym u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia uzyskali CR wynosiła 7,7 miesiąca, a u chorych, u których odnotowano CRh wynosił 5 miesięcy.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 24.

Czas do nawrotu hematologicznego (czas trwania odpowiedzi)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	BLI	
				Mediana (95% CI) [mies.]	N
MT103-211 (EMA 2015)	Mediana 8 mies.	Czas do nawrotu hematologicznego (czas trwania odpowiedzi)	CR/CRh	6,7 (5,1; nie osiągnięto)	82
			CR w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	7,7 (5,4; nie osiągnięto)	63
			CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	5,0 (1,4; nie osiągnięto)	18
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

6.10.6. Allogeniczne HSCT

Allogeniczne HSCT przeprowadzono jedynie u chorych, u których odnotowano CR lub CRh w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia. Przeszczepienie wykonano u 39,5% chorych po uzyskaniu CR/CRh. Odsetek ten uznaje się za istotny klinicznie. U chorych, u których odnotowano CR, allo-HSCT przeprowadzano częściej niż u chorych, u których odnotowano CRh (odpowiednio 44% i 22%). Wśród chorych, u których przed włączeniem do badania przeprowadzano już allo-HSCT, kolejne przeszczepienie (po leczeniu blinatumomabem)

miało miejsce u 17%, natomiast u chorych, u których nigdy wcześniej nie wykonywano przeszczepienia, allo-HSCT przeprowadzono u 52%.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono poniżej.

6.10.6.1. Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT

Tabela 25.
Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	BLI	
			n (%) [95% CI]	N
Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT (w czasie remisji)				
MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)	W czasie remisji (po 2. cyklu leczenia)	Ogółem*	32 (39,5) [28,8; 51]	81
		CR w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	28 (44,4) [31,9; 57,5]	63
		CRh w czasie pierwszych 2 cykli leczenia	4 (22,2) [6,4; 47,6]	18
		Allo-HSCT przeprowadzone przed włączeniem do badania	5 (17,2)	29
		Bez uprzedniego allo-HSCT	27 (51,9)	52
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*spośród 49 chorych, którzy uzyskali odpowiedź (w tym 14 uzyskało CRh), a u których nie przeprowadzono allo-HSCT po 2. cyklu leczenia, u 32 (65,3%) chorych przeprowadzono uprzednio allo-HSCT (w tym 9 chorych, którzy uzyskali CRh) lub byli to chorzy ≥ 65 . r.ż. (w tym jeden chory, który uzyskał CRh)

6.10.6.2. Śmiertelność w czasie 100 dni po przeprowadzeniu allo-HSCT

Współczynnik przeżycia całkowitego w czasie 100 dni po wykonaniu allo-HSCT wynosił 88,7%.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się poniżej.

Tabela 26.
Śmiertelność w czasie 100 dni po przeprowadzeniu allo-HSCT

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BLI	
		% (95% CI)	N
MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015)	Śmiertelność w czasie 100 dni po przeprowadzeniu allo-HSCT	11,3 (0,0; 23,4)	32
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna			

6.11. Ocena skuteczności leczenia standardowego na podstawie badania jednoramiennego

Badanie MT103-211 jest badaniem jednoramiennym, co wyklucza możliwość bezpośredniego porównania blinatumomabu ze schematami chemioterapii. Na podstawie przeglądu literatury uznano, że porównanie w populacji zbliżonej do populacji z *Badania MT103-211* nie jest możliwe. Przykładowo, w niektórych badaniach włączano zarówno chorych z ALL z komórek B, jak i T lub ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph(+)) bądź w badaniach tych inaczej niż w *Badaniu MT103-211* definiowano wczesny i późny nawrót. Czynniki te są istotne w czasie oceny odpowiedzi na leczenie. Ze względu jednak na fakt, że populacja w *Badaniu MT103-211* jest wyselekcjonowana i jasno zdefiniowana, możliwa jest analiza wyników chorych o charakterystyce zbliżonej do charakterystyki chorych z *Badania MT103-211*. Niska liczba chorych rozpoznawanych rocznie oraz fakt, że zwykle chorzy ci są leczeni w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach dodatkowo przemawia za takim podejściem (tj. porównanie z grupą historyczną). W związku z powyższym Podmiot Odpowiedzialny przeprowadził badanie obserwacyjne grupy historycznej (*Badanie 20120310*), które umożliwiło dokładniejszą interpretację wyników z *Badania MT103-211*. Zamawiający dostarczył dane do omawianego badania, na podstawie których możliwe było porównanie blinatumomabu ze schematami chemioterapii.

Głównym celem *Badania 20120310* było oszacowanie odsetka chorych na R/R ALL Ph(-), którzy uzyskali hematologiczną CR w zależności od grupy badawczej (CRsg, ang. *complete remission by study group*) po terapii ratunkowej (wyłączając chorych, u których pierwszy nawrót wystąpił późno, tj. u których CR uzyskana w czasie pierwszej linii leczenia ratunkowego trwała powyżej 12 miesięcy).

Badanie 20120310 zostało zaprojektowane w celu analizy wcześniej zgromadzonych danych dla 1139 chorych, których leczono standardowymi schematami chemioterapeutycznymi. U chorych tych dokonano rozpoznania po 1 stycznia 1990, a ich charakterystyka była zbliżona do charakterystyki chorych z *Badania MT103-211*. Istnieje wiele dostępnych opcji leczenia w populacji docelowej o zbliżonej skuteczności – brak jest jednego schematu chemioterapeutycznego, który wykazywałby wyższą skuteczność od pozostałych. Wybór schematu zależy od wielu czynników, w tym od zastosowanej I linii leczenia oraz odpowiedzi na nią, czasu od ostatniej CR (tj. wczesny lub późny nawrót), wcześniej stosowanych

chemioterapeutyków, wystąpienia zdarzeń niepożądanych, miejscowej praktyki klinicznej oraz preferencji lekarza. W ten sposób, dzięki uwzględnieniu preferencji lekarza co do wyboru schematu chemioterapii, w *Badaniu 20120310* odzwierciedlono obecną praktykę kliniczną. Jedenaście grup lub ośrodków badawczych (8 w Unii Europejskiej w tym również w Polsce oraz 3 w Stanach Zjednoczonych) dostarczyło historyczne dane dla dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z lat 1990-2014.

Kryteria włączenia w *Badaniu 20120310* były porównywalne do kryteriów z *Badania MT103-211*, jednak odsetki włączonych chorych o określonych charakterystykach były zróżnicowane. W związku z tym, wyłoniono 6 podgrup w zależności od wieku (<35. r.ż. i ≥35. r.ż.) oraz wcześniejszych linii leczenia (allo-HSCT, pierwsza linia terapii ratunkowej, co najmniej druga linia terapii ratunkowej). Linie leczenia zdefiniowano następująco: pierwszy nawrót lub leczenie ratunkowe po uzyskaniu pierwszej remisji trwającej do 12 miesięcy; oporność na pierwszą linię leczenia; oporność lub nawrót po pierwszej linii leczenia (lub kolejnych) lub oporność/nawrót w czasie 12 miesięcy od przeprowadzenia allo-HSCT. Wyniki *Badania 20120310* obliczono dla każdej z grup, a następnie przeliczono na średnią ważoną za pomocą odsetka chorych dla każdej z podgrup w *Badania MT103-211*.

W *Badaniu 20120310* uwzględniono dane dla 1 139 chorych, u których rozpoznanie choroby przeprowadzono po 1 stycznia 1990 roku (do oceny CRsg dostępne były dane dla 694 chorych, dla OS dane dla 1112 chorych, do RFS dane dla 108 chorych, a dla HSCT dane dla 808 chorych).

Analiza metodą propensity score (analiza z uwzględnieniem efektu skłonności)

Aby skontrolować zmienne towarzyszące z *Badania 20120310*, analizy przeprowadzono na chorych w trzech grupach w zależności od roku rozpoznania ALL. Na główną część składali się chorzy z rozpoznaniem po 1 stycznia 2000 roku (ok. 67% danych historycznych). Analizy wrażliwości przeprowadzono, aby ocenić różnice w wynikach w zależności od zmiany protokołów leczenia w czasie – uwzględniono wszystkich chorych (od 1990 roku) oraz chorych z rozpoznaniem od 1 stycznia 2002 roku (ok. 50% danych) – danych tych nie przedstawiono.

Metoda ustabilizowanego odwrotnego prawdopodobieństwa wag (ang. *Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights*) została wykorzystana, aby dopasować wskaźnik skłonności (ang. *propensity score*) zmiennych towarzyszących danych demograficznych.

W poniższej tabeli przedstawiono wagę zmiennych towarzyszących po dopasowaniu metodą *propensity score* dla chorych z rozpoznaniem dokonany po 1 stycznia 2000 roku.

Po dopasowaniu zmiennych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między chorymi z *Badania 20120310* a chorymi z *Badania MT103-211*.

Tabela 27.

Waga zmiennych towarzyszących po dopasowaniu metodą *propensity score* (chorzy z rozpoznaniem dokonany po 1 stycznia 2000 roku)

Publikacja	Czynnik	Po dopasowaniu			
		Standardowa praktyka (N=770,0*)	Blinatumomab (N=184,4*)	Standaryzowana różnica	p-wartość**
EMA 2015	Wiek, średnia (SD) [lata]	38,4 (14,1)	36,2 (16,3)	-0,147	0,351
	Kobiety, n (%)	339,3 (44,1)	70,0 (38,0)	-0,125	0,482
	Czas od rozpoznania, średnia (SD) [mies.]	14,4 (17,3)	16,8 (16,6)	0,140	0,342
	Europa, n (%)	590,9 (76,7)	142,2 (77,1)	0,009	0,933
	Wcześniejsze allo-HSCT, n (%)	178,9 (23,2)	37,9 (20,6)	-0,065	0,609
	Liczba terapii ratunkowych***, średnia (SD)	1,64 (0,89)	1,65 (0,87)	0,008	0,955
	Pierwotna oporność i 1. terapia ratunkowa, n (%)	40,7 (5,3)	19,8 (10,7)	0,201	0,405
	Oporność na ostatnio stosowaną terapię ratunkową, n (%)	206,3 (26,8)	46,3 (25,1)	-0,038	0,750

*liczebność prób jest sumą *Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights*

**p-wartość na podstawie modelu regresji logistycznej dla zmiennych skategoryzowanych oraz modelu regresji liniowej dla zmiennych ciągłych

***liczba terapii ratunkowych uwzględnia ostatnią linię leczenia, którą jest blinatumomab dla chorych leczonych blinatumomabem




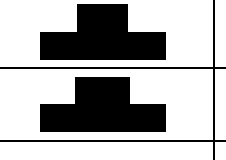

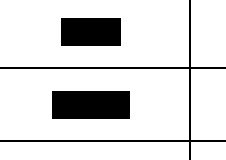
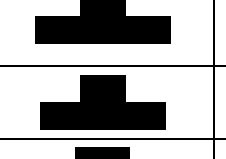
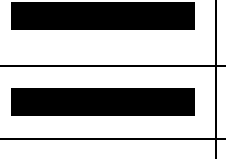
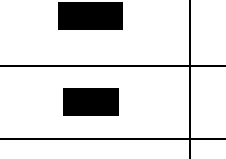
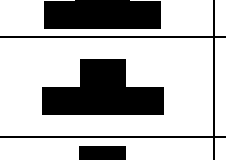
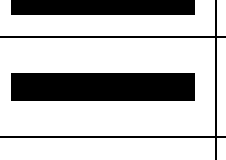
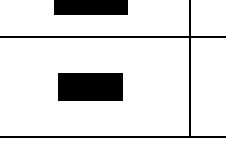
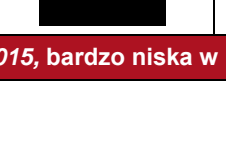
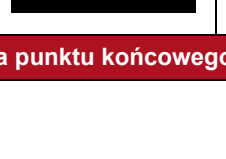

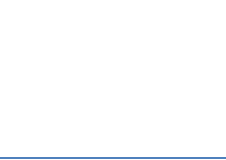
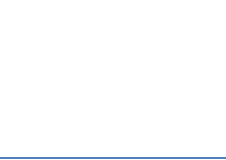
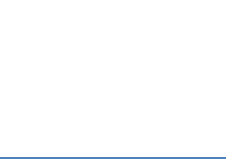



6.11.1. Czas przeżycia całkowitego

6.11.1.1. Współczynnik czasu przeżycia całkowitego

██████████ natomiast 12-miesięczny 15% (95% CI: 13; 18). ██████████
 ██████████ Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego było wyższe u chorych młodszych, a w szczególności u chorych młodszych w 1. linii leczenia ratunkowego.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Współczynnik czasu przeżycia całkowitego w podziale na grupy oraz łącznie (wynik ważony dla wszystkich podgrup) (PAS)

Badanie (publikacja)	Grupa	Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia	Wcześniejsze leczenie	N	Chorzy, dla których brak danych		12-mies. OS (95% CI) [estymowany metodą Kaplana-Meiera]			Udział procentowy grupy w całej populacji w Badaniu MT103-211
Badanie 20120310 (EMA 2015, Amgen 2014)	1	<35. r.ż.	Allo-HSCT	108	0		0,14 (0,08; 0,21)			21,2%
	2	<35. r.ż.	1. terapia ratunkowa	258	0		0,25 (0,20; 0,30)			5,3%
	3	<35. r.ż.	Co najmniej 2. terapia ratunkowa	161	2		0,16 (0,11; 0,22)			21,2%
	4	≥35. r.ż.	Allo-HSCT	79	0		0,20 (0,12; 0,29)			12,7%
	5	≥35. r.ż.	1. terapia ratunkowa	341	1		0,15 (0,11; 0,19)			10,1%
	6	≥35. r.ż.	Co najmniej 2. terapia ratunkowa	165	0		0,13 (0,08; 0,19)			29,6%
	Łącznie							0,15 (0,13; 0,18)		

GRADE: jakość danych – niska w przypadku EMA 2015, bardzo niska w przypadku DZ, waga punktu końcowego – krytyczna

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

[REDACTED]

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

6.11.2. Najlepsza odpowiedź na leczenie

Nieważony odsetek CRsg w stratyfikowanych grupach wynosił od 17% do 44% w zależności od wieku (<35. r.ż. i ≥35. r.ż.) oraz wcześniejszych linii leczenia (allo-HSCT, pierwsza linia terapii ratunkowej, co najmniej druga linia terapii ratunkowej). Odsetek ważony CR dla wszystkich podgrup wynosił 24% (95% CI: 20; 27). Całkowity odsetek chorych z *Badania MT103-211* w pierwszej linii leczenia, u których nie przeprowadzono uprzednio allo-HSCT (ok. 15%) jest mniejszy niż w *Badaniu 20120310*. Należy jednak zauważyć, że w *Badaniu MT103-211* chorzy powyżej 34. r.ż. oraz w co najmniej drugiej linii leczenia ratunkowego stanowią większy odsetek niż w *Badaniu 20120310*. Oznacza to, że w *Badaniu MT103-211* przeważają chorzy o gorszych rokowaniach niż w *Badaniu 20120310*.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Remisja całkowita w podziale na grupy (CRsg) oraz łącznie (wynik ważony dla wszystkich podgrup) (PAS)

Badanie (publikacja)	Grupa	Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia	Wcześniejsze leczenie	CRsg	Chorzy, dla których brak danych	Odsetek CRsg (95% CI)*	Udział procentowy grupy w całej populacji w Badaniu 20120310	[REDACTED]
				n/N				
Badanie 20120310 (EMA 2015, Amgen 2014)	1	<35. r.ż.	Allo-HSCT	14/48	16	0,29 (0,17; 0,44)	6,9%	[REDACTED]
	2	<35. r.ż.	1. terapia ratunkowa	52/119	21	0,44 (0,35; 0,53)	17,1%	[REDACTED]
	3	<35. r.ż.	Co najmniej 2. terapia ratunkowa	27/150	5	0,18 (0,12; 0,25)	21,6%	[REDACTED]
	4	≥35. r.ż.	Allo-HSCT	11/41	6	0,27 (0,14; 0,43)	5,9%	[REDACTED]
	5	≥35. r.ż.	1. terapia ratunkowa	57/187	37	0,30 (0,24; 0,38)	26,9%	[REDACTED]
	6	≥35. r.ż.	Co najmniej 2. terapia ratunkowa	25/149	4	0,17 (0,11; 0,24)	21,5%	[REDACTED]
Wynik łączny, policzony jako średnia ważona z grup 1-6 w odniesieniu do proporcji z <i>Badania MT103-211</i>						0,24 (0,20; 0,27)		
GRADE: jakość danych – niska w przypadku EMA 2015, bardzo niska w przypadku DZ, waga punktu końcowego – krytyczna								

*obliczone bezpośrednio dla danych historycznych, nie są to dane ważne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted footer text]

6.12. Podsumowanie głównych wyników z *Badania MT103-211* i *Badania 20120310*

Leczenie blinatumomabem przyczyniło się do znacznej poprawy wyników w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego oraz remisji w porównaniu z wynikami leczenia intensywną chemioterapią w grupie historycznej (*Badanie 20120310*).

Mediana czasu przeżycia całkowitego była niemal dwukrotnie większa u chorych leczonych blinatumomabem [REDACTED] (odpowiednio 6,1 miesiąca²⁷ i [REDACTED]). Również mediana czasu wolnego od nawrotu choroby była dłuższa u chorych leczonych blinatumomabem [REDACTED] (odpowiednio 5,9 i [REDACTED]).

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło w grupie leczonej blinatumomabem odpowiednio 50% i 28%. [REDACTED]

Dane dla przeżycia całkowitego z *Badania MT103-211* nie są jeszcze pełne (planowany czas zakończenia badania to czerwiec 2017), jednak oszacowano 5-letni czas przeżycia całkowitego. Na podstawie szacunków można wnioskować, że 12% chorych leczonych blinatumomabem będzie żyło po 5 latach i spełni kryterium kwalifikacji jako wyleczonych. [REDACTED]

Chorzy, którzy uzyskali remisję w skutek leczenia blinatumomabem w *Badaniu MT103-211* stanowią większy odsetek niż chorzy, [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio CR/CRh wynosiła 43% (95%CI: 36; 50) i [REDACTED]).

²⁷ dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynosiła 6,5 mies.

Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej był wyższy u chorych leczonych blinatumomabem [redacted] tj. odpowiednio 17% [redacted]

Dodatkowo należy zauważyć, że odsetek chorych w pierwszej linii leczenia ratunkowego był znacznie wyższy w *Badaniu 20120310* niż w *Badaniu MT103-211* (odpowiednio 67% i 20%), co oznacza, że chorzy leczeni blinatumomabem mogli mieć wyższe ryzyko uzyskania niekorzystnych wyników w porównaniu z grupą historyczną.

Tabela 33.
Podsumowanie wyników z *Badania MT103-211* oraz *Badania 20120310*

Punkt końcowy	<i>Badanie MT103-211</i> (Topp 2015)		<i>Badanie 20120310</i> (EMA 2015, Amgen 2014)	
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Mediana OS	6,1 (4,2; 7,5)***	189	[redacted]	[redacted]
Punkt końcowy	Współczynnik OS (95% CI)	N	Współczynnik OS (95% CI)	N
6-mies. OS	0,50 (0,43; 0,57)	189	[redacted]	[redacted]
12-mies. OS	0,28 (0,20; 0,36)	189	0,15 (0,13; 0,18)	1112
36-mies. OS	b/d	189	[redacted]	[redacted]
Punkt końcowy	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	N
CRsg**	n/d		186 (24) [20; 27]*	694
CR/CRh po 2 pierwszych cyklach leczenia	81 (42,9) [35,7; 50,2]	189	n/d	
CR po 2 pierwszych cyklach leczenia	63 (33,3) [26,7; 40,5]	189		
CRh po 2 pierwszych cyklach leczenia	18 (9,5) [5,7; 14,6]	189		
Punkt końcowy	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Mediana RFS u chorych z CR/CRh/CRsg	5,9 (4,8; 8,3)	82	[redacted]	[redacted]
Punkt końcowy	% [95% CI]	N	% [95% CI]	N
Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie CR	0,17 (b/d)^	81	[redacted]	[redacted]
GRADE: jakość danych : <i>Badanie MT103-211</i> – średnia; <i>Badanie 20120310</i> – niska w przypadku EMA 2015, bardzo niska w przypadku DZ; waga punktu końcowego – krytyczna				

**pierwszorzędownym punktem końcowym w *Badaniu 20120310* była CRsg po nawrocie choroby lub po terapii ratunkowej. CRsg była różnie definiowana w zależności od grupy, w niektórych bazach danych jako chorych z odpowiedzią klasyfikowano chorych z częściową poprawą hematologiczną lub

jedynie z odpowiedzią szpiku kostnego; CRsg nie może być bezpośrednio odniesione do CR/CRh, gdyż uwzględnia chorych z CR z niepełną odpowiedzią hematologiczną i CR z niedostateczną odnową liczby płytek krwi, a w przypadku niektórych chorych może również uwzględniać chorych z odpowiedzią szpiku kostnego bez normalizacji obrazu krwi obwodowej

^32 ze 189 chorych

6.13. Uzupełniająca analiza skuteczności blinatumomabu

W ramach przeglądu systematycznego, oprócz *Badania MT103-211* odnaleziono *Badanie MT103-206*, które nie spełniało kryteriów włączenia, ponieważ oceniano w nim dawkę inną niż zalecana w ChPL. W opinii analityków badanie to stanowiło jednak uzupełnienie wyników z *Badania MT103-211*, w związku z czym postanowiono przedstawić kluczowe wyniki z tej publikacji.

Po ostatnim cyklu leczenia w analizowanym badaniu odbywały się wizyty kontrolne, oceniające skuteczność do 24 mies. od rozpoczęcia leczenia. Po ukończeniu 2-letniego okresu obserwacji obejmującego ocenę czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, informacje dotyczące przeżycia były zbierane telefonicznie co najmniej co 6 miesięcy aż do zgonu, lub przynajmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia.

Odsetek chorych, u których stwierdzono CR lub CRh wynosił 69%. Warto zauważyć, że najwyższy odsetek chorych z CR/CRh zaobserwowano wśród chorych stosujących pierwszą linię terapii ratunkowej, którzy mieli wczesny bądź późny nawrót choroby (odpowiednio 5 z 6 chorych oraz 6 z 6 chorych), a następnie wśród chorych stosujących drugą linię terapii ratunkowej, u których wystąpił nawrót choroby (6 z 10 chorych) [64].

Podstawowe wyniki skuteczności z *Badania MT103-206* zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Odpowiedź na leczenie w *Badaniu MT103-206*

Odpowiedź na leczenie w 2. cyklu leczenia	n (%)	N	95% CI
Remisja całkowita/Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy	25 (69,4)	36	52; 84
Remisja całkowita	15 (41,7)	36	26; 59
Remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy	10 (27,8)	36	14; 45
Remisja częściowa	2 (5,6)	36	b/d
Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych	3 (8,3)	36	b/d
Oporność na leczenie	4 (11,1)	36	b/d
Nie oceniano	2 (5,6)	36	b/d
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna			

Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla chorych, którzy uzyskali CR/CRh wynosiła 7,6 miesiąca (95% CI: 4,5; 9,5). Nie zaobserwowano wyraźnej różnicy w czasie przeżycia wolnego od nawrotu choroby pomiędzy chorymi, którzy uzyskali CR, a chorymi, którzy uzyskali CRh. Mediana OS wynosiła 9,8 miesiąca (13,2 miesiąca dla chorych z CR oraz 8,3 miesiąca dla chorych z CRh). Odsetek chorych, u których przeprowadzono HSCT w czasie remisji wynosił 52% (13/25 chorych). 88% chorych z odpowiedzią CR bądź CRh (22/25 chorych) osiągnęło również odpowiedź MRD [64].



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	

[Redacted text]

W czasie długookresowej oceny analizowano parametry OS oraz RFS u 10 spośród 36 chorych (28%) z *Badania MT103-206* (OS \geq 30 miesięcy). Wszyscy badani uzyskali odpowiedź MRD, która była związana ze znacznie dłuższym czasem przeżycia całkowitego. Mediana czasu obserwacji wynosiła 32,6 miesiąca (zakres od 0,8 do 41,9 miesięcy) i w tym czasie mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 13 miesięcy (95% CI: 8,5; 21,9) [64]. Ryzyko zgonu zmniejszyło się o 67% u wszystkich 10 chorych z odpowiedzią MRD (iloraz szans Mantela-Byara wynosił 0,33; p-wartość=0,009). Nie zaobserwowano różnic w czasie przeżycia całkowitego pomiędzy chorymi, u których przeprowadzono allo-HSCT, a chorymi, którzy takiego zabiegu nie przeszli.

Po około 18 miesiącach, wartość RFS osiągnęła plateau i u 6 spośród 10 chorych nie udokumentowano po tym czasie nawrotu choroby. Spośród wyżej wymienionych 6 chorych z długim czasem przeżycia wolnym od nawrotu choroby, u 4 chorych przeprowadzono allo-

HSCT, natomiast 2 chorych otrzymało zamiast allo-HSCT trzy dodatkowe cykle terapii blinatumomabem [64].

Podsumowując, u 6 spośród 10 chorych przeprowadzono allo-HSCT, z czego 5 chorych nadal żyło podczas ostatniej wizyty. U pozostałych 4 chorych nie przeprowadzono allo-HSCT. Chorzy ci uzyskali odpowiedź CR lub CRh i żyli podczas ostatniej wizyty (2 chorych nie otrzymało dalszego leczenia po terapii blinatumomabem, u 1 chorego odnotowano 2 nawroty choroby CD19-pozytywne, ale uzyskał on odpowiedź w wyniku ponownego leczenia blinatumomabem. Jeden chory miał CD19-negatywny nawrót, ale po zastosowaniu chemioterapii nastąpiła remisja choroby i przeprowadzono u niego allo-HSCT) [64].

Analiza wyników u chorych z długim czasem przeżycia całkowitego pokazuje, że osiągnięcie odpowiedzi MRD podczas leczenia blinatumomabem może przekładać się na dłuższy OS. Należy jednak pamiętać, że mała wielkość próby oznacza, iż przeprowadzone badania mają charakter wstępny i konieczna jest analiza większej ilości danych, w szczególności w celu potwierdzenia wpływu czynników takich jak MRD na długoterminowe punkty końcowe.

Podsumowując, wyniki otrzymane w *Badaniu MT103-206* okazały się pomocne w kolejnym badaniu (*MT103-211*) nad zastosowaniem blinatumomabu w terapii chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ALL.

6.14. Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym na podstawie badania randomizowanego

W abstrakcie konferencyjnym nie podano dokładnego odsetka ani dokładnej liczby chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane (podano jedynie odsetki zaokrąglone do liczb całkowitych). W związku z tym, przy przeliczaniu odsetków na liczbę chorych przyjęto konserwatywnie największą możliwą liczbę chorych z odpowiedzią w grupie leczonej blinatumomabem oraz najniższą możliwą liczbę chorych z odpowiedzią w grupie stosującej leczenia standardowe.

6.14.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej blinatumomabem (62%) niż w grupie leczonej terapią standardową (45%). Należy jednak zauważyć, że w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy, zdarzenia te występowały rzadziej w grupie badanej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przypadku ciężkich zakażeń, ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego, ciężkich zaburzeń układu nerwowego oraz zespołu uwalniania cytokin.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	BLI		Standardowe leczenie		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	166 (62,4)*	266	48 (44,9)**	107	2,04 (1,30; 3,21)	0,18 (0,06; 0,29)	5 (3; 16)	TAK
Zakażenia									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	75 (28,2)	266	33 (30,8)	107	0,88 (0,54; 1,44)	-0,03 (-0,13; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	38 (14,3)	266	17 (15,9)	107	0,88 (0,47; 1,64)	-0,02 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	19 (7,1)	266	3 (2,8)	107	2,67 (0,77; 9,21)	0,04 (-0,0006; 0,09)	n/d	NIE
Zespół uwalniania cytokin									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	9 (3,4)	266	0 (0,0)	107	4,19 (0,97; 18,05)	0,03 (0,01; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*26,4 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy

**38,1 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy

6.14.2. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u niemal wszystkich chorych (99%) zarówno w grupie przyjmującej blinatumomab, jak i w grupie stosującej standardowe leczenie. Należy jednak zauważyć, że w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy, zdarzenia te występowały rzadziej w grupie badanej. Ze zbliżoną częstością w obu grupach występowały także zdarzenia niepożądane w 3. i 5. stopniu nasilenia oraz zakażenia w 5. stopniu nasilenia. Natomiast w grupie przyjmującej blinatumomab zdarzenia niepożądane w 4. stopniu

nasilenia występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej terapią standardową.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	BLI		Standardowe leczenie		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	264 (99,2)*	266	106 (99,1)**	107	1,25 (0,11; 13,88)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	102 (38,3)	266	36 (33,6)	107	1,23 (0,77; 1,96)	0,05 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	78 (29,3)	266	43 (40,2)	107	0,62 (0,39; 0,99)	-0,11 (-0,22; -0,0008)	10 (5; 1250)	TAK
Zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	51 (19,2)	266	20 (18,7)	107	1,03 (0,58; 1,83)	0,00 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
Zakażenia w 5. stopniu nasilenia									
<i>TOWER (Topp 2016)</i>	b/d	30 (11,3)	266	13 (12,1)	107	0,92 (0,46; 1,84)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

*631,3 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy

**764,4 zdarzeń na 100 pacjentomiesięcy

6.15. Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu na podstawie badania jednoramiennego

Według Cochrane Handbook [21] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice*-dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Badanie MT103-211 zawiera ocenę bezpieczeństwa dla badanej populacji 189 dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych. Wszyscy badani (189 chorych)

otrzymali przynajmniej 1 wlew blinatumomabu. Mediana czasu leczenia blinatumomabem wynosiła 42,2 dnia (rozstęp ćwiartkowy: 22; 57). 51% chorych, o znacznym obciążeniu nowotworowym, otrzymywało we wstępnej fazie leczenia deksametazon, zaś 86% chorych otrzymywało deksametazon w ciągu pierwszych 30 dni leczenia. Redukcja dawek była konieczna u 10% chorych, natomiast u 18% chorych przerwano leczenie ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Spośród wszystkich badanych chorych, 10% (18/189 chorych) przerwało leczenie na trwałe z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo blinatumomabu oceniano w czasie trwania badania głównego, tj. do 3 tyg. kwalifikacji, do 30 tyg. leczenia. Ostatnia wizyta miała miejsce 30 dni po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia lub przed przeprowadzeniem allo-HSCT lub rozpoczęciem innego rodzaju leczenia ALL.

6.15.1. Zgon

W czasie głównej części badania odnotowano 3 zgony (ok. 2%) spowodowane działaniami niepożądanymi. Zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u 13,2% chorych. Do dnia zakończenia analizy pierwszorzędowej *Badania MT103-211* (10 października 2013) nie zaobserwowano neurologicznych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, jednak po tym czasie wystąpiły 2 zdarzenia tego typu [59].

Szczegółowe wyniki zamieszczono poniżej.

Tabela 35.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BLI	
			n (%)	N
<i>MT103-211</i> (<i>Topp 2015, EMA 2015</i>)	Główna część badania	Zgon spowodowany działaniami niepożądanymi (FAS)	3 (1,6)*	189
		Zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi (FAS)	25 (13,2)**	189
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*spowodowane posocznicą, posocznicą wywołaną bakterią *Escherichia coli*, zakażeniem wywołanym drożdżakami *Candida*

**w tym 5 przypadków progresji oraz nawrotu choroby zaklasyfikowano jako zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; wszystkie przypadki ww. zdarzeń (z wyjątkiem jednego) odnotowano u chorych, u których zgon nastąpił przed pierwszą oceną skuteczności (9 chorych), lub u których nie odnotowano odpowiedzi (18 chorych), jeden zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u chorego, który ukończył 2 cykle leczenia, ale u którego nastąpił nawrót; oceniono, że 3 z wymienionych zdarzeń (posocznica, posocznica wywołana bakterią *Escherichia coli*, zakażenie wywołane drożdżakami *Candida*) mogły mieć związek z leczeniem.

6.15.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u niemal 37% chorych w czasie głównej części badania.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 36.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (FAS)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BLI	
			n (%)	N
MT103-211 (EMA 2015)	Główna część badania	Ciężkie działania niepożądane	69 (36,5)	189
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.15.3. Działania niepożądane (ang. *adverse reactions*)

Działania niepożądane związane z leczeniem (ang. *adverse reactions*) są zdefiniowane przez badaczy jako działania związane z terapią blinatumomabem. W celu zapewnienia spójnego określenia, które działania niepożądane występujące w *Badaniu MT103-211* można zaklasyfikować jako związane z leczeniem, zastosowano następujące kryteria:

- ⊗ dowolne zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia o częstości występowania $\geq 10\%$;
- ⊗ dowolne zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia, ≥ 3 stopnia nasilenia i o częstości występowania $\geq 5\%$;
- ⊗ zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia, które nie spełniają powyższych kryteriów, ale zostały uznane za istotne klinicznie i ich związek z leczeniem był wiarygodny pod względem biologicznym.

Działania niepożądane wystąpiły u niemal 88% chorych, z czego najczęstszymi zdarzeniami (niezależnie od stopnia nasilenia) były reakcje związane z wlewem blinatumomabu (67%), gorączka (60%), zakażenie nieznanym patogenem (43%), ból głowy (34%), gorączka neutropeniczna (28%), obrzęk obwodowy (26%), hipokaliemia (24%), nudności (24%), zakażenie bakteryjne (21%), zaparcia (21%) oraz niedokrwistość (20%).

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane (ang. *adverse reactions*) wraz ze stopniem nasilenia oraz częstością występowania.

Tabela 37
Częstość występowania działań niepożądanych (FAS) w czasie głównej części badania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BLI			
		n (%)	N		
Działania niepożądane ogółem					
MT103-211 (EMA 2015)	Działania niepożądane ogółem	Ogółem	166 (87,8)	189	
		≥ 3. stopnia	105 (55,6)	189	
		≥ 4. stopnia	42 (22,2)	189	
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze					
MT103-211 (EMA 2015)	Zakażenie nieznanym patogenem	Ogółem	81 (42,9)	189	
		≥ 3. stopnia	47 (24,9)	189	
	Zakażenie bakteryjne	Ogółem	39 (20,6)	189	
		≥ 3. stopnia	25 (13,2)	189	
	Zakażenie grzybicze	Ogółem	26 (13,8)	189	
		≥ 3. stopnia	13 (6,9)	189	
	Zakażenie wirusowe	Ogółem	23 (12,2)	189	
		≥ 3. stopnia	9 (4,8)	189	
	Zapalenie płuc	Ogółem	18 (9,5)	189	
		≥ 3. stopnia	17 (9,0)	189	
	Posocznica	Ogółem	13 (6,9)	189	
		≥ 3. stopnia	11 (5,8)	189	
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
	MT103-211 (EMA 2015)	Zespół rozpadu guza	Ogółem	8 (4,2)	189
≥ 3. stopnia			3 (1,6)	189	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
MT103-211 (EMA 2015)	Gorączka neutropeniczna	Ogółem	53 (28,0)	189	
		≥ 3. stopnia	48 (25,4)	189	
	Niedokrwistość	Ogółem	38 (20,1)	189	
		≥ 3. stopnia	27 (14,3)	189	
	Neutropenia	Ogółem	33 (17,5)	189	
		≥ 3. stopnia	30 (15,9)	189	
	Małopłytkowość	Ogółem	21 (11,1)	189	
		≥ 3. stopnia	16 (8,5)	189	
	Leukopenia	Ogółem	19 (10,1)	189	
		≥ 3. stopnia	15 (7,9)	189	
	Leukocytoza	Ogółem	5 (2,6)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
	Limfopenia	Ogółem	2 (1,1)	189	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		BLI		
			n (%)	N	
		≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
Zaburzenia układu immunologicznego					
MT103-211 (EMA 2015)	Zespół uwalniania cytokin	Ogółem	22 (11,6)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
	Obrzęk twarzy	Ogółem	4 (2,1)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
	Nadwrażliwość	Ogółem	3 (1,6)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
	Burza cytokinowa	Ogółem	2 (1,1)	189	
		≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
MT103-211 (EMA 2015)	Hipokaliemia	Ogółem	45 (23,8)	189	
		≥ 3. stopnia	13 (6,9)	189	
	Hipomagnezemia	Ogółem	25 (13,2)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
	Hiperglikemia	Ogółem	24 (12,7)	189	
		≥ 3. stopnia	15 (7,9)	189	
	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem	19 (10,1)	189	
		≥ 3. stopnia	6 (3,2)	189	
	Hipofosfatemia	Ogółem	13 (6,9)	189	
		≥ 3. stopnia	10 (5,3)	189	
	Obrzęk	Ogółem	11 (5,8)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
	Zaburzenia psychiczne				
	MT103-211 (EMA 2015)	Bezsennaść	Ogółem	29 (15,3)	189
≥ 3. stopnia			0 (0,0)	189	
Stan splątania		Ogółem	14 (7,4)	189	
		≥ 3. stopnia	3 (1,6)	189	
Dezorientacja		Ogółem	7 (3,7)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
Zaburzenia układu nerwowego					
MT103-211 (EMA 2015)	Ból głowy	Ogółem	65 (34,4)	189	
		≥ 3. stopnia	7 (3,7)	189	
	Drżenie	Ogółem	33 (17,5)	189	
		≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
	Zawroty głowy	Ogółem	26 (13,8)	189	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		BLI		
			n (%)	N	
	Encefalopatia	≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
		Ogółem	10 (5,3)	189	
	Parestezje	≥ 3. stopnia	6 (3,2)	189	
		Ogółem	7 (3,7)	189	
	Afazja	≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
		Ogółem	7 (3,7)	189	
	Drgawki (konwulsje)	≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
		Ogółem	4 (2,1)	189	
	Zaburzenia pamięci	≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
		Ogółem	3 (1,6)	189	
	Zaburzenia poznawcze	≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
		Ogółem	3 (1,6)	189	
	Zaburzenia serca				
	MT103-211 (EMA 2015)	Tachykardia	Ogółem	11 (5,8)	189
			≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189
	Zaburzenia naczyniowe				
MT103-211 (EMA 2015)	Niedociśnienie	Ogółem	23 (12,2)	189	
		≥ 3. stopnia	5 (2,6)	189	
	Nadciśnienie	Ogółem	12 (6,3)	189	
		≥ 3. stopnia	8 (4,2)	189	
	Uderzenia gorąca	Ogółem	9 (4,8)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
	Zespół przesiąkania włósniczek	Ogółem	1 (0,5)	189	
		≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
MT103-211 (EMA 2015)	Kaszel	Ogółem	35 (18,5)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
	Duszności	Ogółem	16 (8,5)	189	
		≥ 3. stopnia	5 (2,6)	189	
	Świszczący oddech	Ogółem	5 (2,6)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
Zaburzenia żołądka i jelit					
MT103-211 (EMA 2015)	Nudności	Ogółem	46 (24,3)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
	Zaparcia	Ogółem	39 (20,6)	189	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		BLI		
			n (%)	N	
	Biegunka	≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
		Ogółem	34 (18,0)	189	
	Ból brzucha	≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
		Ogółem	32 (16,9)	189	
	Wymioty	≥ 3. stopnia	5 (2,6)	189	
		Ogółem	25 (13,2)	189	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
MT103-211 (EMA 2015)	Hipoalbuminemia	Ogółem	9 (4,8)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
MT103-211 (EMA 2015)	Wysypka	Ogółem	22 (11,6)	189	
		≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
MT103-211 (EMA 2015)	Ból pleców	Ogółem	26 (13,8)	189	
		≥ 3. stopnia	4 (2,1)	189	
	Ból kończyn	Ogółem	21 (11,1)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
	Ból stawów	Ogółem	20 (10,6)	189	
		≥ 3. stopnia	4 (2,1)	189	
Ból kości	Ogółem	19 (10,1)	189		
	≥ 3. stopnia	5 (2,6)	189		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
MT103-211 (EMA 2015)	Reakcje związane z wlewem blinatumomabu*	Ogółem	127 (67,2)	189	
		≥ 3. stopnia	26 (13,8)	189	
	Gorączka	Ogółem	113 (59,8)	189	
		≥ 3. stopnia	13 (6,9)	189	
	Obrzęk obwodowy	Ogółem	49 (25,9)	189	
		≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
	Dreszcze	Ogółem	29 (15,3)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
	Zmęczenie	Ogółem	29 (15,3)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
	Ból w klatce piersiowej	Ogółem	20 (10,6)	189	
		≥ 3. stopnia	2 (1,1)	189	
	Badania diagnostyczne				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		BLI		
			n (%)	N	
MT103-211 (EMA 2015)	Zwiększona aktywność AIAT	Ogółem	24 (12,7)	189	
		≥ 3. stopnia	13 (6,9)	189	
	Zwiększenie poziomu AspAT	Ogółem	21 (11,1)	189	
		≥ 3. stopnia	8 (4,2)	189	
	Spadek poziomu immunoglobuliny	Ogółem	17 (9,0)	189	
		≥ 3. stopnia	1 (0,5)	189	
	Zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi	Ogółem	15 (7,9)	189	
		≥ 3. stopnia	8 (4,2)	189	
	Zwiększenie poziomu GGT	Ogółem	9 (4,8)	189	
		≥ 3. stopnia	4 (2,1)	189	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Ogółem	2 (1,1)	189	
		≥ 3. stopnia	0 (0,0)	189	
	GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*reakcje związane z wlewem powstałe w czasie 48 godzin od podania blinatumomabu

6.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 64% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (FAS)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	BLI	
			n (%)	N
MT103-211 (EMA 2015)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Główna część badania	121 (64,0)	189
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.15.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99,5%). Do najczęstszych kategorii zdarzeń (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (85%), zaburzenia żołądka i jelit (66%), zaburzenia układu nerwowego (64%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (63%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (61%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (55%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (53%).

W *Badaniu MT103-211* zespół uwalniania cytokin w 3. stopniu nasilenia wystąpił u 2% chorych. Nie odnotowano przypadków w 4. ani 5. stopniu nasilenia.

Zdarzenia neurologiczne ogółem wystąpiły u 52% chorych. Większość odnotowanych zdarzeń neurologicznych była w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Zdarzenia o 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u 11% i u 2% chorych.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (FAS) w czasie głównej części badania

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BLI	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	188 (99,5)	189
		1.-2. stopnia	33 (17,5)	189
		3. stopnia	71 (37,6)	189
		4. stopnia	56 (29,6)	189
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zakażenia i zakażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	119 (63,0)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Posocznica	Ogółem	13 (6,9)	189
		1.-2. stopnia	2 (1,1)	189
		3. stopnia	3 (1,6)	189
		4. stopnia	4 (2,1)	189
	Zapalenie płuc	Ogółem	18 (9,5)	189
		1.-2. stopnia	1 (0,5)	189
		3. stopnia	13 (6,9)	189
		4. stopnia	2 (1,1)	189
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	5 (2,6)	189
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Ogółem	115 (60,8)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Gorączka neutropeniczna	Ogółem	53 (28,0)	189
		1.-2. stopnia	5 (2,6)	189
		3. stopnia	46 (24,3)	189
		4. stopnia	2 (1,1)	189
	Niedokrwistość	Ogółem	38 (20,1)	189

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BLI	
			n (%)	N
		1.-2. stopnia	11 (5,8)	189
		3. stopnia	25 (13,2)	189
		4. stopnia	2 (1,1)	189
		Ogółem	33 (17,5)	189
	Neutropenia	1.-2. stopnia	3 (1,6)	189
		3. stopnia	9 (4,8)	189
		4. stopnia	21 (11,1)	189
		Ogółem	21 (11,1)	189
	Małopłytkowość	1.-2. stopnia	5 (2,6)	189
		3. stopnia	2 (1,1)	189
		4. stopnia	14 (7,4)	189
		Ogółem	19 (10,1)	189
	Leukopenia	1.-2. stopnia	4 (2,1)	189
		3. stopnia	7 (3,7)	189
		4. stopnia	8 (4,2)	189
		Ogółem	4 (2,1)	189
	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	Ogółem	4 (2,1)	189
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	Ogółem	33 (17,5)	189
	Zespół uwalniania cytokin	Ogółem	22 (11,6)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>		3. stopnia	3 (1,6)	189
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Ogółem	104 (55,0)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Hipokaliemia	Ogółem	45 (23,8)	189
		1.-2. stopnia	32 (16,9)	189
		3. stopnia	10 (5,3)	189
		4. stopnia	3 (1,6)	189
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Hipomagnezemia	Ogółem	25 (13,2)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Hiperglikemia	Ogółem	24 (12,7)	189
		1.-2. stopnia	9 (4,8)	189
		3. stopnia	15 (7,9)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zmniejszone łaknienie	Ogółem	19 (10,1)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Hipofosfatemia	Ogółem	13 (6,9)	189
		1.-2. stopnia	3 (1,6)	189
		3. stopnia	8 (4,2)	189

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BLI	
			n (%)	N
		4. stopnia	2 (1,1)	189
Zaburzenia psychiczne				
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ogółem	68 (36,0)	189
	Bezsensowność		29 (15,3)	189
	Niepokój		14 (7,4)	189
	Stan splątania	Ogółem	14 (7,4)	189
		1.-2. stopnia	11 (5,8)	189
		3. stopnia	3 (1,6)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Senność	Ogółem	9 (4,8)	189
		1.-2. stopnia	8 (4,2)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Afazja	Ogółem	7 (3,7)	189
		1.-2. stopnia	5 (2,6)	189
		3. stopnia	2 (1,1)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Zmiany stanu psychicznego	Ogółem	7 (3,7)	189
		1.-2. stopnia	5 (2,6)	189
		3. stopnia	2 (1,1)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Zaburzenia poznawcze	Ogółem	3 (1,6)	189
		1.-2. stopnia	2 (1,1)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Bradyfrenia	Ogółem	2 (1,1)	189
		1.-2. stopnia	1 (0,5)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Odmiennej stan świadomości	Ogółem	1 (0,5)	189
		1.-2. stopnia	0 (0,0)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
4. stopnia		0 (0,0)	189	
Stupor (osłupienie)	Ogółem	1 (0,5)	189	
	1.-2. stopnia	0 (0,0)	189	
	3. stopnia	1 (0,5)	189	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BLI	
			n (%)	N
		4. stopnia	0 (0,0)	189
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	120 (63,5)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Zdarzenia neurologiczne (w tym zaburzenia psychiczne)**		98 (51,9)	189
		1.-2. stopnia	74 (39,2)	189
		3. stopnia	20 (10,6)	189
		4. stopnia	4 (2,1)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Ból głowy	Ogółem	65 (34,4)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Drżenie		33 (17,5)	189
		1.-2. stopnia	32 (16,9)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Zawroty głowy	Ogółem	26 (13,8)	189
		1.-2. stopnia	25 (13,2)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Encefalopatia	Ogółem	10 (5,3)	189
		1.-2. stopnia	4 (2,1)	189
		3. stopnia	5 (2,6)	189
		4. stopnia	1 (0,5)	189
	Ataksja	Ogółem	9 (4,8)	189
		1.-2. stopnia	6 (3,2)	189
		3. stopnia	2 (1,1)	189
		4. stopnia	1 (0,5)	189
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Parestezje	Ogółem	7 (3,7)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Dyzartria	Ogółem	6 (3,2)	189
		1.-2. stopnia	5 (2,6)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Neurotoksyczność*	Ogółem	5 (2,6)	189
		1.-2. stopnia	3 (1,6)	189
		3. stopnia	2 (1,1)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Drgawki (konwulsje)	Ogółem	4 (2,1)	189
		1.-2. stopnia	3 (1,6)	189
		3. stopnia	0 (0,0)	189

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BLI	
			n (%)	N
	Zaburzenia układu nerwowego*	4. stopnia	1 (0,5)	189
		Ogółem	3 (1,6)	189
		1.-2. stopnia	0 (0,0)	189
		3. stopnia	3 (1,6)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Zaburzenia czucia	Ogółem	3 (1,6)	189
		1.-2. stopnia	2 (1,1)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Porażenie połowicze	Ogółem	2 (1,1)	189
		1.-2. stopnia	1 (0,5)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189
	Majaczenie gorączkowe	Ogółem	1 (0,5)	189
		1.-2. stopnia	0 (0,0)	189
		3. stopnia	0 (0,0)	189
		4. stopnia	1 (0,5)	189
	Objaw neurologiczny*	Ogółem	1 (0,5)	189
		1.-2. stopnia	0 (0,0)	189
		3. stopnia	1 (0,5)	189
4. stopnia		0 (0,0)	189	
Omdlenie	Ogółem	1 (0,5)	189	
	1.-2. stopnia	0 (0,0)	189	
	3. stopnia	1 (0,5)	189	
	4. stopnia	0 (0,0)	189	
Zaburzenia oka				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia oka ogółem	Ogółem	30 (15,9)	189
	Niewyraźne widzenie		12 (6,3)	189
Zaburzenia serca				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia serca ogółem	Ogółem	35 (18,5)	189
	Tachykardia		11 (5,8)	189
	Tachykardia zatokowa		11 (5,8)	189
Zaburzenia naczyniowe				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Ogółem	57 (30,2)	189
	Niedociśnienie		23 (12,2)	189
	Nadciśnienie		12 (6,3)	189

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BLI	
			n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	79 (41,8)	189
	Kaszel		35 (18,5)	189
	Duszność		16 (8,5)	189
	Krwawienie z nosa		11 (5,8)	189
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	124 (65,6)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Nudności		46 (24,3)	189
	Zaparcia		39 (20,6)	189
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Biegunka		34 (18,0)	189
	Ból brzucha		32 (16,9)	189
	Wymioty		25 (13,2)	189
	Wzdęcie brzucha		11 (5,8)	189
	Ból w nadbrzuszu		10 (5,3)	189
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem	72 (38,1)	189
	Wysypka		22 (11,6)	189
	Wybroczyny		11 (5,8)	189
	Nadmierna potliwość		9 (4,8)	189
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	101 (53,4)	189
	Ból pleców		26 (13,8)	189
	Ból kończyn		21 (11,1)	189
	Ból stawów		20 (10,6)	189
	Ból kości		19 (10,1)	189
	Ból mięśni		17 (9,0)	189
	Oslabienie mięśni		15 (7,9)	189
	Skurcze mięśni		10 (5,3)	189
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ogółem	160 (84,7)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Gorączka	Ogółem	113 (59,8)	189
		1.-2. stopnia	100 (52,9)	189
		3. stopnia	13 (6,9)	189
		4. stopnia	0 (0,0)	189

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	BLI	
			n (%)	N
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Obrzęk obwodowy	Ogółem	49 (25,9)	189
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zmęczenie		29 (15,3)	189
	Dreszcze		29 (15,3)	189
	Ból w klatce piersiowej		20 (10,6)	189
	Astenia		18 (9,5)	189
	Ból		14 (7,4)	189
	Zapalenie błon śluzowych		7 (3,7)	189
Badania diagnostyczne				
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Nieprawidłowości wyników badań diagnostycznych	Ogółem	91 (48,1)	189
<i>MT103-211 (Topp 2015)</i>	Zwiększona aktywność AIAT		24 (12,7)	189
			11 (5,8)	189
			12 (6,3)	189
			1 (0,5)	189
			0 (0,0)	189
<i>MT103-211 (EMA 2015)</i>	Zwiększona aktywność AspAT		21 (11,1)	189
	Zmniejszone stężenie immunoglobulin		17 (9,0)	189
	Zwiększenie masy ciała		16 (8,5)	189
	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi		15 (7,9)	189
	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego		9 (4,8)	189
	Zwiększona aktywność GGT		9 (4,8)	189
	Zmniejszone stężenie potasu we krwi		7 (3,7)	189
	Zwiększone stężenie D-dimerów		6 (3,2)	189
Spadek masy ciała	4 (2,1)		189	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*terminy niesprecyzowane w inny sposób przez ośrodki, w których miało miejsce badanie

**większość zdarzeń odnotowano w 1 cyklu leczenia (85 chorych, spośród 20 chorych, u których odnotowano zaburzenia neurologiczne w 3. stopniu nasilenia, u 17 (85,0%) zdarzenia te ustąpiły, natomiast u 3 (15,0%) odnotowano zgon z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniem; wszystkie zdarzenia w 4. stopniu nasilenia ustąpiły

6.16. Ocena bezpieczeństwa leczenia standardowego

Analizę porównawczą bezpieczeństwa blinatumomabu i chemioterapii wykonano na podstawie *Badania MT103-211* oraz przeglądu systematycznego *Hummel 2015*. Nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę profilu bezpieczeństwa, które odpowiadałyby pod

względem populacji z *Badania MT103-211*. W *Badaniu 20120310* nie oceniano bezpieczeństwa schematów chemioterapii.

W ramach przeglądu systematycznego *Hummel 2015* włączono 17 publikacji (16 badań), z czego wszystkie (oprócz jednego badania III fazy) były badaniami II fazy. 12 publikacji dotyczyło chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(-). Spośród tych badań 9 oceniało schematy chemioterapii, w tym:

- ⊗ cytarabinę i idarubicynę;
- ⊗ amsakrynę, cytarabinę i etopozyd;
- ⊗ mitoksantron i metotreksat;
- ⊗ daunorubicynę liposomalną i cytarabinę;
- ⊗ fludarabinę, cytarabinę i mitoksantron;
- ⊗ klofarabinę i cytarabinę;

W ramach przeglądu opisano następujące zdarzenia niepożądane w 1-2. stopniu nasilenia oraz w 3-4. stopniu nasilenia:

- ⊗ działania niepożądane lub wczesny zgon/zgon w czasie indukcji;
- ⊗ hematologiczne zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami;
- ⊗ zaburzenia żołądka i jelit;
- ⊗ zaburzenia serca;
- ⊗ zaburzenia nerek;
- ⊗ zaburzenia wątroby;
- ⊗ zaburzenia neurologiczne.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia chemioterapią zaliczono zaburzenia hematologiczne. Z wyjątkiem dwóch badań, w których zaburzenia hematologiczne nie były oceniane szczegółowo, u wszystkich chorych stosujących standardową chemioterapię skojarzoną wystąpiła cytopenia (w dowolnym stopniu nasilenia). Ze stosowaniem chemioterapii skojarzonej związane było również występowanie zaburzeń żołądka i jelit, a do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono zaburzenia w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej, nudności oraz wymioty. Częstość występowania zaburzeń w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej w 1.-2. stopniu nasilenia w przypadku schematów zawierających cytarabinę wynosiła od 15% do 65%, natomiast w 3.-4. stopniu nasilenia od 5% do 13%.

Zakażenia były często opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w przebiegu leczenia. W badaniach dotyczących amsakryny, cytarabiny i etopozydu, zakażenia w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 100% chorych. Podsumowując, częstość występowania zakażeń w stopniu 3. lub 4. wynosiła od 0% do 56%.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie zdarzeń niepożądanych z *Badania MT103-211* oraz z badań oceniających chemioterapię skojarzoną (na podstawie przeglądu systematycznego *Hummel 2015*). Ze względu na rozbieżności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w danych literaturowych, porównanie bezpośrednie oraz zbiorcze przedstawienie wyników bezpieczeństwa na podstawie przeglądu systematycznego nie było możliwe. Mimo tego ograniczenia, wyniki analizowanego przeglądu systematycznego stanowią podstawę do oceny profilu bezpieczeństwa różnych schematów leczenia w populacji docelowej.

Tabela 40.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia blinatumomabem oraz chemioterapią

Punkt końcowy***	Blinatumomab*, n (%)	Chemioterapia skojarzona**, %
Gorączka neutropeniczna	53 (28%)	57%
Neutropenia	33 (17%)	100%
Niedokrwistość	38 (20%)	—
Zapalenie płuc	18 (10%)	24%
Trombocytopenia	21 (11%)	100%
Hiperglikemia	24 (13%)	—
Leukopenia	19 (10%)	—
Zwiększona aktywność AIAT	24 (13%)	—
Hipokaliemia	45 (24%)	—
Gorączka	113 (60%)	—
Posocznica	13 (7%)	17%–60%^
Hipofosfatemia	13 (7%)	—
Zdarzenia neurologiczne	98 (52%)	0%–100%
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna		

*dane dla wszystkich chorych (N=189) z *Badania MT103-211*, okres leczenia oraz okres do 30 dni po ostatniej dawce blinatumomabu lub przed przeprowadzeniem allo-HSCT

**wyniki z przeglądu systematycznego *Hummel 2015* na podstawie 9 badań oceniających schematy chemioterapii (cytarabinę i idarubicynę; amsakrynę, cytarabinę i etopozyd; fludarabinę, cytarabinę i idarubicynę; daunorubicynę liposomalną i cytarabinę; fludarabinę, cytarabinę i mitoksantron; klofarabinę i cytarabinę)

***dotyczące jedynie blinatumomabu, zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowane u co najmniej 5% chorych w *Badaniu MT103-211*

^zakażenie bakteryjne lub posocznica

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]
	[REDACTED]	+	+	+	+	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

6.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do ryzyka oceniono na podstawie dokumentu *EMA 2015* (zgodnie z regulacjami EMA nie istnieje jeszcze okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa).

Całkowity odsetek odpowiedzi CR/CRh (42,9%) uzyskany dzięki leczeniu blinatumomabem w *Badaniu MT103-211* po pierwszych dwóch cyklach terapii uważany jest za istotny w przypadku dorosłych chorych na nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną. W ramach oceny profilu bezpieczeństwa blinatumomabu wskazano jako najczęstsze działania niepożądane gorączkę, ból głowy, zmęczenie, nudności, drżenie, hipokaliemię, biegunkę i dreszcze. Mając to na względzie, stosunek korzyści do ryzyka w stosowaniu blinatumomabu w proponowanym wskazaniu jest uważany za pozytywny. Jednak brak grupy kontrolnej w przeprowadzonym badaniu powoduje konieczność potwierdzenia ocenianego stosunku korzyści do ryzyka.

6.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Blinicyto®*;
- ⊗ *FDA 2015*;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

6.19.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

6.19.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zdarzenia neurologiczne

Obserwowano zdarzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do neurologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia) występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi.

Czas upływający od rozpoczęcia podawania blinatumomabu do momentu wystąpienia zdarzenia neurologicznego wynosił średnio 9 dni. Większość tych zdarzeń ustąpiła po przerwaniu leczenia.

Objawy neurotoksyczności, w tym zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie występowały częściej u chorych w podeszłym wieku.

U chorych z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoczulica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje, pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania incydentów neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń neurologicznych u tych chorych wyniosła 12 dni.

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono chorych, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w OUN (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie chorych ryzyko wystąpienia incydentów neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania Blincyto[®] u tych chorych należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u chorych z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ALL są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych chorzy leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem Blincyto[®] po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii blinatumomabem wykonać badanie neurologiczne u chorych i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. wykonując próbę pisania). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może

być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto[®] lub definitywne zakończenie podawania produktu. W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej.

Zakażenia

U chorych otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U chorych, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił <2. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Blincyto[®] u chorych z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone.

Chorych otrzymujących produkt Blincyto[®] należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne wstrzymanie leczenia blinatumomabem lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopnia ≥ 4 .) u chorych otrzymujących Blincyto[®].

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, podwyższenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu Blincyto[®]. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować chorych w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń.

Z zespołem uwalniania cytokin często wiązał się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i zespół przesiąkania włósniczek (np. niedociśnienie,

hipoalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi). U chorych z zespołem prześlania włóściczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Niezbyt często u osób z zespołem uwalniania cytokin zgłaszano również reaktywną postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespół aktywacji makrofagów.

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy chorzy zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować chorych w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto® lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Zespół rozpadu guza

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopnia ≥ 4 .) zespołu rozpadu guza u chorych otrzymujących Blincyto®.

Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem Blincyto®, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie chorego i podanie leków przeciwdnawych (takich jak allopuryinol lub rasburykaza), zwłaszcza u chorych ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować chorych w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszego wlewu. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z chorymi z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto® lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

U chorych otrzymujących Blincyto® obserwowano występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej, w tym także przypadków zagrażających życiu. Podczas podawania blinatumomabu w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Leczenie blinatumomabem wiązało się z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Większość zdarzeń tego rodzaju odnotowano w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu stosowania i nie było konieczności wstrzymania leczenia ani całkowitej rezygnacji z podawania leku.

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu Blincyto® należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych dwóch cyklach leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Blincyto® lub całkowita rezygnacja z podawania leku.

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U chorych otrzymujących blinatumomab, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane.

Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii należy monitorować chorych w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia blinatumomabem. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Blinicyto[®], w trakcie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia blinatumomabem.

Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumomab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego.

Zapobieganie ciąży

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

Błędne podanie leku

Podczas leczenia blinatumomabem zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstrukcji i rozcieńczania) oraz podawania leku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy dostarcza mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w trakcie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że „w zasadzie nie zawiera sodu”.

6.19.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (31,7%), incydenty neurologiczne (16,4%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (15,3%), zespół uwalniania cytokin (0,5%) i zespół rozpadu guza (0,5%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: działania niepożądane związane z infuzją leku (67,2%), zakażenia (63,0%), gorączka (59,8%), ból głowy (34,4%), gorączka neutropeniczna (28%), obrzęk obwodowy (25,9%), nudności (24,3%), hipokaliemia (23,8%), zaparcie (20,6%), niedokrwistość (20,1%), kaszel (18,5%), biegunka (18,0%), drżenie (17,5%), neutropenia (17,5%), ból brzucha (16,9%), bezsenność (15,3%), zmęczenie (15,3%) i dreszcze (15,3%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem blinatumomabu. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w podstawowym badaniu klinicznym (N=189). W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 42.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Blinicyto®

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe, zakażenia innymi drobnoustrojami chorobotwórczymi	Bardzo częste
	Posocznica, zapalenie płuc	Częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia	Bardzo częste
	Leukocytoza, limfopenia	Częste
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo częste
	Burza cytokinowa, nadwrażliwość	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, zmniejszenie łaknienia	Bardzo częste
	Hipofosfatemia, hipoalbuminemia, zespół rozpadu guza	Częste
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Bardzo częste
	Stan splątania, dezorientacja	Częste
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, drżenie, zawroty głowy	Bardzo częste
	Encefalopatia, afazja, parestezje, drgawki, zaburzenia poznawcze, osłabienie pamięci	Częste
Zaburzenia serca	Tachykardia	Częste

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie	Bardzo częste
	Zespół przesiąkania włośniczek	Niezbyt częste
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zaparcie, biegunka, ból brzucha, wymioty	Bardzo częste
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, ból kończyny, bóle stawów, ból kości	Bardzo częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, obrzęki obwodowe, dreszcze, zmęczenie, ból w klatce piersiowej	Bardzo częste
	Obrzęk	Częste
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo częste
	Zmniejszenie stężenia immunoglobulin, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (gamma-glutamylotransferazy)	Częste
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje na infuzję (i związane z nimi objawy, w tym: świszczący oddech, zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy, duszność, niedociśnienie i nadciśnienie)	Bardzo częste

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia neurologiczne

W głównym badaniu klinicznym (N=189) u 51,9% chorych wystąpiło przynajmniej jedno neurologiczne zdarzenie niepożądane (w tym zaburzenia psychiczne), głównie związane z ośrodkowym układem nerwowym. Ciężkie neurologiczne zdarzenie niepożądane i zdarzenia stopnia ≥ 3 . obserwowano odpowiednio u 16,4% i 12,7% chorych, przy czym najczęściej występowały: encefalopatia, drżenie i stan splątania. Zgłaszano śmiertelne przypadki encefalopatii, jednak zdarzenia neurologiczne były w większości (74,5%) odwracalne i ustępowały po przerwaniu podawania produktu Blinicyto®. Czas upływający do momentu wystąpienia zdarzenia neurologicznego wyniósł średnio 9 dni.

Zakażenia

Wśród chorych leczonych produktem Blinicyto[®] zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia ≥ 4 .) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto, obserwowano reaktywację zakażeń wirusowych (np. polioma-wirusem). Na początku leczenia u chorych, u których stopień sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG wynosił 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł < 2 .

Zespół uwalniania cytokin

W głównym badaniu klinicznym (N=189) występowanie ciężkich reakcji w postaci zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 0,5% chorych, przy czym czas do wystąpienia reakcji wynosił średnio 2 dni.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W głównym badaniu klinicznym (N=189) 27,5% chorych zgłaszało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. 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 2,1% i 15,3% chorych. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił średnio 3 dni, licząc od daty rozpoczęcia leczenia blinatumomabem. Zasadniczo, hepatologiczne działania niepożądane utrzymywały się krótko i szybko ustępowały, często pomimo kontynuacji leczenia blinatumomabem.

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

Zgłoszono przypadki leukoencefalopatii. U chorych, 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. Choć istnieje możliwość rozwoju postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, w badaniu głównym nie zgłoszono żadnego przypadku choroby.

Inne szczególne grupy chorych

Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u chorych w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. Ogólnie bezpieczeństwo było zbliżone u chorych w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u osób w wieku poniżej 65 lat leczonych blinatumomabem. Jednak chorzy w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie poważnych neurologicznych zdarzeń niepożądanych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Blinicyto[®] u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Immunogenność

W głównym badaniu klinicznym (N=189) dodatni wynik testów na obecność przeciwciał wiążących i neutralizujących przeciwko blinatumomabowi wykazano u mniej niż 1,4% chorych leczonych blinatumomabem. U wszystkich chorych z dodatnim mianem przeciwciał wiążących stwierdzono również obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko blinatumomabowi. Obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi może mieć wpływ na farmakokinetykę blinatumomabu.

6.19.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA 2014

W dokumencie *FDA 2014* opisano specjalne ostrzeżenia dotyczące występowania zespołu uwalniania cytokin oraz neurotoksyczności podczas stosowania blinatumomabu. Zespół uwalniania cytokin jest zdarzeniem potencjalnie zagrażającym życiu i może prowadzić do zgonu. Odnotowano przypadki tego zdarzenia u chorych leczonych blinatumomabem. W przypadku wystąpienia CRS leczenie należy przerwać czasowo lub na stałe. Przypadki neurotoksyczności, w tym także o ciężkim nasileniu, zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu, zostały odnotowane u chorych leczonych blinatumomabem. W przypadku wystąpienia objawów neurotoksyczności leczenie należy przerwać czasowo lub na stałe.

6.19.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W bazie *ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do lutego 2016.

Tabela 43.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych blinatumomabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	23
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	16
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	26
Zaburzenia układu immunologicznego	40
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10
Zaburzenia psychiczne	25
Zaburzenia układu nerwowego	74
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	13
Zaburzenia naczyniowe	13
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13
Zaburzenia żołądka i jelit	18
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	6
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	71
Badania diagnostyczne	50
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	21
Procedury medyczne i chirurgiczne	10
Uwarunkowania społeczne	0

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, badań diagnostycznych oraz zaburzeń układu immunologicznego.

7. Ograniczenia

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

- ⊗ W *Badaniu MT103-211* chorzy mogli stosować po otrzymaniu dwóch cykli blinatumomabem dodatkowo terapię konsolidacyjną – proponowany program lekowy nie przewiduje jednak takiej możliwości. Mimo to należy uznać, że populacja w omawianym badaniu jest zgodna z charakterystyką chorych w programie, gdyż jedynie niewielka liczba chorych w *Badaniu MT103-211* stosowała więcej niż 2 cykle terapii (mediana czasu leczenia wynosiła 42 dni, a aktywne leczenie w czasie pierwszych dwóch cykli trwało łącznie 8 tygodni, czyli 56 dni). Dodatkowo zdecydowana większość chorych odpowiedziała już w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia.
- ⊗ Część wyników z *Badania 20120310* nie została dotychczas opublikowana (bazowano na publikacjach dostarczonych od Zamawiającego), przy czym część danych z tego badania wykorzystano z opublikowanego dokumentu *EMA 2015* – należy podkreślić, że publikacja wyników z *Badania 20120310* w dokumencie *EMA 2015*, wzmacnia wiarygodność danych pochodzących z tego samego badania, które analizowano na podstawie protokołu od Zamawiającego;
- ⊗ Dane z badania *TOWER* dostępne były jedyne w postaci abstraktu konferencyjnego;
- ⊗ Część wyników z *Badania MT103-211* oraz z *Badania MT103-206* została opracowana wyłącznie na podstawie danych od Zamawiającego;
- ⊗ Nie odnaleziono danych dla skuteczności praktycznej blinatumomabu;
- ⊗ *Badanie MT103-211* (eksperymentalne) oraz *Badanie 20120310* (analiza danych historycznych) różnią się metodyką, przy czym *Badania 20120310* zostało zaprojektowane tak, aby możliwie jak najlepiej dopasować populację do *Badania MT103-211* – należy zatem uznać, że porównanie wyników z obu badań wykonano na podstawie najlepszych dostępnych danych, dodatkowo wyniki zostały potwierdzone w badaniu randomizowanym *TOWER*, bezpośrednio porównującym blinatumomab z terapią standardową;
- ⊗ Ze względu na różnice w okresach obserwacji zestawienie wyników z *Badania MT103-211* oraz *Badanie 20120310* ma charakter bardziej poglądowy, przy czym należy podkreślić, że w przypadku wyników przedstawionych jako mediany (np. czas

przeżycia całkowitego), różnice w okresach obserwacji nie stanowią znacznego ograniczenia. Podobne wnioski można wyciągnąć w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, gdyż odpowiedź ocenia się zwykle po zakończeniu pewnego etapu leczenia, np. po dwóch cyklach (a okres leczenia uzależniony jest od danej terapii). W związku z tym można uznać, że również w tym przypadku różnice w okresach obserwacji nie powinny stanowić istotnego ograniczenia, a moment odpowiedzi na leczenie w obu badaniach należy określić jako porównywalny.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia blinatumomabu w porównaniu z leczeniem standardowym.

Ocena skuteczności blinatumomabu

Wnioski z badania randomizowanego

W porównaniu bezpośrednim z leczeniem standardowym, blinatumomab przyczynił się do niemal dwukrotnego wydłużenia mediany OS w populacji docelowej (7,8 mies. vs 4,0 mies.), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Co więcej, istotną statystycznie różnicę na korzyść blinatumomabu odnotowano także w przypadku CR oraz CR/CRh lub CRi, które w grupie badanej wystąpiły odpowiednio u 39% i 46%, natomiast w grupie kontrolnej u 19% i 28% chorych. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Wnioski z badania jednoramiennego

Mediana OS dla wszystkich chorych (dla mediany okresu obserwacji ok. 10 mies.) wynosiła 6,1 mies., [REDACTED]

Najdłuższą medianę OS (11,5 mies.) odnotowano u chorych, u których wystąpiła zarówno CR/CRh, jak i odpowiedź MRD, natomiast najkrótszą (3 mies.) u chorych, u których nie wystąpiła CR/CRh w 36. dniu.

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego OS u wszystkich chorych z *Badania MT103-211* wyniosło odpowiednio 50% i 28%. Szacuje się, że odpowiednio 47% i 31% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono nich HSCT, będzie żyło po

12. i 24. miesiącach od uzyskania remisji. Odsetek chorych, u których OS wynosił co najmniej 24 miesiące wynosił 19%.

Ogółem, do czasu ostatniej wizyty odnotowano zgon odnotowano u 61% chorych, [REDACTED]

[REDACTED] Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 mies. wśród chorych, którzy uzyskali CR/CRh, zgon nastąpił u 8,5%. W czasie leczenia BLI u żadnego chorego, u którego odnotowano remisję, nie odnotowano zgonu.

W *Badaniu MT103-211* w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia BLI 43% chorych uzyskało CR/CRh, spośród których większość przypadków (78%) stanowiła remisja całkowita. Spośród wszystkich chorych CR i CRh uzyskało odpowiednio 33% oraz 10% chorych. W czasie okresu obserwacji, dla którego mediana wynosi niemal 9 miesięcy, odnotowano utrzymującą się CR/CRh u 45% chorych, [REDACTED]

[REDACTED] ukończyło badanie z CR/CRh. Hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych odnotowano u 9% chorych, natomiast remisję częściową u 3% (zarówno po 2 cyklach leczenia, jak i przez cały okres badania). Brak odpowiedzi oraz progresję po 2 cyklu leczenia obserwowano odpowiednio u 22% i 14% chorych, natomiast w czasie całego badania odsetki te wynosiły 21% i 15%. **Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie BLI był istotny klinicznie.**

Częstość uzyskania CR/CRh była zbliżona niezależnie od płci oraz rejonu geograficznego (od 41% do 46%), wieku (od 36% do 46%). Częstość uzyskania CR/CRh różniła się jednak nieznacznie w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia i liczby uprzednio stosowanych terapii ratunkowych (od 32% do 50%). Największe różnice odnotowano w zależności od obciążenia nowotworem, tj. u chorych z niskim obciążeniem nowotworem CR/CRh odnotowano u 73%, natomiast u chorych z największym obciążeniem nowotworem u 22%. **Odpowiedź na poziomie 22% uznawana jest za istotną klinicznie.** Odsetek CR/CRh był niższy u chorych z pozaszpikową postacią choroby niż u chorych bez cech choroby pozaszpikowej (odpowiednio 25% i 44%). Wśród chorych opornych na ostatnio stosowane leczenie, CR/CRh wystąpiła u 40%. Wysoki odsetek CR/CRh raportowano również u chorych z późnym nawrotem po uprzednim leczeniu, tj. u 67%.

W populacji PAS mediana czasu do uzyskania CR/CRh wynosiła 2,3 miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania CR wynosił 2,5 miesiąca.

Odpowiedź MRD odnotowano w 2. cyklu leczenia u 82% chorych, u których wystąpiła również CR/CRh, z czego całkowitą odpowiedź MRD u 70%. Spośród chorych, u których wystąpiła CR w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, odpowiedź MRD odnotowano u 86% chorych (całkowitą odpowiedź MRD u 74%), natomiast spośród chorych, u których wystąpiła CRh, odpowiedź MRD obserwowano u 67% (całkowitą odpowiedź MRD u 53%). U 50% chorych, u których odnotowano hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych wystąpiła także odpowiedź MRD (całkowita odpowiedź MRD u 20%).

U chorych, u których odnotowano CR/CRh w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, nawrót nastąpił u 6% chorych. Z kolei w czasie mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 mies. nawrót u tych chorych wystąpił w 45% przypadków. W podgrupie chorych, u której uzyskano CR/CRh, lecz nie przeprowadzono HSCT w czasie remisji, nawrót odnotowano w 79% przypadków.

Najdłuższą medianę RFS uzyskano u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli uzyskali zarówno CR, jak i odpowiedź MRD (7,7 mies.), natomiast najkrótszą (1,2 mies.) u chorych, u których w czasie pierwszych dwóch cykli odnotowano CRh, ale nie odnotowano odpowiedzi MRD.

Szacuje się, że odpowiednio u 20% i 15% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich HSCT w czasie remisji, po 12 i 24 mies. od uzyskania remisji nie nastąpi nawrót. Odsetek chorych, u których RFS trwał co najmniej 24 mies. wynosił 5%.

Mediana czasu do nawrotu hematologicznego w grupie chorych, którzy uzyskali CR/CRh wynosiła 6,7 mies., przy czym u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia uzyskali CR wynosił 7,7 mies., a u chorych, u których odnotowano CRh wynosił 5 mies.

Allo-HSCT wykonano u 39,5% chorych po uzyskaniu CR/CRh. **Odsetek ten uznaje się za istotny klinicznie.** U chorych, u których odnotowano CR, allo-HSCT przeprowadzano częściej niż u chorych, u których odnotowano CRh (odpowiednio 44% i 22%). Wśród chorych, u których przed włączeniem do badania przeprowadzono już allo-HSCT, kolejne przeszczepienie (po leczeniu BLI) miało miejsce u 17%, natomiast u chorych, u których nigdy wcześniej nie wykonywano przeszczepienia, allo-HSCT przeprowadzono u 52%.

Współczynnik przeżycia całkowitego w czasie 100 dni po wykonaniu allo-HSCT wynosił 88,7%.

Ocena skuteczności leczenia standardowego w porównaniu z blinatumomabem

Wnioski z zestawienia badań jednoramiennych

Leczenie blinatumomabem przyczyniło się do znacznej poprawy wyników w odniesieniu do OS oraz odpowiedzi na leczenie w porównaniu z wynikami leczenia intensywną chemioterapią w *Badaniu 20120310*.

Mediana OS była niemal dwukrotnie większa u chorych leczonych BLI [REDACTED] [REDACTED] (odpowiednio 6,1 mies.²⁸ [REDACTED]). Również mediana RFS była dłuższa u chorych leczonych BLI [REDACTED] (odpowiednio 5,9 [REDACTED]). Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego OS wynosiło w grupie leczonej BLI odpowiednio 50% i 28%, [REDACTED] [REDACTED].

Na podstawie szacunków 5-letniego OS z *Badania MT103-211* można wnioskować, że 12% chorych leczonych BLI będzie żyło po 5 latach i spełni kryterium kwalifikacji jako wyleczonych. [REDACTED] [REDACTED].

Chorzy, którzy uzyskali remisję w skutek leczenia BLI w *Badaniu MT103-211* stanowią większy odsetek niż chorzy, [REDACTED], tj. odpowiednio 43% [REDACTED].

Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie CR był wyższy u chorych leczonych BLI [REDACTED] tj. odpowiednio 17% i [REDACTED].

Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu

Wnioski z badania randomizowanego

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej blinatumomabem (62%) niż w grupie leczonej terapią standardową (45%). Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w przypadku ciężkich zakażeń, ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego, ciężkich zaburzeń układu nerwowego oraz zespołu uwalniania cytokin. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych (99%) w obu grupach. Ze zbliżoną częstością w obu grupach występowały także zdarzenia niepożądane w 3. i 5. stopniu nasilenia oraz zakażenia w 5. stopniu nasilenia. Natomiast w grupie przyjmującej blinatumomab zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej terapią standardową.

Wnioski z badania jednoramiennego

W czasie głównej części badania odnotowano 3 zgony (niecałe 2%) spowodowane działaniami niepożądanymi. Zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u 13,2% chorych. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u niemal 37% chorych, natomiast działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u niemal 88% chorych, z czego najczęstszymi zdarzeniami (niezależnie od stopnia nasilenia) były reakcje związane z wlewem blinatumomabu (67%), gorączka (60%), zakażenie nieznanym patogenem (43%), ból głowy (34%), gorączka neutropeniczna (28%), obrzęk obwodowy (26%), hipokaliemia (24%), nudności (24%), zakażenie bakteryjne (21%), zaparcia (21%) oraz niedokrwistość (20%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 64% chorych. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99,5%). Do najczęstszych kategorii zdarzeń (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (85%), zaburzenia żołądka i jelit (66%), zaburzenia układu nerwowego (64%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (63%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (61%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (55%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (53%). Zespół uwalniania cytokin w 3. stopniu nasilenia wystąpił u 2% chorych.

Ocena bezpieczeństwa leczenia standardowego

Wnioski z przeglądu systematycznego

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia chemioterapią zaliczono zaburzenia hematologiczne. Z wyjątkiem dwóch badań, w których zaburzenia hematologiczne nie były oceniane szczegółowo, u wszystkich chorych stosujących standardową chemioterapię skojarzoną wystąpiła cytopenia (w dowolnym stopniu nasilenia). Ze stosowaniem chemioterapii skojarzonej związane były także zaburzenia żołądka i jelit, (najczęściej zaburzenia w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej, nudności oraz wymioty). Częstość występowania zaburzeń w obrębie jamy ustnej i błony śluzowej w 1-2. stopniu nasilenia w przypadku schematów zawierających cytarabinę wynosiła od 15% do 65%, natomiast w 3-4. stopniu nasilenia od 5% do 13%. Zakażenia były często opisywanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w przebiegu leczenia. W badaniach dotyczących amsakryny, cytarabiny i etopozydu, zakażenia w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 100% chorych. Podsumowując, częstość występowania zakażeń w stopniu 3. lub 4. wynosiła od 0% do 56%. Można przyjąć, że BLI w porównaniu z leczeniem standardowym rzadziej powoduje zaburzenia hematologiczne i zakażenia bakteryjne.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Stosunek korzyści do ryzyka BLI w analizowanym wskazaniu został uznany przez EMA za pozytywny. W czasie leczenia blinatumomabem najczęściej obserwuje się zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia badań diagnostycznych oraz zaburzenia układu immunologicznego. W czasie stosowania BLI szczególną uwagę należy zwrócić na zaburzenia neurologiczne, w tym zespół uwalniania cytokin oraz neurotoksyczność.

Wnioski

FDA przyznało blinatumomabowi status leczenia przełomowego w terapii chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

W bezpośrednim porównaniu blinatumomabu z komparatorem oraz na podstawie badań jednoramiennych, wykazano wysoką skuteczność leku – wyniki analizowane na podstawie abstraktu konferencyjnego do badania randomizowanego potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych. Leczenie blinatumomabem może przyczynić się do

uzyskania remisji u dwukrotnie większej liczby chorych niż w przypadku obecnie stosowanych schematów chemioterapii. Należy podkreślić, że odsetek chorych, którzy uzyskali CR/CRh uznaje się za istotny klinicznie (nawet w podgrupie z największym obciążeniem nowotworem, w której 22% chorych uzyskało CR/CRh). Dwukrotnemu wydłużeniu może również ulec czas przeżycia całkowitego. Dzięki leczeniu blinatumomabem częściej przeprowadza się także allo-HSCT, potencjalnie dające szansę na całkowite wyleczenie chorego. Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT, dzięki stosowaniu blinatumomabu, uznano za istotny klinicznie. Stosunek korzyści do ryzyka określa się jako pozytywny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie blinatumomabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą, przełomową metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

9. Dyskusja

Zgodnie z opinią FDA blinatumomab jest leczeniem przełomowym w leczeniu chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*, a jego skuteczność znacznie przewyższa skuteczność leczenia standardowego. Dodatkowo należy wskazać, że w *Badaniu MT103-211* (na podstawie którego oceniano blinatumomab) przeważają chorzy o gorszych rokowaniach niż w *Badaniu 20120310* (na podstawie którego oceniano leczenie standardowe). Można przyjąć, że porównanie wyników z tych dwóch badań było zgodne z podejściem konserwatywnym. Odsetek chorych w *Badaniu MT103-211*, którzy uzyskali CR oraz mediana czasu przeżycia całkowitego były wysokie, mimo że populacja w badaniu była wyselekcjonowana pod kątem niekorzystnych czynników rokowniczych (chorzy mieli co najmniej 10% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym, u 34% chorych nastąpił nawrót po allo-HSCT, 51% stosowało blinatumomab jako co najmniej drugą linię leczenia ratunkowego, do badania nie włączano chorych z późnym nawrotem, po 12 miesiącach od uzyskania odpowiedzi). Należy zaznaczyć, że mimo tak dobranej populacji, wyniki dla blinatumomabu były zadowalające i istotne klinicznie. Profil bezpieczeństwa blinatumomabu ocenia się jako akceptowalny, natomiast stosunek korzyści do ryzyka EMA oceniła jako pozytywny.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie blinatumomabu ze standardowym leczeniem, przy czym po dacie zamknięcia baz, Zamawiający dostarczył abstrakt konferencyjny do badania TOWER bezpośrednio porównującego blinatumomab ze schematami chemioterapii. Wyniki uzyskane w tym badaniu potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych (tj. dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego, niemal dwukrotne wydłużenie odsetka odpowiedzi w porównaniu z komparatorem). Porównanie blinatumomabu z wybranym komparatorem możliwe było również na podstawie opublikowanych danych z dokumentu EMA 2015. Dane z *Badania 20120310* zostały zebrane z myślą o zestawieniu z danymi z *Badania MT103-211*. Należy podkreślić, że publikacja wyników z *Badania 20120310* w dokumencie EMA 2015, wzmacnia wiarygodność danych pochodzących z tego badania, które analizowano na podstawie protokołu od Zamawiającego. W ramach *Badania 20120310* wyodrębniano podgrupy dopasowane do *Badania MT103-211*, aby zapewnić jak najwyższą wiarygodność porównania.

Jakość danych z badania TOWER, opracowanych na podstawie abstraktu konferencyjnego, oceniono jako średnią. Jakość danych z *Badania MT103-211* (na podstawie publikacji *Topp 2015* oraz *EMA 2015*) oceniono jako średnią, natomiast jakość danych od Zamawiającego (w tym dodatkowych danych do *Badania MT103-211* oraz danych z *Badania 20120310*, a także *Badania MT103-206* oceniono jako bardzo niską. Wyjątek stanowią dane z *Badania 20120310*, które zostały opublikowane przez EMA (publikacja *EMA 2015*) oraz dane z przeglądu systematycznego *Hummel 2015*. Jakość tych danych oceniono jako niską. Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych. Szczegółowa ocena według zaleceń GRADE znajduje się w rozdziale 6.8.3.

Mimo że *Badanie MT103-211* nie zostało jeszcze zakończone, okres obserwacji chorych leczonych blinatumomabem, biorąc pod uwagę krótki czas przeżycia w populacji docelowej, jest w pełni wystarczający, aby wykonać wiarygodną ocenę blinatumomabu. W czasie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono dodatkowo informację o badaniu randomizowanym III fazy (badanie TOWER), w którym porównywano blinatumomab i chemioterapię. Badanie to rozpoczęto ze względu na obiecujące wyniki blinatumomabu uzyskane w czasie badania II fazy, tj. *Badania MT103-211*. Zamawiający dostarczył abstrakt konferencyjny do tego badania, z którego wyniki przedstawiono w niniejszej analizie.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na jednoramiennym badaniu eksperymentalnym ze stosunkowo liczną, jak na chorobę rzadką, i zróżnicowaną grupą chorych. Wyniki dla komparatora przedstawiono na podstawie zbiorczej analizy danych historycznych. Dodatkowo, wyniki porównania badań jednoramiennych zostały potwierdzone w badaniu randomizowanym *TOWER*, bezpośrednio porównującym blinatumomab z terapią standardową. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono badanie eksperymentalne, jak i badanie retrospektywne opracowane na podstawie danych historycznych na dużej i różnorodnej populacji chorych, która w znacznym stopniu może odzwierciedlać praktykę kliniczną.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną blinatumomabu.

W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 1 przegląd oceniający skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu (*Kobold 2015*). Wnioski z tego przeglądu były spójne z wynikami z badań ocenianych w ramach niniejszej analizy. Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano 1 przegląd systematyczny oceniający bezpieczeństwo leczenia standardowego. Była to jedyna publikacja włączona do niniejszej analizy, dzięki której możliwa była ocena profilu bezpieczeństwa standardowych schematów terapeutycznych stosowanych u chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych.

Nawrotowa lub oporna na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* jest chorobą rzadką i zwykle dotyka ludzi młodych. Obciążenie nowotworowe jest znaczne u większości chorych. W tej grupie chorych, mimo leczenia, rokowania są złe. W Polsce opcje leczenia R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych są ograniczone, a standardy leczenia (także na świecie) nie zostały jednoznacznie ustalone i wypracowane. Obecne terapie związane są z występowaniem znacznej toksyczności oraz śmiertelności związanej z leczeniem.

Należy zatem uznać, że w leczeniu R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza. Blinatumomab otrzymał status leku sierocego zarówno od FDA (w 2008 roku), jak i od EMA (w 2009 roku). W 2014 roku FDA uznała blinatumomab za terapię przełomową, gdyż dzięki terapii z zastosowaniem tego leku odnotowano istotny klinicznie odsetek całkowitych remisji u chorych ze szczególnie złymi rokowaniami. Wzrost

odsetka CR/CRh przyczynia się z kolei do zwiększenia szansy na przeprowadzenie allo-HSCT, które potencjalnie może prowadzić do całkowitego wyleczenia. Dodatkowo, dzięki leczeniu blinatumomabem, odnotowano istotne klinicznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, w porównaniu ze standardowym leczeniem.

Zgodnie ze stanowiskiem przewodniczącego PALG, prof. dr. hab. n. med. Sebastiana Giebla, u około 40% chorych na ALL stwierdza się pierwotną oporność białaczki lub jej nawrót. Rokowanie w tej grupie chorych jest jednoznacznie złe. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wynosi ok. 10%, mimo stosowania terapii ratunkowej chemioterapią z intencją przeprowadzenia allo-HSCT. W tej grupie chorych zachodzi potrzeba poszukiwania innowacyjnych metod leczniczych, do których zalicza się różne formy immunoterapii. Według PALG blinatumomab jest najbardziej obiecującym nowym lekiem o udokumentowanej skuteczności w odniesieniu do chorych na R/R ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*. Stosowany w formie monoterapii pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u około połowy chorych. W badaniach klinicznych wykazano możliwość uzyskania długiego przeżycia wolego od progresji, co u chorych na ALL jest jednoznaczne z wyleczeniem. Zgodnie z opinią PALG finansowanie terapii blinatumomabem ze środków publicznych w populacji docelowej jest w pełni uzasadnione, przy uwzględnieniu braku lub ograniczonej skuteczności innych form leczenia.

Dodatkowo należy podkreślić, że blinatumomab jest lekiem stosowanym w monoterapii, w odróżnieniu od standardowego leczenia, które opiera się na wielolekowych schematach chemioterapii.

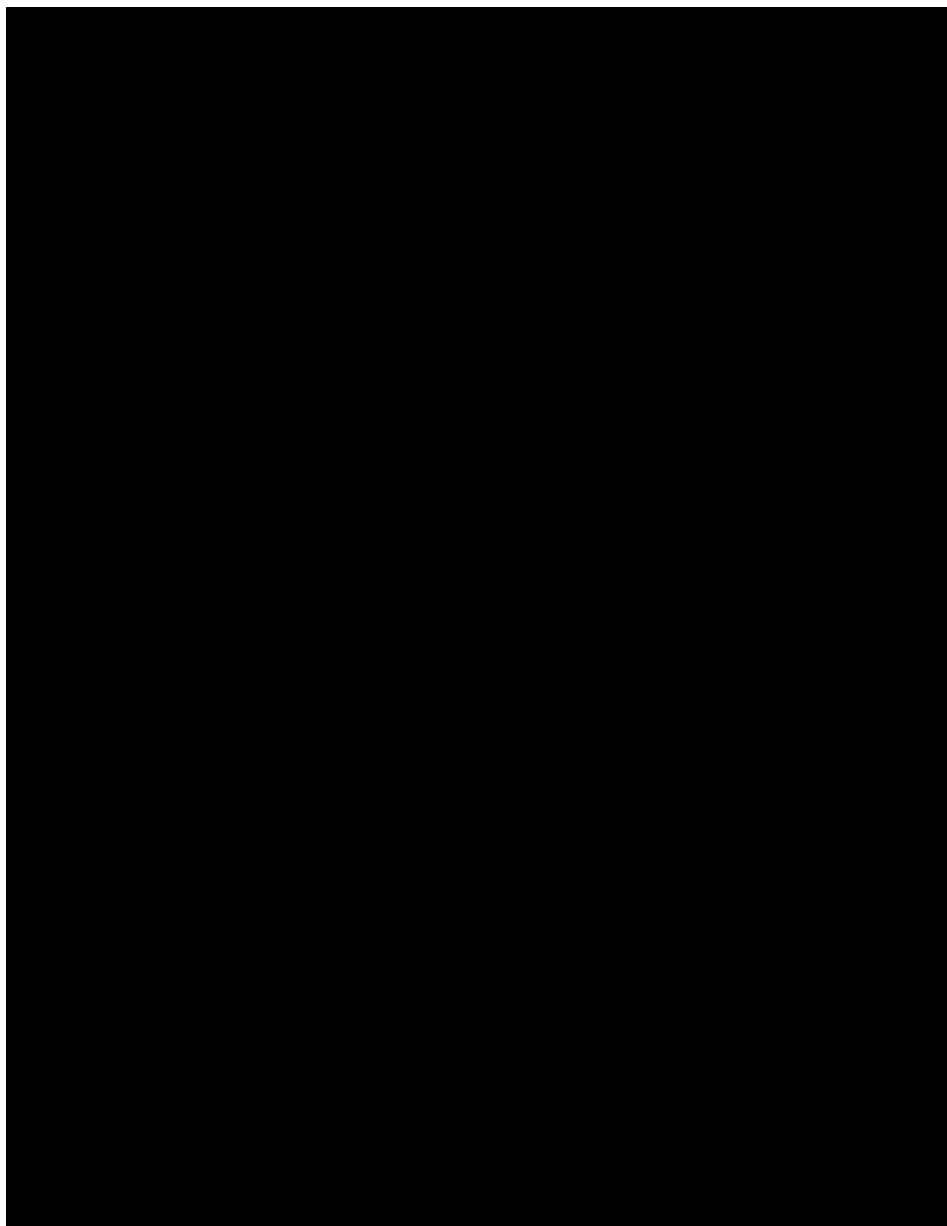
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------	------------------------

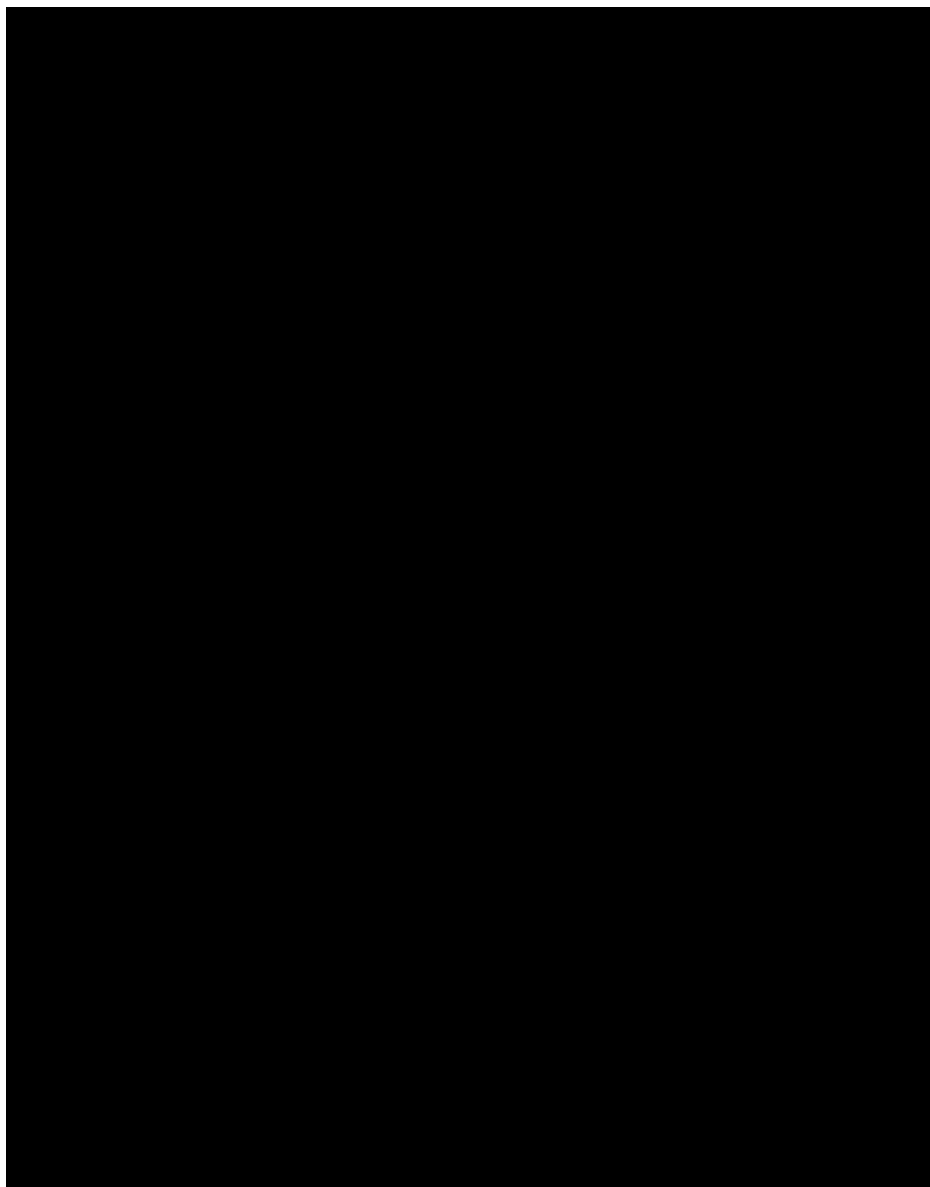
		<p>[Redacted text]</p>
--	--	------------------------

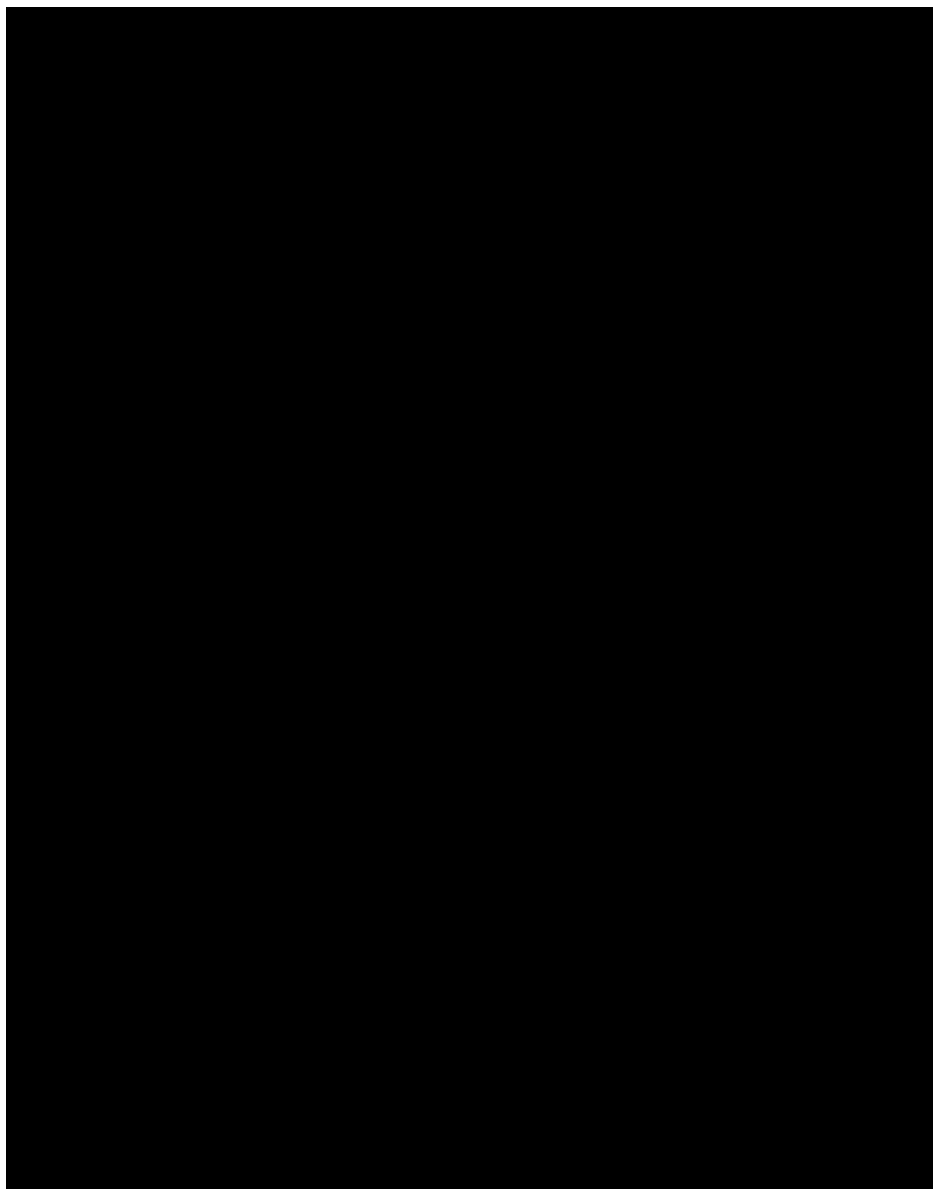
10.2. Wyniki badania ankietowego

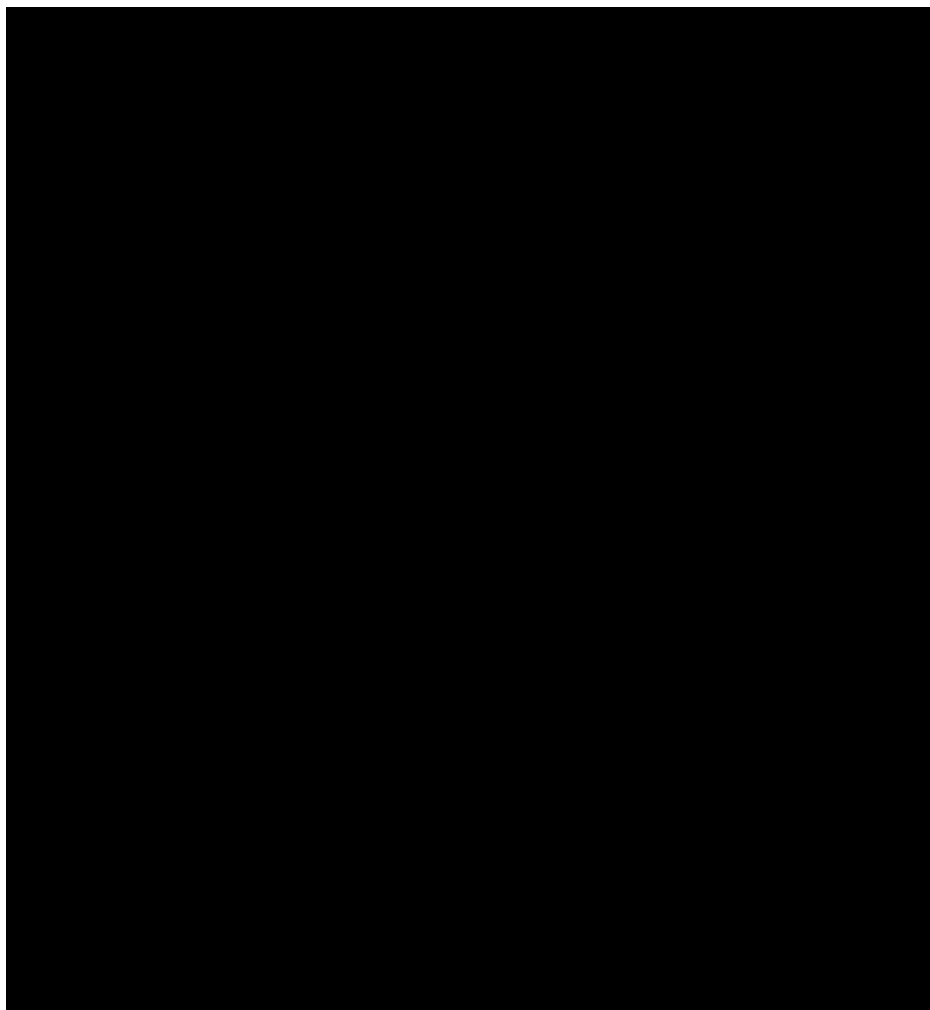


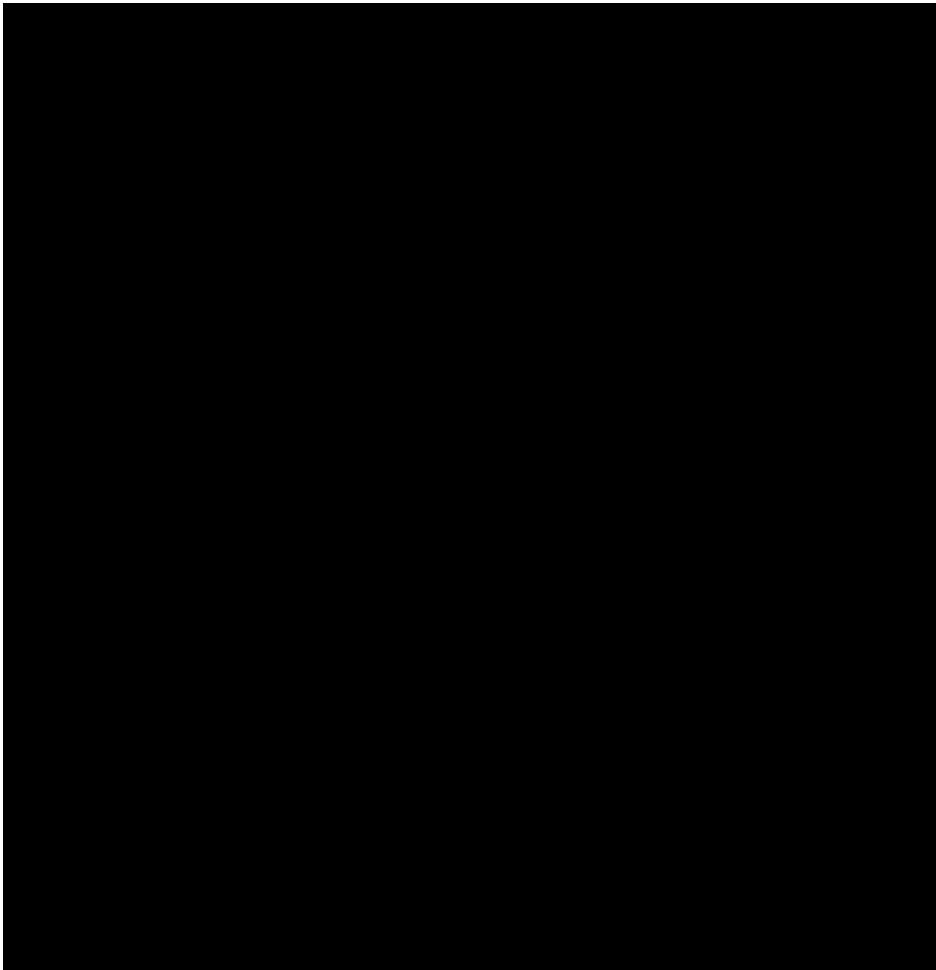


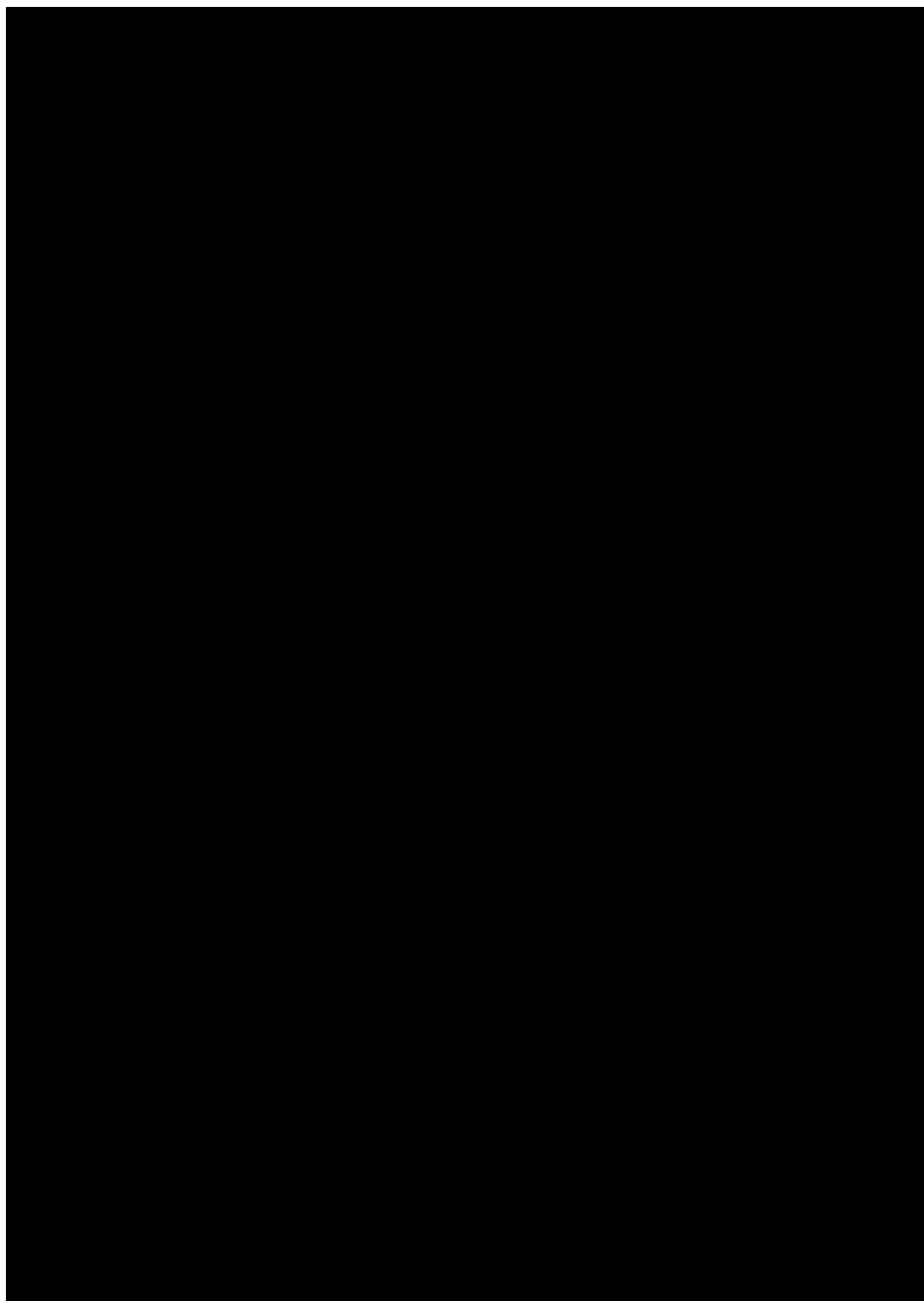


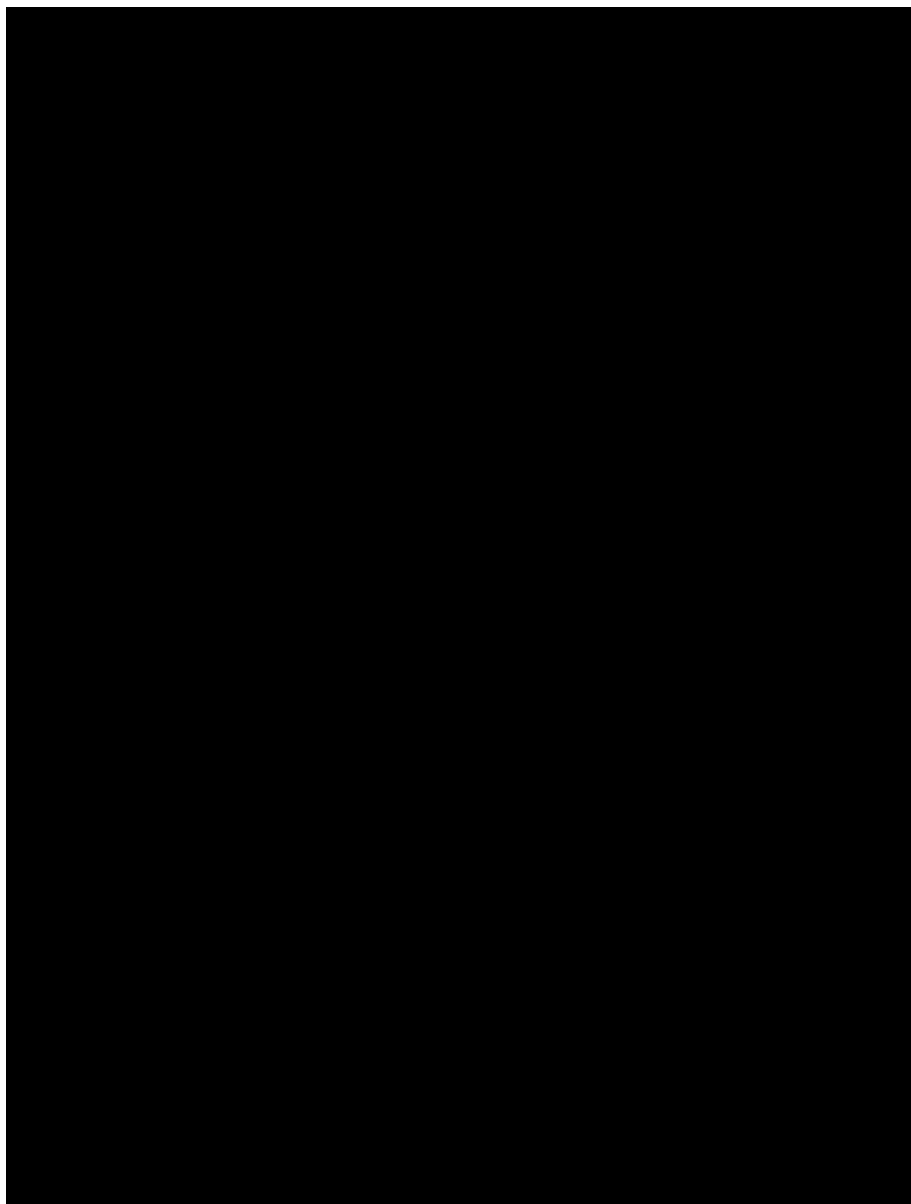


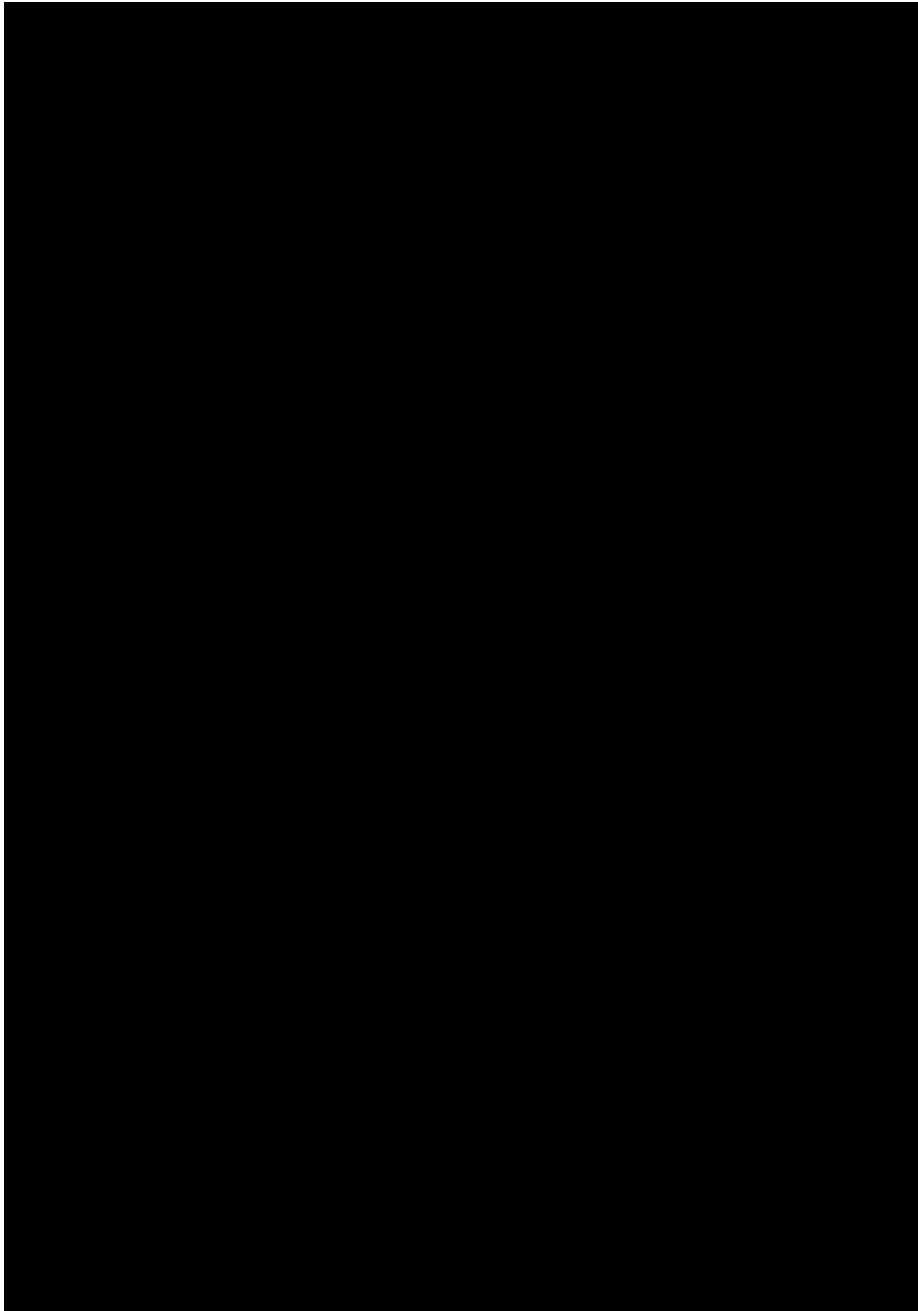


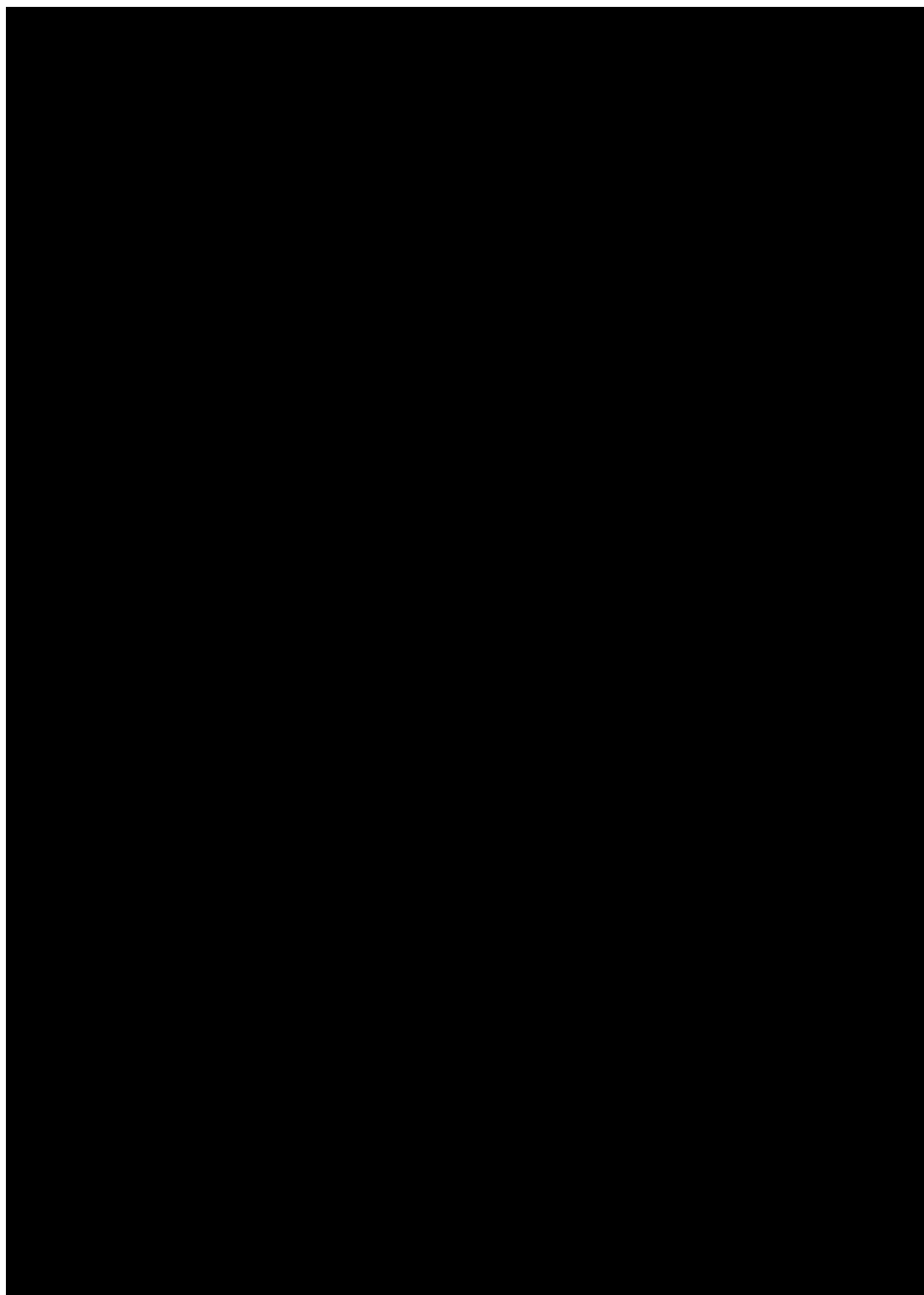


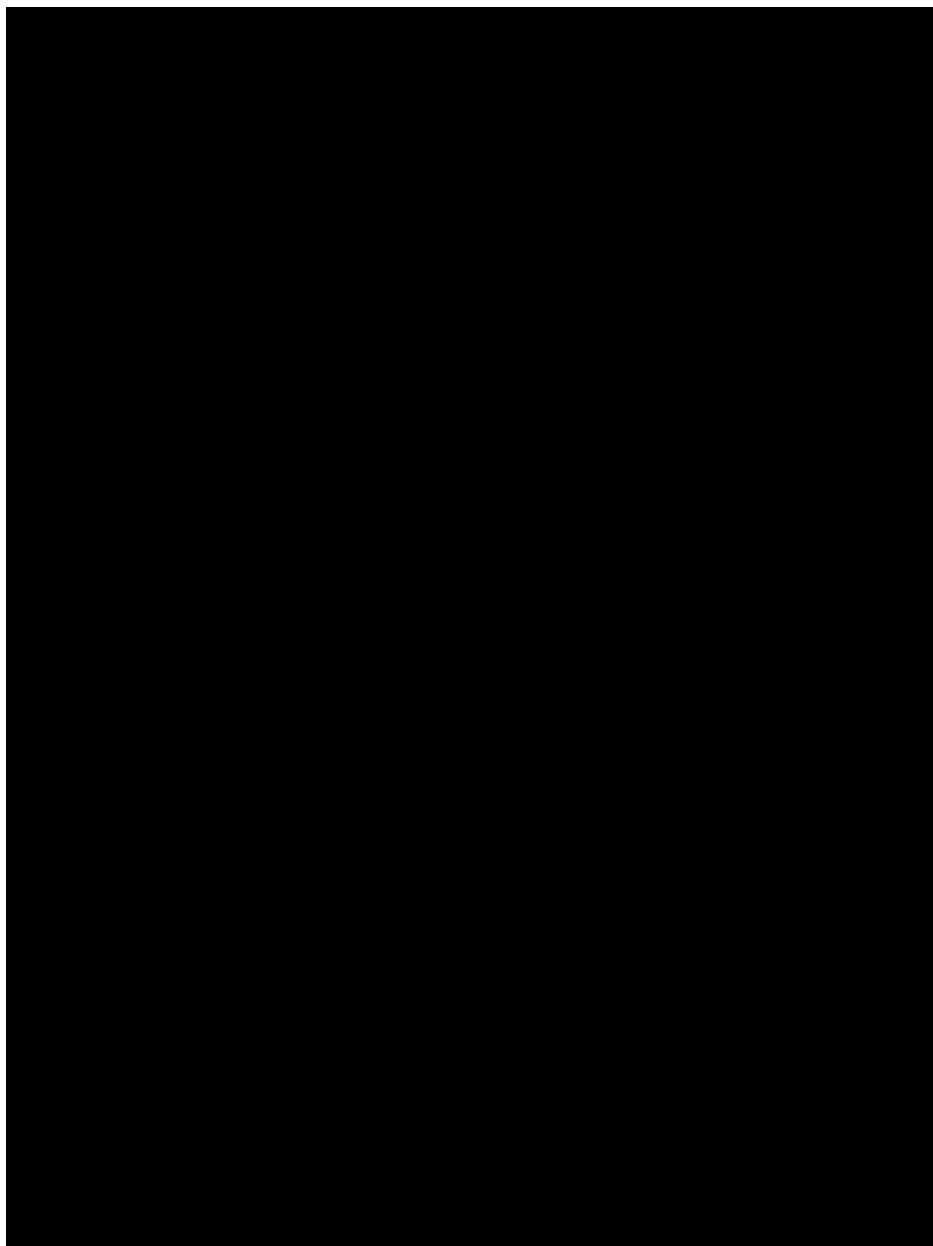












10.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 44

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla blinatumomabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel
A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)	NCT02013167	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Amgen	Badanie eksperymentalne, randomizowane, otwarte	Badanie miało na celu ocenę skuteczności leczenia dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i> za pomocą terapii blinatumomabem, w porównaniu z chemioterapią. Pierwszorzędowym ocenianym punktem końcowym było całkowite przeżycie.
A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study)	NCT02412306	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Amgen	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji terapii blinatumomabem u chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i> . W fazie 1b badania zostanie ocenione bezpieczeństwo, skuteczność, farmakokinetyka i farmakodynamika blinatumomabu w celu określenia maksymalnej tolerowanej dawki. Natomiast w fazie 2 będzie oceniane bezpieczeństwo i skuteczność wybranej konkretnej dawki.
Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease	NCT02458014	Badanie w fazie rekrutacji chorych	M.D. Anderson Cancer Center	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Celem badania klinicznego była ocena skuteczności terapii blinatumomabem w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, mających pozytywną odpowiedź MRD. W badaniu oceniano także bezpieczeństwo leku.

Data ostatniego wyszukiwania: 24.03.2016 r.

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 45.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw, dla #10 dodatkowo pt]
#1	(lymphoblastic OR lymphatic OR lymphocytic OR lymphocyte OR lymphoid)	819795	18147	377328
#2	(leukemia OR leukaemia)	281909	8616	267490
#3	#1 AND #2	103897	3231	82451
#4	("leucaemia lymphoblastica acuta" OR "lymphadenosis leucaemica acuta" OR "ALL")	1404	250350	5287137
#5	#3 OR #4	105181	251864	5330670
#6	(<i>Philadelphia</i> OR "Ph1" OR "ph 1" OR "p1 chromosome" OR " <i>Philadelphia</i> -chromosome" OR "Ph(-) ALL" OR "Ph negative" OR "Ph(-)negative" OR "Ph1-negative" OR "(Ph1)-negative" OR "Ph(-)neg" OR "Ph neg")	160296	10821	18792
#7	#5 AND #6	3476	3069	8453
#8	(relaps* OR refractory)	224227	26832	333061
#9	#7 AND #8	857	280 [#]	1730
#10	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	11878403	n/d	11985735
#11	#9 AND #10	599	n/d	1340

[#]195 publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 78 (I etap)

Data wyszukiwania: 02.03.2016 r.

10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 46.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	acute AND lymphoblastic AND leukaemia AND <i>Philadelphia</i>	4
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	blinatumomab OR Blincyto	320
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	blinatumomab OR Blincyto	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	blinatumomab OR Blincyto	30
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	blinatumomab OR Blincyto	17
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	blinatumomab	0
	Blincyto	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 24.03.2016 r.

10.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 47.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych

Publikacja	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Hummel 2015</i> [55]	5/5	Baza Medline (przez PubMed) (od stycznia 2002 do grudnia 2013)	Ocena profilu bezpieczeństwa schematów chemioterapii, inhibitorów kinazy tyrozynowej i innych terapii celowanych.	17 publikacji (16 badań), w tym 12 badań oceniających terapie w R/R ALL Ph(-)	Raportowanie zdarzeń niepożądanych było zróżnicowane w analizowanych badaniach. Autorzy ocenili jednak, że jest to pierwszy przegląd systematyczny oceniający profil bezpieczeństwa chemioterapeutyków i inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych, stanowiący podstawę porównawczą dla nowo powstających terapii. Najczęściej raportowano zaburzenia hematologiczne, które występowały niemal u wszystkich chorych oraz zakażenia, które występowały u większości chorych.
<i>Kobold 2015</i> [56]	4/5 (brak kryteriów włączenia i wykluczenia)	Baza Medline (od grudnia 2005 do lutego 2015, aktualizacja 10 sierpnia 2015)	Przedstawienie nowych zaleceń terapeutycznych, podsumowanie danych z badań klinicznych oraz wskazanie przyszłych kierunków w odniesieniu do immunoterapii w leczeniu nowotworów.	Analizowano 83 publikacje, z czego najprawdopodobniej włączono 15 badań, w tym 5 publikacji oceniających blinatumomab (w tym <i>Badanie MT103-211</i> i <i>Badanie MT103-206</i>).	U chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych leczonych blinatumomabem odnotowano remisję całkowitą u 43% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub w 5. stopniu nasilenia u 83% chorych.

10.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

10.7.1. Badanie MT103-211

Badanie MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015, Amgen 2016) [58, 59, 60]
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramiennie</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: w chwili odcięcia danych (10 października 2013) w badaniu pozostało 72 chorych (38,1%) z 189 chorych, 117 (61,9%) zakończyło badanie, z czego 115 (60,8%) z powodu zgonu, 1 chory (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji, a 1 chory (0,5%) wycofał zgodę na udział w badaniu;</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p>Sponsor: Amgen;</p> <p>Liczba ośrodków: 37 (Niemcy, Włochy, Hiszpania, Francja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: czas trwania głównej części badania dla każdego z chorych wynosił do 37 tygodni (do 3 tyg. kwalifikacji + do 30 tyg. leczenia, ostatnia wizyta 30 dni po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia). Po zakończeniu leczenia ostatnia wizyta miała miejsce do 24 miesiąca po rozpoczęciu leczenia;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mężczyźni i kobiety; ⊗ wiek ≥ 18. r.ż.; ⊗ ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i>; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotnie oporna po leczeniu indukcyjnym; ⊗ nawrotowa (w czasie 12 miesięcy od pierwszej remisji); ⊗ nawrotowa (w czasie 12 miesięcy od pierwszego allo-HSCT); ⊗ nieodpowiadająca lub nawrotowa po co najmniej pierwszej terapii ratunkowej; ⊗ co najmniej 10% obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym; ⊗ stan sprawności ECOG 0-2; ⊗ sprawność umysłowa i gotowość do podpisania świadomej zgody na leczenie oraz świadomość umysłowa konieczna do zrozumienia podpisywanej zgody; ⊗ w przypadku wystąpienia objawów klinicznych choroby pozaszpikowej: mierzalna choroba (przynajmniej jedna zmiana patologiczna $\geq 1,5$ cm). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktywna ALL w obrębie OUN lub istotna kliniczna choroba ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie; ⊗ obecność lub wystąpienie w przeszłości klinicznie istotnych schorzeń OUN, takich jak: padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar mózgu, poważne obrażenia mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza; ⊗ białaczka Burkitta; ⊗ obecność chromosomu <i>Philadelphia</i>; ⊗ zajęcie OUN lub jąder przez ALL; ⊗ inny nowotwór złośliwy niż ALL w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego lub raka szyjki macicy);

Badanie MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015, Amgen 2016) [58, 59, 60]

- ⊗ choroba autoimmunizacyjna;
- ⊗ przewlekłe zakażenie (w tym HIV lub zapalenie wątroby typu B lub C);
- ⊗ ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*)
- ⊗ ostra GVHD lub aktywna przewlekła GVHD w 2-4 stopniu nasilenia;
- ⊗ wcześniejsze leczenie blinatumomabem;
- ⊗ przeprowadzone autologiczne HSCT lub allo-HSCT odpowiednio w czasie 6 tygodni lub 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem;
- ⊗ kwalifikacja do allo-HSCT w momencie rekrutacji (ocenione zgodnie ze stanem choroby, sprawnością i dostępnością dawcy);
- ⊗ nadwrażliwość na immunoglobuliny lub dowolny inny składnik badanego leku;
- ⊗ nieprawidłowe wyniki laboratoryjne: AspAT, AlAT, fosfataza alkaliczna $\geq 5 \times \text{GGN}$, bilirubina całkowita $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ (o ile stężenie to nie jest związane z chorobą Gilberta lub Meulengracht), kreatynina $\geq 1,5 \times \text{GGN}$, klirens kreatyniny poniżej 40 ml/min (obliczony), hemoglobina ≤ 90 g/l (dozwolone transfuzje);
- ⊗ chemioterapia, radioterapia, leczenie układowe GVHD w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem lub immunoterapia, leczenie przeciwbiałaczkowe lekiem wprowadzonym do obrotu w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem;
- ⊗ kobiety w wieku rozrodczym, które odmawiają zażywania środków antykoncepcyjnych w czasie trwania badania i przez 3 miesiące po leczeniu oraz mężczyźni, którzy nie chcą wydać oświadczenia, o niespłodzeniu potomstwa w czasie leczenia oraz co najmniej 3 miesiące od zakończenia terapii;
- ⊗ zakażenie niepoddające się leczeniu lub jakakolwiek choroba współistniejąca, która mogłaby zakłócać przebieg badania w ocenie badaczy;
- ⊗ ciąża lub karmienie piersią.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (BLI)		
		PAS/FAS	EFS	PPS
Liczba chorych		189	172	167
Mężczyźni, n (%)		119 (63,0)	109 (63,4)	110 (65,9)
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	39 (18; 79)	b/d	b/d
	18. <35. r.ż., n (%)	90 (47,6)	86 (50,0)	81 (48,5)
	35. <55. r.ż., n (%)	46 (24,3)	40 (23,3)	41 (24,6)
	55. <65. r.ż., n (%)	28 (14,8)	22 (12,8)	26 (15,6)
	≥ 65 . r.ż.	25 (13,2)	24 (14,0)	19 (11,4)
Region geograficzny	Europa	95 (50,3)	87 (50,6)	82 (49,1)
	USA	94 (49,7)	85 (49,4)	85 (50,9)
Rasa, n (%)*	Biała	145 (85,8)/169	133 (86,4)/154	128 (85,3)/150
	Azjatycka	6 (3,6)/169	5 (3,2)/154	6 (4,0)/150
	Czarna	7 (4,1)/169	5 (3,2)/154	6 (4,0)/150
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki Północnej/Alaski	1 (0,6)/169	1 (0,6)/154	1 (0,7)/150
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych Wysp Pacyfiku	1 (0,6)/169	1 (0,6)/154	1 (0,7)/150
	Inna	9 (5,3)/169	9 (5,8)/154	8 (5,3)/150
Status choroby, n (%)	Pierwotnie oporna	16 (8,5)	15 (8,7)	16 (9,6)
	Nawrót ≤ 12 mies. od allo-HSCT	39 (20,6)	35 (20,3)	33 (19,8)
	Pierwsza linia leczenia ratunkowego, czas trwania pierwszej remisji ≤ 12 mies.	23 (12,2)	22 (12,8)	21 (12,6)

Badanie MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015, Amgen 2016) [58, 59, 60]				
	≥ 2. linia leczenia ratunkowego	108 (57,1)	97 (56,4)	97 (58,1)
Wcześniejsze linie leczenia ratunkowego, n (%)	0	38 (20,1)	37 (21,5)	32 (19,2)
	1	77 (40,7)	70 (40,7)	69 (41,3)
	2	42 (22,2)	38 (22,1)	40 (24,0)
	> 2	32 (16,9)	27 (15,7)	26 (15,6)
Uprzednio stosowane leczenie, n (%)	Uprzednio stosowane HSCT	64 (33,9)	57 (33,1)	54 (32,3)
	Uprzednio niestosowane HSCT	125 (66,1)	115 (66,9)	113 (67,7)
	Uprzednio niestosowane HSCT ani terapia ratunkowa	29 (15,3)	b/d	b/d
	Uprzednio niestosowane HSCT, zastosowana 1 terapia ratunkowa	55 (29,1)	b/d	b/d
	Uprzednio niestosowane HSCT, zastosowane ≥ 2 terapie ratunkowe	41 (21,7)	b/d	b/d
Liczba wcześniejszych nawrotów, n (%)	0	16 (8,5)	15 (8,7)	16 (9,6)
	1	107 (56,6)	100 (58,1)	95 (56,9)
	2	46 (24,3)	39 (22,7)	39 (23,4)
	> 2	20 (10,6)	18 (10,5)	17 (10,2)
Liczba wcześniejszych nawrotów u chorych, u których nie przeprowadzono allo-HSCT, n (%)	0	16 (8,5)	15 (8,7)	16 (9,6)
	1	84 (44,4)	77 (44,8)	75 (44,9)
	2	22 (11,6)	20 (11,6)	20 (12,0)
	> 2	3 (1,6)	3 (1,7)	2 (1,2)
Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym	< 50%	59 (31,2)	b/d	b/d
	≥ 50%	130 (68,8)	b/d	b/d
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: blinatumomab w postaci ciągłej infuzji w dawce docelowej 28 µg/dobę przez 4 tygodnie, następnie odstawiano leczenie na 2 tygodnie (tak jak w przypadku 1. cyklu). W czasie pierwszego cyklu leczenia dawka wynosiła 9 µg/ dobę przez pierwsze 7 dni, następnie dawkę zwiększano do 28 µg/ dobę przez pozostałe 3 tygodnie cyklu i w czasie kolejnych cykli.</p> <p>Chorzy stosowali blinatumomab przez 42,2 dnia (mediana, rozstęp ćwiartkowy: 22; 57).</p> <p>Leczenie towarzyszące:</p> <p>Premedykacja deksametazonem (10-24 mg/m²/dobę do 5 dni) stosowana, aby zmniejszyć częstość występowania CSR o ciężkim nasileniu u chorych z odsetkiem komórek blastycznych w szpiku kostnym poniżej 50%, liczby komórek krwi obwodowej ≥ 15 000/µl lub ze zwiększonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej. Leczenie deksametazonem kończono 3 dni przed podaniem pierwszej dawki BLI.</p> <p>Godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu BLI oraz przed zwiększeniem dawki w cyklu 1. podawano deksametazon (20 mg), aby zapobiec powstaniu reakcji na infuzję BLI.</p> <p>Leczenie deksametazonem przez dłużej niż 7 dni w dawce ≥ 24 mg nie było dozwolone.</p> <p>W przypadku gorączki stosowano paracetamol lub deksametazon lub oba leki.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wybrane punkty końcowe, przedstawione poglądowo):</u>				
* czas przeżycia całkowitego;				

Badanie MT103-211 (Topp 2015, EMA 2015, Amgen 2016) [58, 59, 60]

- ⊗ zgon;
- ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie;
- ⊗ czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby;
- ⊗ odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej;
- ⊗ nawrót choroby;
- ⊗ allo-HSCT;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ profil bezpieczeństwa w podziale na podgrupy (profil bezpieczeństwa nie różnił się znacząco między podgrupami).

*brak danych dla 20 chorych w populacji FAS/PAS, 18 chorych w populacji EFS, 17 chorych w populacji PPS

10.7.2. Badanie 20120310

Badanie 20120310 (EMA 2015, Amgen 2014) [57, 59]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne – zbiorcza analiza danych historycznych zebranych z ośrodków badawczych w Europie i w Stanach Zjednoczonych</p> <p>Przydział chorych do grup: dane zbierano z poszczególnych ośrodków badawczych (dane historyczne);</p> <p>Skala NICE: 7/8 (nie podano informacji, czy chorzy byli włączani kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: dane historyczne – nie utracono chorych z badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: Amgen;</p> <p>Liczba ośrodków: 11 (Niemcy, Francja, Hiszpania, Włochy, Polska, Wielka Brytania, Czechy, Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: indywidualny dla każdego chorego, liczony od rozpoznania do daty zgonu lub do daty najbardziej aktualnych danych;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mężczyźni i kobiety; ⊗ wiek ≥ 18. r.ż.; ⊗ ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu <i>Philadelphia</i>; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotnie oporna po leczeniu indukcyjnym; ⊗ nawrotowa (w czasie 12 miesięcy od pierwszej remisji); ⊗ nawrotowa (w czasie 12 miesięcy od pierwszego allo-HSCT); ⊗ nieodpowiadająca lub nawrotowa po co najmniej pierwszej terapii ratunkowej; ⊗ rozpoznane w 1990 roku lub w kolejnych latach; ⊗ brak zajęcia OUN w czasie nawrotu; ⊗ brak nawrotu wyłącznie pozaszpikowego; ⊗ nieleczenie blinatumomabem. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek < 18. r.ż.; ⊗ inny typ ALL niż R/R ALL z komórek prekursorowych linii B; ⊗ rozpoznane przed 1990; ⊗ zajęcie OUN; ⊗ wyłącznie pozaszpikowa obecność choroby; ⊗ niezastosowanie co najmniej 1 linii terapii ratunkowej (lub brak danych na temat liczby terapii ratunkowych); ⊗ stosowanie wyłącznie leczenia paliatywnego; ⊗ brak danych dotyczących obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> lub jego obecność. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (leczenie standardowe)	
Liczba chorych	1 139	
Mężczyźni, n (%)	657 (57,7)	
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	35 (25; 49)
	18. <35. r.ż., n (%)	542 (47,6)
	35. <55 r.ż., n (%)	436 (38,3)
	55. <65. r.ż., n (%)	117 (10,3)
	≥ 65 . r.ż.	44 (3,9)

Badanie 20120310 (EMA 2015, Amgen 2014) [57, 59]		
Status choroby, n (%)	Pierwotnie oporna	142 (12,5)
	Pierwsza linia leczenia ratunkowego	763 (67,0)
	≥ 2. linia leczenia ratunkowego	370 (32,5)
Uprzednio stosowane leczenie, n (%)	Uprzednio stosowane HSCT	189 (16,6)
	Uprzednio niestosowane HSCT	932 (81,8)
Rok rozpoznania, n (%)	1990-1999	366 (32,1)
	Po 2000	773 (67,9)
Odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym w chwili rozpoznania, n (%)	>5% < 50%	29 (2,5)
	≥ 50%	618 (54,3)
	Brak danych	492 (43,2)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ekspozycję definiowano jako ekspozycję na leczenie ratunkowe lub leczenie po pierwszym nawrocie lub kolejnych nawrotach.		
PUNKTY KOŃCOWE		
<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wybrane punkty końcowe, przedstawione poglądowo):</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie; ⊗ czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby; ⊗ allo-HSCT. 		
<u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u>		
⊗ punkty końcowe niedopasowane metodyką lub pod względem populacji do <i>Badania MT103-211</i> .		

10.7.3. Badanie MT103-206

Badanie MT103-206 (Topp 2014) [64]	
METODYKA	
<p>Badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Spośród 36 chorych włączonych do badania, 18 (50%) chorych zakończyło badanie przedwcześnie z powodu: zdarzeń niepożądanych, nawrotu hematologicznego w następstwie CR/CRh, braku CR/CRh lub z innych przyczyn;</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, ocenie poddano wszystkich chorych (u 2 chorych nie była możliwa ocena odpowiedzi);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;</p> <p>Sponsor: Amgen;</p> <p>Liczba ośrodków: 9 (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Po ostatnim cyklu leczenia odbywały się wizyty kontrolne, oceniające skuteczność terapii: 3, 6, 9, 12, 18 i 24 miesiące od rozpoczęcia leczenia. Po ukończeniu 2-letniego okresu obserwacji obejmującego ocenę czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, informacje dotyczące przeżycia były zbierane telefonicznie co najmniej co 6 miesięcy aż do zgonu, lub przynajmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Chorzy, którzy skończyli badanie przedwcześnie byli natychmiast wprowadzani do etapu obserwacji skuteczności leczenia lub przeżycia. Chorzy mający nawrót szpikowy podczas okresu obserwacji otrzymywali 3 dodatkowe cykle leczenia blinatumomabem. Tacy chorzy byli obserwowani pod kątem uzyskania całkowitej remisji w 3, 6, 9 i 12 miesiącu po zakończeniu terapii, a następnie co 6 miesięcy do kolejnego nawrotu lub do zgonu (maksymalnie przez 3 lata). Ponowne leczenie po nawrocie szpikowym było dozwolone jedynie, gdy chory ukończył okres obserwacji skuteczności;</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ (błąd I typu, błąd II typu $< 0,15$);</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność powyżej 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym u chorych z pierwotną opornością na leczenie lub u chorych z nawrotem po indukcji i chemioterapii konsolidacyjnej lub po HSCT; • stan sprawności ECOG 0-2; • wiek ≥ 18. r.ż.; • przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALL Ph(+) kwalifikująca się do leczenia dazatynibem lub imatynibem; • obecność lub wystąpienie w przeszłości klinicznie istotnych zaburzeń w obrębie OUN; • białaczka w obrębie OUN; • GVHD i (lub) terapia immunosupresyjna przeciw GVHD w ciągu 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia blinatumomabem; • aktywne zakażenie; • immunoterapia w ciągu 4 tygodni lub chemioterapia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; • obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko antygenom mysim. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (BLI)
Liczba chorych	36
Mężczyźni, n (%)	22 (61,1)

Badanie MT103-206 (Topp 2014) [64]		
Wiek, mediana (zakres) [lata]		32 (18; 77)
Uprzednio stosowane leczenie, n (%)	Uprzednio niestosowane HSCT	21 (58,3)
	Pierwotna oporność na leczenie	3 (8,3)
	Pierwsza terapia ratunkowa po CR ≤ 12 miesięcy od rozpoznania	5 (13,9)
	Pierwsza terapia ratunkowa po remisji całkowitej > 12 miesięcy od rozpoznania	6 (16,7)
	≥ 2 terapie ratunkowe	7 (19,4)
	Uprzednio stosowane HSCT	15 (41,7)
Czynnik cytogenetyczny, n (%)	Ph(+)	2 (5,6)
	t(4; 11)	4 (11,1)
Obecność komórek blastycznych w szpiku kostnym, mediana (zakres) [%]		77 (6; 97)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: blinatumomab, chorzy otrzymywali 2 cykle w celu wywołania remisji. Po osiągnięciu CR/CRh otrzymywali dodatkowe 3 cykle terapii konsolidacyjnej, chyba że wcześniej zostało zaplanowane HSCT. Każdy cykl składał się z 4 tygodni ciągłej infuzji dożyłnej blinatumomabu, po których następowały 2 tygodnie przerwy. Podczas etapu badania mającego na celu określenie optymalnego dawkowania leku, schematy dawkowania były testowane w kohortach liczących do 5 chorych, którzy przeszli co najmniej 1 cykl leczenia (możliwy do oceny). Chorzy, którzy nie przeszli co najmniej 1 cyklu leczenia zostali zastąpieni, ale włączono ich do oceny skuteczności terapii. Podczas etapu ustalania dawki wyodrębniono 3 kohorty, w których zastosowano następujące leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kohorta 1: dawka 15 µg/m²/dobę przez cały okres leczenia; ⊗ kohorta 2a: dawka 5 µg/m²/dobę w 1. tygodniu, a następnie 15 µg/m²/dobę przez pozostały czas pierwszego cyklu oraz przez wszystkie kolejne cykle; ⊗ kohorta 2b: dawka 5 µg/m²/d w 1. tygodniu, następnie 15 µg/m²/dobę w 2. tygodniu, a następnie 30 µg/m²/dobę w 3. i 4. tygodniu pierwszego cyklu oraz przez wszystkie kolejne cykle. <p>Kohorta o najwyższej skuteczności przy jednoczesnej największej tolerancji leku była oceniana w II etapie badania (przedłużona faza badania).</p> <p>Leczenie towarzyszące:</p> <p>W czasie kwalifikacji do badania oraz w 28. dniu każdego cyklu stosowano metotreksat 15 mg, cytarabinę 40 mg oraz deksametazon 4 mg dooponowo, aby zapobiec nawrotowi w obrębie OUN. Godzinę przed rozpoczęciem leczenia podawano deksametazon w dawce 16 mg (lub ekwiwalent). Nie stosowano profilaktycznie leków przeciwgorączkowych, podawano je dopiero w momencie wystąpienia gorączki.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (wybrane punkty końcowe, przedstawione poglądowo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie; ⊗ odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej; ⊗ czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby; ⊗ allo-HSCT; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ farmakokinetyka i farmakodynamika. 		

10.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 48.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kaplan 2015</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny oceniający blinatumomab w leczeniu ALL
<i>May 2016</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny oceniający blinatumomab w leczeniu ALL
<i>Ribera 2015</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny oceniający blinatumomab w leczeniu ALL
<i>Zhang 2015</i> [72]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie zdefiniowano czy we włączonych badaniach uczestniczyli chorzy na ALL Ph(-)

Tabela 49.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Advani 2014</i> [73]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Aguayo 1999</i> [74]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Ahn 2015</i> [75]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Aldoss 2013</i> [76]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Alimoghaddam 2012</i> [77]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Alwan 2014</i> [78]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Arlin 1987</i> [79]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Atkinson 1986</i> [80]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Barnett 1987</i> [81]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Bassan 1996</i> [82]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Bassan 2015</i> [83]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ALL
<i>Bezwoda 1990</i> [84]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Blum 2010</i> [85]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Bostrom 1987</i> [86]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Camera 2004</i> [87]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Carella 1989</i> [88]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Chevallier 2012</i> [90]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Chevallier 2012a</i> [89]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Chim 1997</i> [91]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Clavio 2004</i> [92]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Colburn 2003</i> [93]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Cole 2005</i> [94]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Cooper 2003</i> [95]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Cortes 2000</i> [96]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Cortes 2013</i> [97]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Cross 2007</i> [98]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Dahlke 2006</i> [99]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Daver 2015</i> [100]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Davila 2014</i> [101]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>De Astis 2014</i> [102]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Deane 1998</i> [103]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Debusscher 1985</i> [104]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Delannoy 2006</i> [105]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Di Bona 2005</i> [106]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Dudler 2009</i> [107]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Elonen 1992</i> [108]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Faderl 2014</i> [109]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Federmann 2012</i> [110]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Ferra 2000</i> [111]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Fielding 2007</i> [112]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Freund 1992</i> [113]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Giebel 2006</i> [114]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Giona 1990</i> [116]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Giona 1994</i> [117]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Giona 1998</i> [115]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Gojo 2013</i> [118]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Gokuiget 2012</i> [119]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Gorin 2013</i> [120]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Greinix 1998</i> [121]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Han 2008</i> [122]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Hiddemann 1987</i> [123]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Jackson 1985</i> [124]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Johny 2006</i> [125]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Kadia 2015</i> [126]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Kantarjian 1992</i> [129]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Kantarjian 2003</i> [127]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> status, B/T-cell status ND
<i>Kantarjian 2013</i> [128]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Karbasian-Esfahani 2004</i> [130]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Karp 2001</i> [131]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Karp 2005</i> [132]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Karp 2011</i> [133]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Kataoka 2004</i> [134]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Kern 2001</i> [135]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Keskin 1994</i> [136]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Kiehl 2004</i> [137]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Kolb 2003</i> [138]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Koller 1997</i> [139]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Konopleva 2015</i> [140]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Lee 2003</i> [141]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Lee 2005</i> [142]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Lee 2013</i> [144]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Lejeune 1990</i> [144]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Li 2015</i> [145]	Niewłaściwa populacja	Nie jest pewne, czy w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się z linii B-prekursorowych, dodatkowo w badaniu udział wzięli chorzy od 15. r.ż. o stanie sprawności ECOG od 0 do 3. Populacja ta nie odpowiadała zatem w pełni populacji z <i>Badania MT103-211</i> i nie jest możliwe dopasowanie wyników tych dwóch badań. Taką możliwość daje natomiast <i>Badanie 20120310</i> , dzięki czemu porównanie blinatumomabu i chemioterapii staje się bardziej wiarygodne
<i>Liedtke 2014</i> [146]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Liso 1992</i> [147]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Litzow 2006</i> [148]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Liu 2015</i> [149]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Mainwaring 2002</i> [150]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Maraninchi 1998</i> [151]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Martino 1993</i> [154]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Martino 1998</i> [153]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Martino 1999</i> [152]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Milpied 1990</i> [155]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Moore 1984</i> [156]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Nodehi 2010</i> [157]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>O'Brien 2013</i> [158]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Oriol 2010</i> [159]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Ottman 2002</i> [160]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Paciucci 1984</i> [161]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Pfeifer 2003</i> [162]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Poon 2013</i> [163]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Portugal 2015</i> [164]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Raanani 1999</i> [165]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Rabitsch 2014</i> [166]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Rosen 2000</i> [167]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Rudnick 1979</i> [168]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Sarris 2000</i> [169]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Scheuring 2003</i> [170]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Schiller 1993</i> [171]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Schindler 2011</i> [172]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Specchia 2005</i> [173]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Suki 1993</i> [174]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Sung 2005</i> [175]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Tavernier 2007</i> [176]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Tedeschi 2007</i> [177]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Terebelo 1986</i> [178]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Terwey 2008</i> [179]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Thomas 1999</i> [181]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Thomas 2004</i> [180]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Thomas 2006</i> [183]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Thomas 2009</i> [182]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Tibes 2006</i> [184]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Tojo 2009</i> [185]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Topp 2011</i> [187]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Topp 2014</i> [186]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> . Badanie uwzględniono (jedynie poglądowo) w dodatkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.
<i>Uckun 1999</i> [188]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i>
<i>Usuki 2012</i> [189]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Vidarsson 2001</i> [190]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Vogler 1993</i> [191]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Wassmann 2002</i> [192]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Wassmann 2003</i> [194]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu nie uczestniczyli wyłącznie chorzy z białaczką wywodzącą się z linii B prekursorowych

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Wassmann 2004</i> [193]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy wyłącznie z obecnością chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Weiss 1998</i> [196]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Weiss 2002</i> [195]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Wetzler 2013</i> [197]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Whelan 1992</i> [198]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Wilemze 1982</i> [199]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Xue 2013</i> [200]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T
<i>Yap 1978</i> [201]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Yavuz 2006</i> [202]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> ani linii komórek, z których wywodzi się białaczka
<i>Zeidan 2012</i> [203]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy wyłącznie bez obecności chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo nie był znany rodzaj komórek, z których wywodzi się białaczka (T lub B)
<i>Zohren 2009</i> [204]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie określono statusu chromosomu <i>Philadelphia</i> , dodatkowo w badaniu uczestniczyli chorzy na białaczkę wywodzącą się zarówno z linii komórek B, jak i T

10.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 50.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 51.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 52.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ badanie z randomizacją = jakość wysoka ⊕ badanie obserwacyjne = jakość niska ⊕ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania ⊕ ważna niezgodność wyników (-1) ⊕ umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych

<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) ⊗ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) ⊗ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) ⊗ wykazanie zależności efektu od dawki (+1) ⊗ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 53.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

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

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

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

Tabela 54.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, podrozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊗ metodyki badań 	Tak, podrozdział 6.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 6.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 6.9, 6.11, 6.12, 6.14, 6.16
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdział 6.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdział 6.3.1, 6.4.1, załącznik 10.4
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdział 6.3.3, 6.4.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, załącznik 10.7
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdział 6.8.2, załącznik 10.7
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, załącznik 10.7
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały 6.9, 6.11, 6.12, 6.14, 6.16
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA.	Tak, podrozdział, 6.19

11. Spis tabel

Tabela 1. Szczegółowe objawy występujące u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną	28
Tabela 2. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL.....	29
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	36
Tabela 4. Terapie stosowane w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na oporną lub nawrotową ALL Ph(-).....	37
Tabela 5. Charakterystyka komparatorów	43
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	53
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	57
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	63
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy	69
Tabela 10. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	74
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	76
Tabela 12. Mediana czasu przeżycia całkowitego.....	84
Tabela 13. Współczynnik przeżycia całkowitego	85
Tabela 14. Odsetek chorych, u których czas przeżycia całkowitego wynosił co najmniej 24 miesiące	86
Tabela 15. Odsetek chorych, u których wystąpił zgon	86

Tabela 16. Najlepsza odpowiedź na leczenie.....	89
Tabela 17. Najlepsza odpowiedź na leczenie w predefiniowanych podgrupach	93
Tabela 18. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	95
Tabela 19. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź MRD	95
Tabela 20. Odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby.....	96
Tabela 21. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby.....	97
Tabela 22. Współczynnik czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby	98
Tabela 23. Odsetek chorych, u których czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby wynosił co najmniej 24 miesiące	99
Tabela 24. Czas do nawrotu hematologicznego (czas trwania odpowiedzi)	99
Tabela 25. Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT.....	100
Tabela 26. Śmiertelność w czasie 100 dni po przeprowadzeniu allo-HSCT	100
Tabela 27. Waga zmiennych towarzyszących po dopasowaniu metodą <i>propensity score</i> (chorzy z rozpoznaniem dokonany po 1 stycznia 2000 roku).....	103
Tabela 28. Współczynnik czasu przeżycia całkowitego w podziale na grupy oraz łącznie (wynik ważony dla wszystkich podgrup) (PAS)	104
Tabela 29. Mediana czasu przeżycia całkowitego w podziale na grupy oraz łącznie (wynik ważony dla wszystkich podgrup) (PAS)	106
Tabela 30. Remisja całkowita w podziale na grupy (CRsg) oraz łącznie (wynik ważony dla wszystkich podgrup) (PAS).....	108
Tabela 31. Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w podziale na grupy oraz łącznie (wynik ważony dla wszystkich podgrup) (PAS)	110

Tabela 32. Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT w czasie remisji całkowitej (CRsg) w podziale na grupy oraz łącznie (wynik ważony dla wszystkich podgrup) (PAS).....	112
Tabela 33. Podsumowanie wyników z <i>Badania MT103-211</i> oraz <i>Badania 20120310</i> ...	114
Tabela 34. Odpowiedź na leczenie w <i>Badaniu MT103-206</i>.....	116
Tabela 35. Częstość występowania zgonów	121
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (FAS)	122
Tabela 37 Częstość występowania działań niepożądanych (FAS) w czasie głównej części badania	123
Tabela 38. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (FAS).....	127
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (FAS) w czasie głównej części badania	128
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia blinatumomabem oraz chemioterapią	136
Tabela 41 Zbiorcze przedstawienie zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badanej populacji.....	137
Tabela 42. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Blinicyto®	145
Tabela 43. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych blinatumomabem	149
Tabela 44 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla blinatumomabu w populacji docelowej.....	176
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	177

Tabela 46. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	178
Tabela 47. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych.....	179
Tabela 48. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	188
Tabela 49. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	188
Tabela 50. Kryteria Cook.....	196
Tabela 51. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	196
Tabela 52. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	196
Tabela 53. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	197
Tabela 54. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	198

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja ostrych białaczek limfatycznych występujących u osób dorosłych.....	25
Rysunek 2. Klasyfikacja ALL u osób dorosłych wraz z oszacowaniem liczby osób rozpoznawanych rocznie w Polsce.....	27
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	55
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....	61
Rysunek 5. Przewidywane 5-letnie przeżycie na podstawie Badania <i>MT103-211</i>	115

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Bassan R., Gatta G., Tondini C. i in., *Adult acute lymphoblastic leukaemia*. Crit Rev Oncol Hematol 2004;50(3): 223-261
3. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Blinicyto®* (data dostępu 05.2016 r.)
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin Medac®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexal®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludarabine Teva®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristin-Richter®* (data dostępu 23.03.2016 r.)
12. Chiaretti S., Zini G., Bassan R., *Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1): e2014073
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
14. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
15. Doniesienie prasowe FDA, *FDA approves Blinicyto to treat a rare form of acute lymphoblastic leukemia* FDA, 3 grudnia 2014, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425549.htm> (data dostępu 5.04.2016)
16. Europejska Sieć Białaczkowa, *informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną*, 2006
17. Faderl S., O'Brien S., Pui C. i in., *Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies*. Cancer 2010;116(5): 1165-1176
18. Fielding A., Richards S., Chopra R. i in., *Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study*. Blood 2007;109(3): 944-950
19. Gokbuget N., Stanze D., Beck J. i in., *Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of*

-
- stem cell transplantation*. Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic. Blood 2012; 120(10): 2032-2041
20. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 21. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
 22. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S. i in., *Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia*. Cancer 2004;101(12): 2788-2801
 23. Kenderian S., Al-Kali S., Gangat N i in., *Monosomal karyotype in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia*. Blood Cancer 2013; J 3: e122
 24. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (data dostępu 16.04.2016)
 25. Krawczyk-Kulis M., Kyrz-Krzemien S., *Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*. Acta Haematologica Polonica 2010; 41(3): 395-402.
 26. Lazarus H., Advani A., *When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012: 382-388
 27. Maury S., Huguet F., Leguay T. i in., *Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica 2010; 95(2): 324-328.
 28. Moorman A., Harrison C., Buck G. i in., *Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial*. Blood 2007;109(8): 3189-3197
 29. National Cancer Institute, *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ)*. 2015 (February 22, 2015)
 30. O'Brien S., Thomas D., Ravandi F. i in., *Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy*. Cancer 2008;113(11): 3186-3191
 31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.
-

-
32. Oriol A., Vives S., Hernandez-Rivas J. i in., *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. *Haematologica* 2010; 95(4): 589-596
33. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu 01.04.2016)
34. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 01.04.2016)
35. Radich J., Sala O., *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Biology and Treatment. The Biology of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*. 2011; H. M. Lazarus and A. Advani, Humana Press: 388
36. 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
37. Saltman D., Barlev A., Seshagiri D. i in., *Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians*. *BMC Cancer* 2015;15: 771
38. Schuller Y., Hollak C., Biegstraaten M., *The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review*. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10: 92
39. Seferyńska I., Warzocha K., *A registry report from the Institute of Hematology and Transfusion Medicine on adult morbidity for acute leukemias between 2004–2010 in Poland made on behalf of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)*. *Hematologia* 2014;5(2): 162-172
40. Stowarzyszenie ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce (PALG), Giebel S., *Odpowiedź listowna dotycząca zasadności finansowania blinatumomabu ze środków publicznych skierowana do Amgen Sp. z o.o.*, 25.03.2016
41. Tavernier E., Boiron J., Huguet F. i in., *Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial*. *Leukemia* 2007;21(9): 1907-1914
-

-
42. Topp M., Gökbüget N., Stein A. i in., *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study*. *The Lancet Oncology* 2015;16(1): 57-66
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
44. Westbrook C., Hooberman A., Spino C. i in., *Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762)*. *Blood* 1992;80(12): 2983-2990

Wytyczne i rekomendacje

45. Bassan R, Hoelzer D. *Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia*, *J Clin Oncol.* 2011;29:532–43
46. ESMO Guidelines Committee, Hoelzer D., Bassan R., Dombret H., *Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 00: 1–14, 2016
47. European Working Group for Adult ALL, Gökbüget N., Dombret H., R. Bassan, i in. *Recommendations of the European Working Group for Adult ALL: 1-207*, 2011
48. Fielding AK. *The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia*, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008, 381–389
49. Haute Autorité de Santé, *BLINCYTO 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion*, 2016
50. National Comprehensive Cancer Network, *Acute Lymphoblastic Leukemia*. Version 1.2016
51. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Initial recommendation. Blinatumomab*, 2016
52. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Giebel, S. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne*, 2013
53. Saltman D., Barlev A., Seshagiri D. i in., *Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians*, *BMC Cancer* 2015; 15: 771
54. University Health Network, Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines, *Leukemia. Acute Lymphoblastic Leukemia*, 2015
-

Badania włączone do analizy – I etap:

55. Hummel H., Topp M. Chang E. i in., *Manuscript: Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL): a literature review of recent clinical trials*, 2015 (przegląd jeszcze nieopublikowany, dostarczony przez Zamawiającego)
56. Kobold S., Duedwell P., Schnurr M I in., *Immunotherapy in Tumors*. Dtsch Arztebl Int. 2015 Nov 27;112(48):809-15

Badania włączone do analizy – II etap:

57. Amgen 2014, *Clinical Study Report: Historical Comparator Study 20120310. An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*, Amgen: 1-381
58. Amgen 2016, Dane od Zamawiającego
59. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products. *Assessment report BLINCYTO International non-proprietary name: blinatumomab; Procedure No. EMEA/H/C/003731/0000; EMA/CHMP/469312/2015*, 2015
60. Topp M., Gökbüget A., Stein G. i in., *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study*. The Lancet Oncology 2015;16(1): 57-66
61. Topp M., Stein A., Gökbüget N., *Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)*, <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/135182/max.topp.blinatumomab.improved.overall.survival.in.patients.with.relapsed.or.html?f=m3> (data dostępu 30.05.2016)

Uzupełniająca analiza skuteczności i bezpieczeństwa

62. Amgen 2014a, Dane od Zamawiającego
63. Amgen 2013, *Clinical Study Report: Study MT103-206. An open-label, multicenter, exploratory phase II study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)*, Amgen Research (Munich) GmbH, 2013 1-10040
64. Topp M., Gokbuget G., Zugmaier P. i in., *Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol 32(36): 4134-4140

65. Amgen 2014b, *Integrated Summary of Safety 5.3.5.3. Volume 1&2*, Dane od Zamawiającego

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:

66. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Blinicyto®*

67. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 20.03.2016)

68. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information. Blinicyto (blinatumomab) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval*: 2014; 1-24

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:

69. Kaplan J., Grischenko M., Giles F., *Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia*, *Investigational New Drugs*. 33 (6) (pp 1271-1279), 2015

70. May M., Glode A., *Blinatumomab: A novel, bispecific, T-cell engaging antibody*, *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Jan 1;73(1):e6-e13

71. Ribera J., Ferrer A., Ribera J., Genescà E., *Profile of blinatumomab and its potential in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*, *Onco Targets Ther*. 2015 Jun 24;8:1567-74

72. Zhang T., Cao L., Xie J. i in., *Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis*, *Oncotarget*. 2015 Oct 20;6(32):33961-71

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:

73. Advani A., McDonough S., Coutre S., i in., *SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia*. *British Journal of Haematology*. 2014;165(4):504-9

74. Aguayo A., Cortes J., Thomas D. i in., *Combination therapy with methotrexate, vincristine, polyethylene-glycol conjugated-asparaginase, and prednisone in the treatment of patients with refractory or recurrent acute lymphoblastic leukemia*, *Cancer*. 1999;86(7):1203-9

75. Ahn J., Yang D., Jung S. i in., *Clinical efficacy of mitoxantrone and Ara-C with or without etoposide salvage chemotherapy in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: retrospective multicenter study of the Korean Adult ALL Working Party*. *Acta Haematologica*. 2015;133(1):91-7

-
76. Aldoss I., Pullarkat V., Patel R. i in., *An effective reinduction regimen for first relapse of adult acute lymphoblastic leukemia*, Medical oncology. 2013;30(4):744
 77. Alimoghaddam K., Ghaffari F., Jalali A. i in., *Outcome of FLAG and FLANG Regimens in the Treatment of Acute Leukemias Patients*, International Journal of Hematology Oncology and Stem Cell Research. 2012;6(3):1-6
 78. Alwan A., Matti B., Naji A., Jawad A., *The Efficacy of Fludarabine, High Dose Cytosine Arabinoside with Granulocyte Colony Stimulating Factor (FLAG) Protocol as Salvage Therapy for Refractory/Relapsed Acute Leukemias in Adult Iraqi Patients*, Indian Journal Of Hematology & Blood Transfusion: An Official Journal Of Indian Society Of Hematology And Blood Transfusion. 2014;30(4):231-5
 79. Arlin Z., Ahmed T., Mittelman A. i in., *A new regimen of amsacrine with high-dose cytarabine is safe and effective therapy for acute leukemia*, Journal of Clinical Oncology: Official Journal of The American Society of Clinical Oncology. 1987;5(3):371-5
 80. Atkinson K., Biggs J., Concannon A. i in., *The impact of leukemia status at the time of HLA-identical sibling marrow transplantation on subsequent complication rate and survival of adults with acute leukemia*, Australian and New Zealand Journal of Medicine. 1986;16(4):462-9
 81. Barnett M., Rohatiner A., Ganesan T. i in., *A phase II study of high-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute leukaemia in adults*, Cancer chemotherapy and pharmacology. 1987;19(2):169-71
 82. Bassan R., Di Bona E, Lerede T, Pogliani E, Rossi G, D'Emilio A, i in., *Age-adapted moderate-dose induction and flexible outpatient post remission therapy for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia & lymphoma. 1996;22(3-4):295-301
 83. Bassan R., Masciulli A., Intermesoli T. i in., *Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia*, Haematologica. 2015, 100 (6) (pp 786-793)
 84. Bezwoda W., Bernasconi C., Hutchinson R. i in., *Mitoxantrone for refractory and relapsed acute leukemia*. Cancer. 1990;66(3):418-22
 85. Blum W., Klisovic R., Becker H. i in., *Dose escalation of lenalidomide in relapsed or refractory acute leukemias*. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of The American Society of Clinical Oncology. 2010;28(33):4919-25
 86. Bostrom B., Woods W., Nesbit M. i in., *Successful reinduction of patients with acute lymphoblastic leukemia who relapse following bone marrow transplantation*. Journal of
-

-
- Clinical Oncology: Official Journal of The American Society of Clinical Oncology. 1987;5(3):376-81
87. Camera A., Annino L., Chiurazzi F. i in., *GIMEMA ALL – Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica. 2004;89(2):145-53
88. Carella A., Pungolino E., Piatti G. i in., *Idarubicin in combination with intermediate-dose cytarabine in the treatment of refractory or relapsed acute leukemias*. European Journal of Haematology. 1989;43(4):309-13
89. Chevallier P., Pigneux A., Robillard N. i in., *Rituximab for the treatment of adult relapsed/refractory CD20 positive B-ALL patients: a pilot series*. Leukemia research. 2012;36(3):311-5
90. Chevallier P., Robillard N., Charbonnier A. i in., *Trastuzumab for treatment of refractory/relapsed HER2-positive adult B-ALL: results of a phase 2 GRAALL study*. Blood. 2012;119(11):2474-7
91. Chim CS, Kwong YL, Chu YC, Chan CH, Chan YT, Liang R. Improved treatment outcome in adult acute lymphoblastic leukemia using the intensive German protocol, a preliminary report. Hematological oncology. 1997;15(1):19-26
92. Clavio M., Venturino C., Pierri I. i in., *Combination of liposomal daunorubicin (DaunoXome), fludarabine, and cytarabine (FLAD) in patients with poor-risk acute leukemia*. Annals of hematology. 2004;83(11):696-703
93. Colburn D., Thomas D., Giles F., *Phase II study of single agent paclitaxel in adult patients with relapsed acute lymphocytic leukemia*. Investigational new drugs. 2003;21(1):109-11
94. Cole P., Drachtman R., Smith A., i in., *Phase II trial of oral aminopterin for adults and children with refractory acute leukemia*. Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2005;11(22):8089-96
95. Cooper B., Donaher E., Lazarus H. i in., *A phase I and pharmacodynamic study of sequential topotecan and etoposide in patients with relapsed or refractory acute myelogenous and lymphoblastic leukemia*. Leukemia research. 2003;27(1):35-44
96. Cortes J., Estey E., Beran M. i in., *Cyclophosphamide, ara-C and topotecan (CAT) for patients with refractory or relapsed acute leukemia*, Leukemia & lymphoma. 2000;36(5-6):479-84
-

-
97. Cortes J., Kim D., Pinilla-Ibarz J. i in., *A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias*, The New England journal of medicine. 2013;369(19):1783-96
 98. Cross S., Lyseng-Williamson K., *Imatinib: in relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia*. Drugs. 2007;67(17):2645-54
 99. Dahlke J., Kroger N., Zabelina T. i in., *Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation. 2006;37(2):155-63
 100. Daver N., Thomas D., Ravandi F. i in., *Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica. 2015;100(5):653-61
 101. Davila M., Riviere I., Wang X. i in., *Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia*. Science translational medicine. 2014;6(224):224ra25
 102. De Astis E., Clavio M., Raiola A., i in., *Liposomal daunorubicin, fludarabine, and cytarabine (FLAD) as bridge therapy to stem cell transplant in relapsed and refractory acute leukemia*. Annals of hematology. 2014;93(12):2011-8
 103. Deane M., Koh M., Foroni L. i in., *FLAG-idarubicin and allogeneic stem cell transplantation for Ph(-)positive ALL beyond first remission*. Bone marrow transplantation. 1998;22(12):1137-43
 104. Debusscher L., Malarme M., Bron D., i in., *Phase I-II evaluation of carminomycin in adults with acute leukemia*. European journal of cancer & clinical oncology. 1985;21(1):31-4
 105. Delannoy A., Delabesse E., Lheritier V. i in., *Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study*. Leukemia. 2006;20(9):1526-32
 106. Di Bona E., Pogliani E., Rossi G. i in., *Transplant-finalized salvage of adult acute lymphoblastic leukemia: results of a mitoxantrone- and methotrexate-based regimen in 36 patients*. Leukemia & lymphoma. 2005;46(6):879-84
 107. Dudler C., Bargetzi M., Tichelli A. i in., *DV-ICE, intensive induction and early transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a phase II study*. European Journal of Haematology. 2009;83(6):512-8
-

-
108. Elonen E., Reino-Lahtinen², Almqvist A. i in., *Long-term survival in acute lymphoblastic leukaemia in adults: a prospective study of 51 patients. Finnish Leukaemia Group. European Journal of Haematology.* 1992;48(2):75-82
109. Faderl S., Balakrishnan K., Thomas D. i in., *Phase I and extension study of clofarabine plus cyclophosphamide in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2014;14(3):231-8
110. Federmann B., Bornhauser M., Meisner C. i in., *Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. Haematologica.* 2012;97(10):1523-31
111. Ferra C., Berlanga J., Gallardo D., i in., *Mitoxantrone, etoposide, carboplatinum and ara-C combination therapy (MECA) in refractory and relapsed acute leukemia, Leukemia & lymphoma.* 2000;39(5-6):583-90
112. Fielding A., Richards R., Chopra H. i in., *Medical Research Council of the United Kingdom Adult, G. Eastern Cooperative Oncology (2007). "Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study."* *Blood* 109(3): 944-950
113. Freund M., Diedrich H., Ganser A. i in., *Treatment of relapsed or refractory adult acute lymphocytic leukemia. Cancer.* 1992;69(3):709-16
114. Giebel S., Krawczyk-Kulis M., Adamczyk-Cioch M. i in., *Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Annals of hematology.* 2006;85(10):717-22
115. Giona F., Annino L., Testi A. i in., *Management of advanced acute lymphoblastic leukemia in children and adults: results of the ALL R-87 protocol. AIEOP and GIMEMA Cooperative Groups. Leukemia & lymphoma.* 1998;32(1-2):89-95
116. Giona F., Testi A., Amadori S. i in., *Idarubicin and high-dose cytarabine in the treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia. Annals of Oncology: Official Journal of The European Society for Medical Oncology / ESMO.* 1990;1(1):51-5
117. Giona F., Testi A., Annino L. i in., *Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: the GIMEMA/AIEOP experience. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica. British journal of haematology.* 1994;86(1):55-61
-

-
118. Gojo I., Sadowska M., Walker A. i in., *Clinical and laboratory studies of the novel cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (SCH 727965) in acute leukemias*. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2013;72(4):897-908
119. Gokbuget N., Stanze J. Beck H. i in., *German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic (2012b). "Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation."* Blood 120(10): 2032-2041
120. Gorin N., Isnard F., Garderet L. i in., *Administration of alemtuzumab and G-CSF to adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: results of a phase II study*. European Journal of Haematology. 2013;91(4):315-21
121. Greinix H., Reiter E., Keil F. i in., *Leukemia-free survival and mortality in patients with refractory or relapsed acute leukemia given marrow transplants from sibling and unrelated donors*. Bone marrow transplantation. 1998;21(7):673-8
122. Han A., Kim K., Jang J. i in., *Outcomes of a modified CALGB 19802 regimen in adult acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Korean Medical Science. 2008;23(2):278-83
123. Hiddemann W., Kreuzmann H., Straif K. i in., *High-dose cytosine arabinoside in combination with mitoxantrone for the treatment of refractory acute myeloid and lymphoblastic leukemia*. Seminars in Oncology. 1987;14(2 Suppl 1):73-7
124. Jackson D., Chauvenet A., Callahan R. i in., *Phase II trial of vincristine infusion in acute leukemia*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1985;14(1):26-9
125. Johnny A., Song K., Nantel S. i in., *Early stem cell transplantation for refractory acute leukemia after salvage therapy with high-dose etoposide and cyclophosphamide*. Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of The American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2006;12(4):480-9
126. Kadia T., Kantarjian H., Thomas D. i in., *Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOpAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. American Journal of Hematology. 2015;90(2):120-4
127. Kantarjian H., Gandhi V., Cortes J., i in., *Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia*. Blood. 2003;102(7):2379-86
128. Kantarjian H., Thomas D., Jorgensen J. i in., *Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia*. Cancer. 2013;119(15):2728-36
-

-
129. Kantarjian H., Estey E., O'Brien S. i in., *Intensive chemotherapy with mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside followed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with acute lymphocytic leukemia*. *Blood*. 1992;79(4):876-81
130. Karbasian-Esfahani M., Wiernik P., Novik Y. i in., *Idarubicin and standard-dose cytosine arabinoside in adults with recurrent and refractory acute lymphocytic leukemia*. *Cancer*. 2004;101(6):1414-9
131. Karp J., Lancet J., Kaufmann S., i in., *Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase 1 clinical-laboratory correlative trial*. *Blood*. 2001;97(11):3361-9
132. Karp J., Passaniti A., Gojo I. i in., *Phase I and pharmacokinetic study of flavopiridol followed by 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and mitoxantrone in relapsed and refractory adult acute leukemias*. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(23):8403-12
133. Karp J., Smith B., Resar L. i in., *Phase 1 and pharmacokinetic study of bolus-infusion flavopiridol followed by cytosine arabinoside and mitoxantrone for acute leukemias*. *Blood*. 2011;117(12):3302-10
134. Kataoka I., Kami M., Takahashi S. i in., *Clinical impact of graft-versus-host disease against leukemias not in remission at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from related donors*. The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Working Party. *Bone marrow transplantation*. 2004;34(8):711-9
135. Kern W., Schleyer E., Braess J. i in., *Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias*. *Annals of Hematology*. 2001;80(6):334-9
136. Keskin A., Tombuloglu M., Atamer M., Buyukkececi F., *Mitoxantrone and standard dose cytosine arabinoside therapy in refractory or relapsed acute leukemia*. *Acta Haematologica*. 1994;92(1):14-7
137. Kiehl M., Kraut L., Schwerdtfeger R. i in., *Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission*. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of The American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(14):2816-25
-

-
138. Kolb E., Steinherz P., *A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiotepa, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia.* *Leukemia.* 2003;17(10):1967-72
139. Koller C., Kantarjian H., Thomas D. i in., *The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia.* *Leukemia.* 1997;11(12):2039-44
140. Konopleva M., Thall P., Yi C. i in., *Phase I/II study of the hypoxia-activated prodrug PR104 in refractory/relapsed acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia.* *Haematologica.* 2015;100(7):927-34
141. Lee S., Kim D., Kim Y. i in., *Minimal residual disease-based role of imatinib as a first-line interim therapy prior to allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.* *Blood.* 2003;102(8):3068-70
142. Lee S., Kim Y., Min C. i in., *The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.* *Blood.* 2005;105(9):3449-57
143. Lee S., Lee W., Shin H. i in., *Escalated daunorubicin dosing as an induction treatment for Philadelphia-negative adult acute lymphoblastic leukemia.* *Annals of hematology.* 2013;92(8):1101-10
144. Lejeune C., Tubiana N., Gastaut J. i in., *High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in previously-treated acute leukemia patients.* *European Journal of Haematology.* 1990;44(4):240-3
145. Li X., Liu L., Zhang Y., i in., *Efficacy of cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor (CAG) regimen compared to FLAG regimen for adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia,* *Leukemia Research.* 39 (11) (pp 1201-1206), 2015
146. Liedtke M., Dunn T., Dinner S. i in., *Salvage therapy with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia.* *Leukemia research.* 2014;38(12):1441-5
147. Liso V., Specchia G., Capalbo S. i in., *Mitoxantrone and continuous infusion of cytosine arabinoside in refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia.* *Acta Haematologica.* 1992;87(1-2):54-7
148. Litzow M., Lee S., Bennett J., *A phase II trial of arsenic trioxide for relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia,* *Haematologica.* 2006;91(8):1105-8
-

-
149. Liu L., Jiao W., Zhang Y. i in., *Efficacy of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) compared to Hyper-CVAD regimen as salvage chemotherapy in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia*, *Leukemia Research*. 2015; 39 (3) (pp 323-328)
150. Mainwaring M., Rimsza L., Chen S. i in., *Treatment of refractory acute leukemia with timed sequential chemotherapy using topotecan followed by etoposide + mitoxantrone (T-EM) and correlation with topoisomerase II levels*. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43(5):989-99
151. Maraninchi D., Vey N., Viens P. i in., *A phase II study of interleukin-2 in 49 patients with relapsed or refractory acute leukemia*. *Leukemia & lymphoma*. 1998;31(3-4):343-9
152. Martino R., Bellido M., Brunet S. i in., *Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial*. *Haematologica*. 1999;84(6):505-10
153. Martino R., Bellido M., Brunet S. i in., *Allogeneic or autologous stem cell transplantation following salvage chemotherapy for adults with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Bone marrow transplantation*. 1998;21(10):1023-7
154. Martino R., Brunet S., Sureda A. i in., *Treatment of refractory and relapsed adult acute leukemia using a uniform chemotherapy protocol*. *Leukemia & lymphoma*. 1993;11(5-6):393-8
155. Milpied N., Gisselbrecht C., Harousseau J. i in., *Successful treatment of adult acute lymphoblastic leukemia after relapse with prednisone, intermediate-dose cytarabine, mitoxantrone, and etoposide (PAME) chemotherapy*. *Cancer*. 1990;66(4):627-31
156. Moore J., Olsen G., *Mitoxantrone in the treatment of relapsed and refractory acute leukemia*. *Seminars in oncology*. 1984;11(3 Suppl 1):41-6
157. Nodehi R., Gharib B., Sharifian R. i in., *A study of the complete response rate with a combination of high dose cytarabine and cladribine in refractory and relapsed acute leukemia*. *International Journal of Hematology Oncology and Stem Cell Research*. 2010:5-8
158. O'Brien S., Schiller G., Lister J. i in., *High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of The American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(6):676-83
-

-
159. Oriol A., Vives S., Hernandez-Rivas J. i in., *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. *Haematologica* 2010;95(4): 589-596
160. Ottmann O., Druker B., Sawyers C. i in., *A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias*. *Blood*. 2002;100(6):1965-71
161. Paciucci PA, Cuttner J, Holland JF. Mitoxantrone as a single agent and in combination chemotherapy in patients with refractory acute leukemia. *Seminars in Oncology*. 1984;11(3 Suppl 1):36-40
162. Pfeifer H., Wassmann B., Hofmann W. i in., *Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate*. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(13):4674-81
163. Poon L., Bassett R., Rondon G. i in., *Outcomes of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia*. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(5):666-70
164. Portugal R., Loureiro M., Garnica M. i in., *Feasibility and outcome of the Hyper-CVAD regimen in patients with adult acute lymphoblastic leukemia*. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015;15 (1): 52-57
165. Raanani P., Shpilberg O., Gillis S. , i in., *Salvage therapy of refractory and relapsed acute leukemia with high dose mitoxantrone and high dose cytarabine*. *Leuk Res*. 1999 Aug;23(8):695-700
166. Rabitsch W., Bohm A., Bojic M. i in., *Clofarabine/cyclophosphamide for debulking before stem cell transplantation*. *European Journal of Clinical Investigation*. 2014;44(8):775-83
167. Rosen P., Rankin C., Head D. i in., *A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia research*. 2000;24(3):183-7
168. Rudnick S., Cadman E., Capizzi R. i in., *High dose cytosine arabinoside (HDARAC) in refractory acute leukemia*. *Cancer*. 1979;44(4):1189-93
169. Sarris A., Hagemester F., Romaguera J. i in., *Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial*. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000;11(1):69-72
-

-
170. Scheuring U., Pfeifer H., Wassmann B. in., *Serial minimal residual disease (MRD) analysis as a predictor of response duration in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) during imatinib treatment.* *Leukemia.* 2003;17(9):1700-6
171. Schiller G., Lee M., Territo M., *Phase II study of etoposide, ifosfamide, and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia,* *American journal of hematology.* 1993;43(3):195-9
172. Schindler J., Gajavelli S., Ravandi F. i in., *A phase I study of a combination of anti-CD19 and anti-CD22 immunotoxins (Combotox) in adult patients with refractory B-lineage acute lymphoblastic leukaemia.* *British Journal of Haematology.* 2011;154(4):471-6
173. Specchia G., Pastore D., Carluccio P. i in., *FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia.* *Annals of hematology.* 2005;84(12):792-5
174. Suki S., Kantarjian H., Gandhi V. i in., *Fludarabine and cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia.* *Cancer.* 1993;72(7):2155-60
175. Sung W., Kim D., Sohn S. i in., *Phase II trial of amsacrine plus intermediate-dose Ara-C (IDAC) with or without etoposide as salvage therapy for refractory or relapsed acute leukemia.* *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2005;35(10):612-6
176. Tavernier E., Boiron J., Huguet F. i in., *Australasian, G. Lymphoma. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial.* *Leukemia.* 2007;21(9): 1907-1914
177. Tedeschi A., Montillo M., Strocchi E., i in., *High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pharmacokinetic and clinical study.* *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2007;59(6):771-9
178. Terebelo H., Anderson K., Wiernik P. i in., *Therapy of refractory adult acute lymphoblastic leukemia with vincristine and prednisone plus tandem methotrexate and L-asparaginase. Results of a Cancer and Leukemia Group B Study.* *American Journal of Clinical Oncology.* 1986;9(5):411-5
179. Terwey T., Massenkeil G., Tamm I. i in., *Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy.* *Bone marrow transplantation.* 2008;42(12):791-8
180. Thomas D., Faderl S., Cortes J. i in., *Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate.* *Blood.* 2004;103(12):4396-407
-

-
181. Thomas D., Kantarjian H., Smith T. i in., *Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy*. *Cancer*. 1999;86(7):1216-30
182. Thomas D., Kantarjian H., Stock W. i in., *Phase 1 multicenter study of vincristine sulfate liposomes injection and dexamethasone in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*. 2009;115(23):5490-8
183. Thomas D., Sarris A., Cortes J. i in., *Phase II study of sphingosomal vincristine in patients with recurrent or refractory adult acute lymphocytic leukemia*. *Cancer*. 2006;106(1):120-7
184. Tibes R., Keating M., Ferrajoli A. i in., *Activity of alemtuzumab in patients with CD52-positive acute leukemia*. *Cancer*. 2006;106(12):2645-51.
185. Tojo A., Usuki K., Urabe A. i in., *A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL*. *International Journal of Hematology*. 2009;89(5):679-88
186. Topp M., Gokbuget N., Zugmaier G. i in., *Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of The American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(36):4134-40
187. Topp M., Kufer P., Gokbuget N. i in., *Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival*. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of The American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2493-8
188. Uckun F., Messinger Y., Chen C. i in., *Treatment of therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia with an apoptosis-inducing CD19-directed tyrosine kinase inhibitor*. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 1999;5(12):3906-13
189. Usuki K., Tojo A., Maeda Y. i in., *Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study*. *International journal of hematology*. 2012;95(4):409-19
190. Vidarsson B., Abonour R., Williams E. i in., *Fludarabine and cytarabine as a sequential infusion regimen for treatment of adults with recurrent, refractory or poor prognosis acute leukemia*. *Leukemia & lymphoma*. 2001;41(3-4):321-31
-

-
191. Vogler W., *High-dose carboplatin in the treatment of hematologic malignancies*. *Oncology*. 1993;50 Suppl 2:42-6
192. Wassmann B., Pfeifer H., Scheuring U. i in., *Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL)*. *Leukemia*. 2002;16(12):2358-65
193. Wassmann B., Pfeifer H., Scheuring U. i in., *Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib*. *Blood*. 2004;103(4):1495-8
194. Wassmann B., Scheuring U., Pfeifer H. i in., *Efficacy and safety of imatinib mesylate (Glivec) in combination with interferon-alpha (IFN-alpha) in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL)*. *Leukemia*. 2003;17(10):1919-24
195. Weiss M., Aliff T., Tallman M., i in., *A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*. 2002;95(3):581-7
196. Weiss M., Drullinsky P., Maslak P. i in., *A phase I trial of a single high dose of idarubicin combined with high-dose cytarabine as induction therapy in relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia*. 1998;12(6):865-8
197. Wetzler M., Thomas D., Wang E., i in., *Phase I/II trial of nanomolecular liposomal annamycin in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2013;13(4):430-4
198. Whelan J., Davis C., Rohatiner A. i in., *Etoposide in combination with intermediate dose cytosine arabinoside (ID ARA C) given with the intention of further myeloablative therapy for the treatment of refractory or recurrent hematological malignancy*. *Hematological oncology*. 1992;10(2):87-94
199. Willemze R., Zwaan F., Colpin G., Keuning J., *High dose cytosine arabinoside in the management of refractory acute leukaemia*. *Scandinavian journal of haematology*. 1982;29(2):141-6
200. Xue S., Cui H., Zou J. i in., *Low-dose cytarabine and aclarubicin combined with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of relapsed or primary refractory acute lymphocytic leukemia: a retrospective study of 25 Chinese patients*. *Hematological Oncology*. 2013;31(4):206-12
-

-
201. Yap B., McCredie K., Benjamin R. i in., *Refractory acute leukaemia in adults treated with sequential colaspase and high-dose methotrexate*. British Medical Journal. 1978;2(6140):791-3
202. 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):389-93
203. Zeidan A., Ricklis R., Carraway H. i in., *Phase 1 dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating dose of fractionated cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory acute leukaemias*. British Journal of Haematology. 2012;158(2):198-207
204. Zohren F., Czibere A., Bruns I. i in., *Fludarabine, amsacrine, high-dose cytarabine and 12 Gy total body irradiation followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is effective in patients with relapsed or high-risk acute lymphoblastic leukemia*. Bone marrow transplantation. 2009;44(12):785-92
-