



Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, lipiec 2018 [aktualizacja maj 2019]

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>[REDAKTOWANE]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>EUSA Pharma (UK) Limited Breakspear Park, Breakspear Way Hemel Hempstead HP2 4TZ Wielka Brytania</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU	9
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	10
STRESZCZENIE	12
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	30
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	30
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	30
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	31
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	32
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	33
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	34
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	35
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	36
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	39
2.9. SYNTEZA DANYCH	40
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	41
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	44
4.1. WSTĘP	44
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	45
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z/LUB BEZ IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO	48
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA U PACJENTÓW PO TERAPII INDUKCYJNEJ.....	49
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA.....	55
5.1.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE RAPORTU DOSTARCZONEGO PRZEZ ZAMAWIAJĄCEGO	56
5.1.1.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE PUBLIKACJI PEŁNOTEKSTOWEJ	66
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA.....	75
5.1.2.1. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE RAPORTU DOSTARCZONEGO PRZEZ ZAMAWIAJĄCEGO	75
5.1.2.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE PUBLIKACJI PEŁNOTEKSTOWEJ	94

5.2.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO	105
5.2.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO	110
5.2.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO	117
6.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 WZGLĘDEM HISTORYCZNYCH GRUP KONTROLNYCH (BRAK IMMUNOTERAPII)	133
7.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	145
7.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	145
7.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	146
8.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	148
8.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	148
8.2.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	155
9.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	156
10.	DYSKUSJA	158
11.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	170
12.	WNIOSKI KOŃCOWE	174
13.	BIBLIOGRAFIA	178
14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	186
15.	ANEKS	194
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	194
15.1.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	195
15.1.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH I PIERWOTNYCH W INNYCH BAZACH NAUKOWYCH	198
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	202
15.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	204
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH	205
15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	227
15.6.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 WZGLĘDEM HISTORYCZNEJ GRUPY KONTROLNEJ (BRAK IMMUNOTERAPII) – DODATKOWE DANE	244
15.7.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	270
15.8.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	272
15.9.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE	273
15.10.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	275
15.11.	OCENA PRZEGLĄDU STSTEMATYCZNEGO W SKALI AMSTAR 2	276
15.12.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADAANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	278
15.13.	TABELE POMOCNICZE	279
15.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA	

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU ..	285
15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU ..	288

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ADCC	ang. <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i> ; Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AOTMIIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
APN311-202	Akronim badania eksperymentalnego, otwartego, jednoramiennego, wielośrodkowego przeprowadzonego w populacji pacjentów z pierwotnie opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym
APN311-302	Akronim wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka
BuMel	Terapia busulfanem i melfalanem
CDC	ang. <i>Complement-dependent cytotoxicity</i> ; Cytotoksyczność zależna od dopełniacza
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CEM	Terapia karboplatiną z etopozydem i melfalanem
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CNS	ang. <i>Central nervous system</i> ; Ośrodkowy układ nerwowy
COJEC	Chemioterapia cyklofosfamidem, winkrystyną, cisplatiną, etopozydem, karboplatiną
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CRF	ang. <i>Case report form</i> ; Dokumentacja sporządzona w trakcie trwania badania w postaci formularza raportowania przypadku
CRS	ang. <i>Cytokine release syndrome</i> ; Zespół uwalniania cytokin
CSR	ang. <i>Clinical study report</i> ; Raport z badania klinicznego
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EFS	ang. <i>Event free survival</i> ; Przeżycie wolne od zdarzeń
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FAS	ang. <i>Full analysis set</i> ; Populacja objęta pełną analizą
FAS	ang. <i>Full analysis set</i> ; Analiza wyników w populacji pacjentów objętych pełną analizą
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
G-CSF	ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> ; Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GM-CSF	ang. <i>Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor</i> ; Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i monocytów
GFR	ang. <i>Glomerular filtration rate</i> ; Wskaźnik przesączania kłębuszkowego
HACA	ang. <i>Human anti-chimeric antibody</i> ; Neutralizujące ludzkie przeciwciała anty-chimeryczne
HAMA	ang. <i>Human anti-mouse antibody</i> ; Neutralizujące ludzkie przeciwciała anty-mysie
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IL-2	Interleukina-2
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
INSS	ang. <i>International Neuroblastoma Staging System</i> ; Międzynarodowe kryteria oceny stopnia zaawansowania nerwiaka zarodkowego współczulnego
LTI	ang. <i>Long term infusion</i> ; Długotrwała (ciągła) infuzja
MAIC	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MIBG	ang. <i>Metaiodobenzylguanidine</i> ; 3-Jodobenzylguanidyna, jako radiofarmaceutyk znakowany jodem-123 albo jodem-131 stosowana jest w diagnostyce różnych typów guzów neuroendokrynnych i nerwiaków zarodkowych
mc.	Masa ciała
MR	ang. <i>Mixed response</i> ; Mieszana odpowiedź na leczenie
MRD	ang. <i>Minimal residual disease</i> ; Minimalna choroba resztkowa
MRI	Rezonans magnetyczny
MYCN	ang. <i>N-myc proto-oncogene</i> ; Protoonkogen N-myc
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NK	ang. <i>Natural killer</i> ; Komórki naturalni zabójcy
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NR	ang. <i>No response</i> ; Brak odpowiedzi na leczenie
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Iloraz szans obliczany metodą Peto
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Ogólne przeżycie (przeżycie całkowite)
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PD	ang. <i>Progressive disease</i> ; Progresja choroby
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PPS	ang. <i>Per protocol set</i> ; Populacja zgodna z protokołem badania
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAF	ang. <i>Safety set</i> ; Populacja bezpieczeństwa
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
STEAE	ang. <i>Serious treatment-emergent adverse events</i> ; Ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia
STI	ang. <i>Short term infusion</i> ; Krótka infuzja
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
terapia N7	Wysokie dawki cyklofosfamid i doksorubicyny / winkrystyną i dużymi dawkami cisplatyny/etopozydu
TTP	ang. <i>Time to progression</i> ; Czas do wystąpienia progresji choroby
TVD	Terapia topotekanem, winkrystyną, doksorubicyną
ULN	ang. <i>Upper limit of normal</i> ; Górna granica normy
VGPR	ang. <i>Very good partial response</i> ; Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie
VP/Carbo	Terapia etopozydem z karboplatyną

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [100]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Od 2010 roku terapia z wykorzystaniem przeciwciał anti-GD2 stanowi standard leczenia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w ramach terapii podtrzymującej. Dinutuksymab beta (ch14.18/CHO) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który w przeciwieństwie do innych tego typu przeciwciał (dinutuksymabu; ch14.18, produkowanego na linii mysich komórek szpiczaka) jest wytwarzany w hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).
- II. W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono randomizowane badanie kliniczne o akronimie APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOOPEN), w którym **początkowo**, w fazie **podtrzymującej** 301, porównywano zastosowanie dinutuksymabu beta (ch14.18/CHO) wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji **pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka**. Po opublikowaniu wyników badania Yu i wsp. 2010, wskazujących na istotny, korzystny wpływ na przeżycie pacjentów z neuroblastomą terapii dinutuksymabem (ch14.18) stosowanym z interleukiną-2 (IL-2), GM-CSF (czynnikiem stymulującym rozrost kolonii granulocytów i monocytów) oraz kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do terapii samym kwasem 13-cis-retinowym, uznano za nieetyczne pozbawienie chorych immunoterapii, w związku z czym **przearanżowano protokół badania HR-NBL-1/SIOOPEN i w fazie podtrzymującej 302** oceniano efekty dodania IL-2 do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym. Z kolei w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego zastosowanie dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) względem braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: względem stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym); odnaleziono natomiast otwarte badania jednoramienne.
- III. Stosowanie dinutuksymabu beta z /lub bez IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym jest skuteczne w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Terapia pozwala na uzyskanie **3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS; ang. event free survival)** [zaktualizowane dane: 60%] w grupie pacjentów przyjmujących dinutuksymab beta z IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym i [redacted] [zaktualizowane dane: 56%] w grupie pacjentów nie stosujących równocześnie IL-2. Nie stwierdzono istotnego wpływu podawania dodatkowo IL-2 na 3-letnie EFS i 5-letnie OS; 3-letnie ogólne przeżycie (OS; ang. overall survival) [redacted] [zaktualizowane dane: 70%] u pacjentów stosujących równocześnie IL-2 z dinutuksymabem beta, wraz z kwasem 13-cis-retinowym [redacted] [zaktualizowane dane: 69%] w grupie pacjentów nie przyjmujących IL-2, natomiast 5-letnie OS [zaktualizowane dane] odpowiednio 62% i 63%. Nie stwierdzono również wpływu wieku, amplifikacji MYCN oraz stopnia zaawansowania choroby na obserwowane wartości EFS i OS. Toksyczność terapii obserwowano częściej u pacjentów stosujących równocześnie IL-2, niż u pacjentów jej nie otrzymujących (w szczególności w przypadku zespołu przesiąkania włósniczek) [1]–[11].
- IV. Stosowanie dinutuksymabu beta z IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym jest również skuteczne w terapii pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Wyniki wstępnej analizy wykazały, że [redacted] [redacted] [redacted] Wykazano, że stosowanie długotrwałych (ciągłych) infuzji dinutuksymabu beta pozwala na ograniczenie bólu, a konieczność podawania morfiny zmniejsza się wraz z kolejnymi cyklami terapii [12]–[18].
- V. Wyniki analiz porównawczych względem historycznych grup kontrolnych wskazały, że infuzje dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2 pozwalają na osiągnięcie istotnie dłuższego ogólnego przeżycia u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka jak i u pacjentów z nawrotowym/opornym nerwiakiem

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



zarodkowym, w porównaniu do pacjentów, którzy nie otrzymali immunoterapii [52], [53], [54], [55]. Również porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC; ang. *matching-adjusted indirect comparison*) wykazało istotnie statystycznie dłuższe OS jak również EFS dla okresów obserwacji wynoszących odpowiednio ≥ 48 miesięcy i ≥ 24 miesiące, u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, stosujących dinutuksymab beta z lub bez IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym, w porównaniu do grupy kontrolnej Yu i wsp. 2010 (braku immunoterapii, czyli podawania samego kwasu 13-cis-retinowego) [57]-[58].

- VI. **Podsumowując, wyniki przeprowadzonych porównań wskazują, że terapia dinutuksymabem beta z/lub bez IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym pozwala na znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów w porównaniu do pacjentów nie stosujących immunoterapii, a u części chorych potencjalnie umożliwia wyleczenie. Mimo zastosowania porównania z historyczną grupą kontrolną, etyczny aspekt randomizacji, włączenie do analizy badania z podobną formą immunoterapii dinutuksymabem, jak również zastosowane techniki analityczne pozwalają wnioskować o istotnym zwiększeniu szans przeżycia w wyniku stosowania terapii dinutuksymabem beta. Podawanie leku w formie długotrwałych infuzji pozwala na ograniczenie bólu chorych i jest stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów; równoczesne podawanie IL-2 może zwiększać toksyczność terapii. Lek wykazuje skuteczność zarówno w terapii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka jak i z nerwiakiem zarodkowym opornym lub nawrotowym. Dinutuksymab beta stanowi przełomową terapię w analizowanym wskazaniu i odpowiada na niezaspokojone potrzeby chorych, dla których nie jest dostępna żadna inna alternatywna forma terapii.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [97], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [97] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [100],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz o badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy badania przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Referencja	Porównanie#	Rodzaj porównania	Populacja
Randomizowane badania kliniczne			
APN311-301/302 (HR-NBL-1 / SIOPEX) [1]–[11] (część APN311-302 badania APN311-301/302 (HR-NBL-1) jest określana poniżej w skrócie jako „badanie APN311-302”)	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy vs. dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (pierwotna randomizacja: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy vs. kwas 13-cis-retinowy przerwana ze względów etycznych)	bezpośrednie	Pacjenci w wieku do 21 roku życia z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka
Badania eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne			
APN311-201 [19]–[22]	dinutuksymab beta + IL-2	-	Pacjenci (1-21 lat) z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Porównanie#	Rodzaj porównania	Populacja
APN311-202 [12]–[18]	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	-	Pacjenci w wieku 1-21 lat z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (opornym na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka
APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23]	dinutuksymab beta	-	Pacjenci pediatryczni (2-9 lat) z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z Japonii
APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37]	dinutuksymab beta	-	Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym w wieku >12 miesięcy (większość pacjentów z nerwiakiem zarodkowym w stadium 4, czyli wysokiego ryzyka)
Porównania względem historycznych grup kontrolnych			
APN311-302 vs historyczna grupa kontrolna R1 [54] APN311-302 vs grupa kontrolna z badania Yu [57]–[58]	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii		Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka
APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna z badania Garaventa [53] APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna R1 [52] APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [55] APN311-202 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [56]			Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym
Inne analizy porównawcze względem grup kontrolnych o niższej wiarygodności			
Holmes i wsp. 2018 [48]/Ladenstein i wsp. 2018 [49]; Ladenstein i wsp. 2018 [50]–[51]	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii		Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Badania o niższej wiarygodności			
Lode i wsp. 2015 [39]–[40]*	badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną [prawdopodobnie referujące do badania APN311-202]	dinutuksymab beta + IL-2 vs dinutuksymab beta	Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (brak informacji o wieku pacjentów)
Lang i wsp. 2011 [38]*	prospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej [prawdopodobnie referujące do badania APN311-202]	dinutuksymab beta + IL-2	Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, po transplantacji komórek macierzystych otrzymujący dinutuksymab beta w skojarzeniu z IL-2
APN311-303 [24]–[33]	badanie retrospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, opornym na leczenie/nawrotowym.
Bauters i wsp. 2013 [41]	opisy przypadku/serii przypadków	dinutuksymab beta	Pacjent pediatryczny z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka
Levy i wsp. 2015 [42]		dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	Pacjent w wieku 1,5 roku z nerwiakiem zarodkowym współczulnym 3 stopnia z amplifikacją genu n-Myc (wysokiego ryzyka).
Lode i wsp. 2013 [43]		dinutuksymab beta + IL-2	Pacjenci z nawrotowym/ opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym otrzymujący dinutuksymab beta w ramach leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use”).
Ladenstein i wsp. 2015 [44]; Lode i wsp. 2015 [45]–[47]	Analizy porównawcze wyników z kilku badań	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym
Przeglądy systematyczne			
Greenwood i Foster 2018 [59]	dinutuksymab beta, dinutuksymab, inne przeciwciała anti-GD2		Pacjenci pediatryczni z nerwiakiem zarodkowym współczulnym
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			

Referencja	Porównanie#	Rodzaj porównania	Populacja
ChPL Qarziba [®] [60]; streszczenie i raport EPAR dla ogółu społeczeństwa [61]	Dinutuksymab beta		Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym
Badania niepublikowane			
www.clinicaltrials.gov ; clinicaltrialsregister.eu [62]–[63]	Dinutuksymab beta		Pacjenci z pierwotnie opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym

#zapis „+ kwas 13-cis retinowy” oznacza, że kwas 13-cis-retinowy był stosowany w ramach standardowej opieki w badaniu. *publikacje o niższej wiarygodności, opisane jedynie na podstawie abstraktów, które potencjalnie mogą być związane z głównym badaniem (APN311-202), ale z uwagi na niewystarczający opis metodologii, brak danych na temat akronimu badania oraz różne liczby zrekrutowanych pacjentów, zostały przedstawione jako osobne badania.

Wyniki:

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN) [1]–[11]. Badanie to pierwotnie posiadało akronim APN311-301 (oryginalna randomizacja R2), a jego celem było porównanie efektywności klinicznej kwasu 13-cis-retinowego względem dinutuksymabu beta stosowanego wraz z kwasem 13-cis-retinowym. Po opublikowaniu wyników badania Yu i wsp. w 2010 roku [124], wskazujących na istotny, korzystny wpływ terapii dinutuksymabem, stosowanym z IL-2, GM-CSF wraz z kwasem 13-cis-retinowym, na przeżycie pacjentów z neuroblastomą, uznano za nieetyczne pozbawienie chorych immunoterapii, przyjmując jednocześnie że immunoterapia anty-GD2 wraz z kwasem 13-cis-retinowym jest bardziej skuteczna od samego kwasu 13-cis-retinowego, w związku z czym dokonano modyfikacji protokołu badania APN311-301 i w etapie APN311-302 (zmodyfikowana randomizacja R2) przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego wraz z kwasem 13-cis-retinowym względem dinutuksymabu beta z IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym [1]–[11].

W populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym nie odnaleziono żadnego badania klinicznego, bezpośrednio porównującego zastosowanie dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) względem braku immunoterapii stosowanej obok standardowej opieki (wraz z kwasem 13-cis-retinowym). Zidentyfikowano natomiast jedno wielośrodkowe, prospektywne badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, przeprowadzone w populacji pacjentów z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (opornym na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, w którym oceniano efektywność kliniczną dinutuksymabu beta podawanego w formie długotrwałych infuzji, z IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym (badanie APN311-202) [12]–[18]. Dodatkowo zidentyfikowano trzy badania eksperymentalne jednoramienne - badanie APN311-201 [19]–[22] przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych, badanie Takahashi i wsp. 2016 (APN311-102) [23] przeprowadzone w populacji pacjentów z Japonii z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym oraz badanie APN311-101 [34]–[37] przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną neuroblastomą w stadium 4. Badania te jednak omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ oceniano w nich efektywność kliniczną odpowiednio: dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 [19]–[22] oraz dinutuksymabu beta w monoterapii [19], [34]–[37], a zgodnie z proponowanym programem lekowym [108] dinutuksymab beta ma być stosowany wraz z kwasem 13-cis-retinowym.

Ze względu na to, że badania zidentyfikowane dla dinutuksymabu beta różniły się między sobą jakością metodologiczną, analizowanymi populacjami pacjentów a dodatkowo większość z nich była jednoramienna, przeprowadzenie metaanalizy wyników zidentyfikowanych badań było niemożliwe.

Efektywność kliniczna produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOOPEN) [1]–[11]. Badanie składało się z trzech faz: indukcyjnej, konsolidacyjnej (MAT) oraz podtrzymującej. Przed każdą z faz badania przeprowadzano randomizację. Pierwotnym celem badania w fazie podtrzymującej 301 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym względem samego kwasu 13-cis-retinowego (pierwotna randomizacja R2), jednakże ze względów etycznych protokołów badania zmodyfikowano w wyniku czego pacjenci zostali poddani w fazie 302 zmodyfikowanej randomizacji R2 do grupy otrzymującej dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym bądź do grupy otrzymującej dinutuksymab beta z IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym. Fazę APN311-302 badania HR-NBL-1/SIOOPEN [1]–[11] opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych [1]–[7], danych z rejestru badań klinicznych [10]–[11], z raportu wraz z Addendum dostarczonego przez Zamawiającego [8] oraz zidentyfikowanej w czasie aktualizacji analizy klinicznej publikacji pełnotekstowej [9]. Do fazy podtrzymującej, w czasie której pacjenci otrzymywali immunoterapię, włączono 406 pacjentów (w okresie od listopada 2009 do sierpnia 2013). Zbieranie danych uwzględnionych w raporcie dostarczonym przez Zamawiającego zakończono 5 września 2016 roku [8] (Addendum), natomiast w publikacji pełnotekstowej [9] przedstawiono najnowsze wyniki zbierane do 31 lipca 2017 roku, które opisano w osobnym podrozdziale.

W ramach fazy podtrzymującej pacjentów zrandomizowano do dwóch grup:

- grupy kontrolnej: pacjenci otrzymali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl przez 5 kolejnych dni (20 mg/m²/dzień) jako 8-godzinne infuzje oraz 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis-retinowego doustnie w dawce 160 mg/m²/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl podawania dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis-retinowego), N=200;
- grupy badanej: pacjenci otrzymywali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl przez 5 kolejnych dni (20 mg/m²/dzień) jako 8-godzinne infuzje + 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis-retinowego doustnie w dawce 160 mg/m²/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis-retinowego) + IL-2 podskórną w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień przez 5 kolejnych dni (w tygodniach 3., 7., 11., 15. i 19). IL-2 podawano podskórną, w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień w tygodniach: 4., 8., 12., 16. i 20, przez 5 kolejnych dni, 2 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta; IL-2 podawano z paracetamolem), N=206.

Okres leczenia w badaniu wynosił 5 dni (8-godzinna infuzja każdego dnia), co 4 tygodnie przez 5 cykli immunoterapii.

Zastosowana w badaniu dawka dinutuksymabu beta była zgodna z dawkowaniem przedstawionym w proponowanym programie lekowym [108] oraz charakterystyce produktu leczniczego [60]. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z proponowanym programem lekowym [108] preferowane jest podawanie dinutuksymabu beta w postaci długotrwałych infuzji przez 10 kolejnych dni, w celu minimalizacji działań niepożądanych.

Skuteczność kliniczna – na podstawie raportu dostarczonego przez Zamawiającego (dane zbierane do 5 września 2016 roku)

W dostarczonym przez Zamawiającego raporcie wraz z Addendum, z fazy APN311-302 badania APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOOPEN) [8] przedstawiono informację, że dane do analizy pozyskiwano retrospektywnie z dokumentacji sporządzanej w trakcie trwania badania w postaci formularza raportowania przypadku (ang. *case report form*; CRF). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla:

- populacji FAS (ang. *Full analysis set*) liczącej 370 pacjentów (grupa kontrolna: 180 pacjentów; grupa badana: 190 pacjentów) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali leczenie; pacjenci, którzy zostali zrandomizowani, ale nie byli leczeni lub dla których nie było danych dotyczących terapii byli wykluczani z analizy;
- populacji PPS (ang. *per protocol set*) liczącej 339 pacjentów (grupa kontrolna: 167 pacjentów; grupa badana: 172 pacjentów) definiowanej jako część populacji FAS, z której wykluczono pacjentów, dla których brak wyjściowej oceny choroby, pacjentów z progresją choroby na początku badania, pacjentów, którzy nie otrzymali lub brakowało danych o przyjmowaniu terapii mieloablacyjnej, pacjentów którzy nie otrzymali dinutuksymabu beta, pacjentów niespełniających kryteriów włączenia.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 40 miesięcy w grupie nie stosującej IL-2 i 42 miesiące w grupie leczonej z zastosowaniem IL-2 [8] (Addendum). Z tego względu, że wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące głównie z pełnotekstowego raportu z badania (wraz z Addendum) dostarczonego przez Zamawiającego [8].

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskane w ramach fazy APN311-302 badania APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), określanej dalej jako "badanie APN311-302" [8].

[Redacted Table Content]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i całkowity czas przeżycia (OS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

Nawrót/progresja choroby

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna – na podstawie publikacji pełnotekstowej [9] (dane zbierane do 31 lipca 2017 roku)

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich zrandomizowanych do fazy immunoterapii pacjentów (N=406; 200 chorych w grupie kontrolnej, 206 chorych w grupie badanej). Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,7 roku [IQR; rozstęp międzykwartyłowy: 3,9; 5,3] [9].

Tabela 3. Główne zaktualizowane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskane w ramach badania APN311-302 [9].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna) N=200	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 (gr. badana) N=206	Wartość p
3-letnie EFS# % [95% CI]	56 [49; 63]	60 [53; 66]	0,76**#
5-letnie EFS#, % [95% CI]	53 [45; 60]	57 [49; 63]	-
3-letnie OS# % [95% CI]	69 [62; 75]	70 [63; 75]	-
5-letnie OS# % [95% CI]	63 [55; 69]	62 [55; 69]	0,968**

Zapis „+ kwas 13-cis-retinowy” oznacza, kwas 13-cis-retinowy był podawany w ramach standardowej opieki, w czasie fazy podtrzymującej leczenia;**wartości podane w publikacji referencyjnej; # przeżycie wolne od zdarzeń/przeżycia całkowite oszacowane metodą Kaplana-Meiera; porównanie pomiędzy grupami przy zastosowaniu testu Log-rank, adjustowane względem wcześniejszej wysokodawkowej chemioterapii i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i całkowity czas przeżycia (OS)

3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 60% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 56% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym (populacja ITT), natomiast 5-letnie EFS oszacowano na odpowiednio 57% w grupie badanej i 53% w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami w zakresie 3-letniego EFS nie była istotna statystycznie (p=0,76).

3-letnie przeżycie całkowite wynosiło 70% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 69% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym (populacja ITT), natomiast 5-letnie OS oszacowano na odpowiednio 62% w grupie badanej i 63% w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami w zakresie 5-letniego OS nie była istotna statystycznie (p=0,968).

Skumulowane ryzyko nawrotu lub progresji

Skumulowane ryzyko nawrotu lub progresji choroby po 3 latach w grupie kontrolnej wynosiło 43% [95% CI: 36; 50], natomiast w grupie badanej 40% [95% CI: 33; 46], a różnica nie była istotna statystycznie (p=0,87) [9].

Odpowiedź na leczenie

Ogólnie 29 (44%) z 66 pacjentów z mierzalną chorobą, leczonych dinutuksymabem wraz z kwasem 13-cis-retinowym uzyskało odpowiedź na immunoterapię a 21 (32%) całkowitą odpowiedź. W tej grupie, 16 (38%) z 42 chorych z bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie przed rozpoczęciem immunoterapii i 13 (54%) z 24 z częściową odpowiedzią przed immunoterapią uzyskało odpowiedź na leczenie immunoterapią w grupie kontrolnej (dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy). W grupie badanej, 36 (53%) z 68 pacjentów z mierzalną chorobą przed immunoterapią uzyskało odpowiedź na leczenie dinutuksymabem wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, a 31 (46%) uzyskało całkowitą odpowiedź. W tej grupie, 20 (47%) z 43 pacjentów z bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie przed immunoterapią i 16 (64%) z 25 chorych z częściową odpowiedzią przed immunoterapią (pozytywny wynik badania kośćca z zastosowaniem metajodobenzylguanidyny) uzyskało odpowiedź na leczenie dinutuksymabem wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 [9].

Profil bezpieczeństwa – na podstawie raportu dostarczonego przez Zamawiającego (zbierane do 5 września 2016 roku)

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskanych w ramach badania APN311-302 na podstawie raportu dostarczonego przez Zamawiającego [8]. Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji bezpieczeństwa (ang. *safety set*; SAF) liczącej 366 pacjentów (grupa kontrolna: 183 pacjentów; grupa badana: 183 pacjentów), definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dinutuksymabu beta.

[Redacted 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Profil bezpieczeństwa – na podstawie publikacji pełnotekstowej [9] (dane zbierane do 31 lipca 2017 roku)

Zaktualizowaną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali immunoterapię. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,7 roku [IQR; rozstęp międzykwartyłowy: 3,9; 5,3] [9].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 5. Główne, zaktualizowane wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskane w ramach badania APN311-302 [9].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy n/N (%) (gr. kontrolna)	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 n(%) / N (gr. badana)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Pacjenci, którzy ukończyli immunoterapię	160/200 (80)*	117/206 (57)*	RB=0,71 [0,62; 0,81]	<0,05	NNH=5 [4; 7]
Pacjenci, którzy przerwali immunoterapię [ang. <i>interrupted immunotherapy</i>]	3/183 (2)	13/188 (7)	RR=4,22 [1,32; 13,65]	<0,05	NNH=19 [10; 78]
Pacjenci którzy zaprzestali immunoterapii [ang. <i>stopped immunotherapy</i>]	20/183 (11)	58/188 (31)	RR=2,82 [1,79; 4,50]	<0,05	NNH=6 [4; 9]
Przerwanie immunoterapii z powodu progresji choroby	11/183 (6)	21/188 (11)	RR=1,86 [0,94; 3,70]	>0,05	-
Przerwanie immunoterapii z powodu toksyczności	9/183 (5)	31/188 (16)	RR=3,35 [1,68; 6,78]	<0,05	NNH=9 [6; 19]
Zgony niezwiązane z nawrotem choroby	2/200 (1)	2/206 (1)	RR=0,97 [0,17; 5,46]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

Łącznie 4 pacjentów zmarło w wyniku toksyczności terapii (po 2 w grupie badanej i kontrolnej). W grupie badanej, stosującej dodatkowo IL-2, raportowano częściej niż w grupie kontrolnej, niestosującej IL-2: toksyczność hematologiczną; ogólną toksyczność terapii, neurotoksyczność o 3-4 stopniu nasilenia [9].

Ból o nasileniu 3-4 stopnia częściej obserwowany był podczas 1. cyklu immunoterapii (15% w grupie kontrolnej i 23% w grupie badanej), natomiast wraz z kolejnymi cyklami leczenia ryzyko wystąpienia bólu malało i w 5. cyklu wynosiło 0% w grupie kontrolnej i 1% w grupie badanej. Również ryzyko wystąpienia innych zdarzeń/działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia, w tym niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, toksyczności związanej ze stanem ogólnym, infekcji, zespołu przesiąkania włósniczek, zespołu uwalniania cytokin czy biegunki było najwyższe podczas 1. cyklu immunoterapii przy czym wyraźnie obniżało się wraz z kolejnymi cyklami leczenia [9].

Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu pierwotnie opornego lub nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono prospektywne badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, fazy I/II, składające się dwóch etapów (etap I miał na celu określenie dawki, etap II stanowił fazę potwierdzającą) o akronimie APN311-202 [12]–[18]. Do badania włączono pacjentów w wieku 1-21 lat z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (oporny na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. W pierwszym etapie badania (faza określająca dawkę, w której wzięło udział 24 pacjentów) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 7 mg/m², 10 mg/m² lub 15 mg/m² w postaci ciągłej infuzji (czas infuzji wahał się w zakresie od 10-21 dni co ostatecznie dawało całkowitą dawkę dinutuksymabu beta na cykl odpowiednio: 100 mg/m²; 150 mg/m² lub 210 mg/m²). W przypadku pacjentów wagi ≤12 kg, dinutuksymab beta podawano w dawce w przeliczeniu na mg/kg/dzień (czyli dawki 7; 10; 15 mg/m² = 0,23; 0,33; 0,5 mg/kg). Dinutuksymab beta podawano w postaci ciągłej infuzji w cyklach długości 35-49 dni (w zależności od czasu trwania infuzji) rozpoczynając każdego 8 dnia cyklu. Planowano podanie 5 cykli immunoterapii, ale jedynie w 1 cyklu testowano różne dawki leku. Dawka dinutuksymabu beta 10 mg/m² podawana przez 10 dni (całkowita dawka kumulacyjna na cykl: 100 mg/m²) spełniła główny punkt końcowy badania związany z bólem i toksycznością, stąd też była stosowana w drugim etapie badania. W etapie drugim (faza potwierdzająca, w której wzięło udział 20 osób, w momencie analizy wstępnej) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m² przez 10 dni (całkowita dawka na cykl: 100 mg/m²) [18]. W momencie przeprowadzenia częściowej analizy danych, przedstawiono dane dla pierwszych 44 zrekrutowanych pacjentów. Zastosowana w badaniu dawka dinutuksymabu beta

wynosząca 100 mg/m²/cykl oraz forma podania (infuzja ciągła) była zgodna z zalecanym dawkowaniem przedstawionym w proponowanym programie lekowym [108] jak i charakterystyką produktu leczniczego [60].

W obu etapach badania dinutuksymab beta podawany był z IL-2 wraz z kwasem 13-cis-retinowym. IL-2 była podawana podskórnie w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień w dwóch 5-dniowych blokach (dzień 1-5 oraz dzień 8-12 każdego cyklu). Kwas 13-cis-retinowy podawano wszystkim pacjentom w dawce 160 mg/m²/dzień (dwa razy dziennie doustnie w dwóch równych częściach) przez 14 dni po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta. Pierwszy dzień podawania kwasu 13-cis-retinowego zależał od czasu trwania infuzji i mógł to być dzień 19, 23, 24 lub 30 każdego cyklu. Wyniki wstępnej analizy dla populacji FAS liczącej 44 chorych (44 pierwszych pacjentów włączonych do badania – populacja FAS definiowana jako wszyscy pacjenci przyjmujący dinutuksymab beta i u których przeprowadzono wyjściową ocenę nowotworu oraz co najmniej jedną ocenę nowotworu po rozpoczęciu leczenia) [18]. Dane z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w ramach wstępnej analizy wyników badania dla populacji bezpieczeństwa (SAF; ang. *safety analysis set*) definiowanej jako wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali dinutuksymab beta (N=44). Okres leczenia w badaniu wynosił 5 cykli dinutuksymabu beta (cykl po ustaleniu dawki w 1 etapie trwał 35 dni). Natomiast w badaniu nie podano jak długo trwał okres obserwacji (w przypadku analizy wstępnej (N=44) czas trwania badania od włączenia 1 pacjenta do ostatniej wizyty kontrolnej w ramach analizy wstępnej obejmował okres od 25 stycznia 2012 roku do 29 czerwca 2015 roku) [18]. Z tego względu, że wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące głównie z pełnotekstowego raportu z badania dostarczonego przez Zamawiającego [18].

Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, uzyskanych w ramach badania APN311-202 [18].



OS i EFS



Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Profil bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, uzyskane w ramach badania APN311-202 [18].

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 względem historycznych grup kontrolnych (brak immunoterapii)

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2 dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) względem braku immunoterapii (standardowej opieki: kwasu 13-cis-retinowego) w niniejszej analizie przedstawiono porównanie pacjentów stosujących immunoterapię dinutuksymabem beta biorących udział w głównych badaniach klinicznych (APN311-302, APN311-202, APN311-303) w odniesieniu do historycznych grup kontrolnych (brak immunoterapii – brak stosowania dinutuksymabu beta). Brak badań

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzialnością na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



bezpośrednio porównujących dinutuksymab beta względem braku immunoterapii wynika z rezultatów randomizowanego badania Yu i wsp. 2010 [124], w którym wykazano, że dinutuksymab stosowany wraz z kwasem 13-cis-retinowym, IL-2 oraz GM-CSF względem monoterapii kwasem 13-cis-retinowym istotnie wydłużyła 3-letnie EFS w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Oceniany w badaniu Yu i wsp. 2010 dinutuxumab (Unituxin®), który był produkowany na linii mysich komórek szpiczaka SP2/0, został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej na prośbę producenta w 2017 roku [129]. Należy zaznaczyć, że od momentu publikacji badania Yu i wsp. 2010 [124] immunoterapia stała się częścią standardowej opieki stosowanej w leczeniu neuroblastomy wysokiego ryzyka, a badanie o pierwotnym akronimie APN311-301 (oryginalna randomizacja R2), którego celem było porównanie terapii kwasem 13-cis-retinowym względem dinutuksymabu beta stosowanego wraz z kwasem 13-cis-retinowym zostało przerwane z powodów etycznych i przearanżowane na badanie o akronimie APN311-302 (zmodyfikowana randomizacja R2) [8].

Wyodrębniono trzy historyczne grupy kontrolne, najbardziej odpowiadające populacji pacjentów biorących udział w badaniach APN311-302, APN311-303, APN311-202: pacjentów z badania HR-NBL1, z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, którzy przeszli terapię mieloablacyjną ale nie otrzymali jeszcze immunoterapii w toku badania (R1), pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa i wsp. 2009 [125] oraz pacjentów z grupy nie otrzymującej immunoterapii z badania Yu i wsp. 2010 [124]. Porównania względem historycznych grup kontrolnych R1 oraz Garaventa i wsp. 2009 [125] zostały przeprowadzone przez Podmiot odpowiedzialny na wniosek Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), w czasie procedury związanej z dopuszczeniem do obrotu dinutuksymabu beta przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA). Z kolei porównanie z grupą kontrolną z badania Yu i wsp. 2010 [124] zostało wykonane na wniosek brytyjskiej agencji NICE.

APN311-302 (pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka) vs historyczna grupa kontrolna R1 [54]

[REDACTED]

[REDACTED] **Odnotowano istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) dłuższe ogólne przeżycie u pacjentów stosujących dinutuksymab beta w porównaniu do grupy kontrolnej (brak immunoterapii).**

APN311-303 (pacjenci z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym) vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [53]

Stwierdzono, że ogólne przeżycie było istotnie statystycznie ($p = 0,0009$) dłuższe u pacjentów stosujących dinutuksymab beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii). [REDACTED]

[REDACTED]

APN311-202 + APN311-303 (pacjenci z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym) vs historyczna grupa kontrolna R1 [52]

[REDACTED] **Wykazano, że ogólne przeżycie u pacjentów stosujących dinutuksymab beta było istotnie statystycznie ($p = 0,0302$) dłuższe niż w grupie kontrolnej.** U pacjentów

stosujących immunoterapię, ogólne przeżycie było istotnie statystycznie dłuższe ($HR = 0,555$; $95\%CI$: $0,32-0,97$; $p = 0,0376$) niż w grupie kontrolnej nawet przy uwzględnieniu w modelu wpływu czynników prognostycznych [52].

APN311-202 + APN311-303 (pacjenci z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym) vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [55]

[REDACTED]

Wykazano, że ogólne przeżycie u pacjentów stosujących dinutuksymab beta było istotnie statystycznie ($p=0,0301$) dłuższe niż w grupie kontrolnej [55].

APN311-202 (pacjenci z nawrotnym nerwiakiem zarodkowym współczulnym) vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [56]

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p=0,1123$) różnic w zakresie ogólnego przeżycia pomiędzy pacjentami stosującymi dinutuksymab beta a grupą kontrolną, najprawdopodobniej ze względu na małą liczbę pacjentów zarówno w grupie z badania APN311-202, jak i w historycznej grupie kontrolnej Garaventa [50].

APN311-302 (pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka) vs grupa kontrolna Yu [57]-[58]

Analiza MAIC wykazała istotnie statystycznie ($p<0,05$) dłuższe 48- i 70-miesięczne ogólne przeżycie (OS) jak również 24-, 48- i 70-miesięczne przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, stosujących dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym z lub bez IL-2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (braku immunoterapii, czyli podawania samego kwasu 13-cis-retinowego).

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich potwierdzają, że dinutuksymab beta jest przełomową, innowacyjną terapią dla pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (obecnie nie ma alternatywnej formy leczenia dla tych pacjentów). Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, dinutuksymab beta znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu i śmierci u pacjentów z neuroblastomą wysokiego ryzyka jak również obniża ryzyko zgonu u pacjentów z oporną/nawrotową postacią choroby. Dodanie dinutuksymabu beta do standardowej terapii daje pacjentom z tą niezwykle wyniszczającą chorobą szansę na dłuższe przeżycie.

Badania o niższej wiarygodności

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności wskazują na skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Wyniki badania eksperymentalnego APN311-201 [19]-[22] wskazują na przeżycie wolne od progresji choroby po 2 i 3 latach wynoszące odpowiednio 55% i 38% [19] (zaktualizowane dane uwzględniające 56 pacjentów wskazują na 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w przypadku 45% pacjentów oraz 3-letnie przeżycie całkowite (OS) w odniesieniu do 58% chorych [20]), po zastosowaniu dinutuksymabu beta wraz z IL-2. Zaobserwowano ponadto, że dinutuksymab beta nie zwiększa ryzyka wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [19]-[22].

W ramach badania APN311-303 [24]-[33] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

EPAR [61], populacja PP-SURV.

		Dane z EPAR [61]			
				Pacjenci z nawrotnym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=29	Pacjenci z opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=15
				44,8%	58,2%
				31,0%	29,1%
				24,1%	29,1%
				89,7%	92,9%
				69,0%	69,8%
				54,7%	69,8%

* na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

Wyniki badania obserwacyjnego z grupą kontrolną [39]-[40] potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych wskazując, że stosowanie dinutuksymabu beta wraz z IL-2 wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia bólu w porównaniu do terapii prowadzonej bez dodatku IL-2. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów biorących udział w badaniach oceniających efektywność praktyczną były: gorączka, nieprawidłowy poziom białek ostrej fazy, ostre reakcje alergiczne [34]-[37], [38], zaburzenia akomodacji oka, drgawki, utrata masy ciała [38]. Wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie dinutuksymabu beta pozwala na długoterminowe utrzymanie aktywności litycznej terapii skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym [38]. Wyniki dwóch analiz porównawczych [44] i [45]-[47] wykazały, że ogólna tolerancja immunoterapii jest większa w przypadku długotrwałych infuzji dinutuksymabu beta (10-dniowych) niż w przypadku krótkich infuzji (8-godzinne wlewy przez 5 dni) [44], [45]-[47], a stosowanie dinutuksymabu beta wiąże się z uzyskaniem dłuższego czasu przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej [45]-[47].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa – charakterystyka produktu leczniczego [60] i EPAR [61] wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu dinutuksymabu beta są gorączka i ból, który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi są: nadwrażliwość, wymioty, biegunka, zespół przesiąkania włośniczek i hipotensja. Dodatkowo należy zaznaczyć, że IL-2 stosowana wraz z dinutuksymabem beta zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [60].

Przeglądy systematyczne

W jedynym zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym [59] zaznaczono, że wyniki dotyczące skuteczności dinutuksymabu beta są obiecujące, a podanie leku w postaci ciągłych infuzji, w porównaniu z krótkimi infuzjami, pozwala zredukować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodanie IL-2 do terapii dinutuksymabem beta nie ma istotnego wpływu na uzyskane wyniki z zakresu skuteczności.

Wnioski z analizy klinicznej:

Nerwiak zarodkowy współczulny jest ciężką, wyniszczającą i zagrażającą życiu chorobą. Biorąc pod uwagę bardzo niekorzystne rokowanie w przypadku neuroblastomy wysokiego ryzyka jak również opornej na leczenie/nawrotowej postaci choroby, istnieje silna, niezaspokojona potrzeba stosowania i refundacji terapii, która umożliwi wydłużenie przeżycia i osiągnięcie remisji choroby. Od 2010 roku terapia z wykorzystaniem przeciwciał anti-GD2 stanowi standard leczenia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w ramach

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



terapii podtrzymującej na świecie. Dinutuksymab beta jest jedynym chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), dopuszczonym do obrotu w Unii Europejskiej, w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego.

Wyniki przeprowadzonych porównań wskazują, że terapia dinutuksymabem beta z/lub bez IL-2, wraz z kwasem 13-cis-retinowym pozwala na znaczne wydłużenie życia pacjentów w porównaniu do pacjentów nie stosujących immunoterapii. Mimo zastosowania porównania z historyczną grupą kontrolną, etyczny aspekt randomizacji, włączenie do analizy badania z podobną formą immunoterapii dinutuksymabem, jak również zastosowane techniki analityczne pozwalają wnioskować o istotnym zwiększeniu szans przeżycia w wyniku stosowania terapii dinutuksymabem beta. Dinutuksymab beta odpowiada więc na niezaspokojone potrzeby chorych w zakresie poprawy rokowania, co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że populację docelową stanowią głównie pacjenci pediatryczni. Podawanie leku w formie długotrwałych infuzji pozwala na ograniczenie bólu chorych i jest stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów. Dinutuksymab beta wykazuje skuteczność zarówno w terapii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (w pierwszej linii leczenia) jak i z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. W wyniku zastosowania dinutuksymabu beta odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka wzrósł o 15%, względem grupy kontrolnej; parametr NNT (ang. *number needed to treat*) wyniósł 7, co oznacza, że podawanie ocenianej interwencji zamiast standardowej terapii spowoduje, że 1 na 7 chorych przeżyje 5 lat. Należy jednak zaznaczyć, że równoczesne podawanie IL-2 nie poprawia znacząco skuteczności terapii i może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Dinutuksymab beta stanowi przełomową terapię w analizowanym wskazaniu dla chorych, dla których nie jest dostępna żadna alternatywna forma terapii.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka, u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, z/lub bez IL-2 dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (czyli inaczej: stosowania tylko standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego)).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [97] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [100].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [97] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (M.P., K.Ś.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach 7.02.2018, 12.06.2018 (I aktualizacja) oraz 10.05.2019 (ostatnia aktualizacja na wniosek AOTMiT). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED] W strategii wyszukiwania wykorzystano

indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- Medline – dostęp przez Pubmed,
- Embase®,
- Cochrane Library,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach 7.02.2018, w dniu 12.06.2018 (I aktualizacja) oraz 10.05.2019 (ostatnia aktualizacja na wniosek AOTMiT). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią pacjenci (w wieku 12 miesięcy i starsi) z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, roztwór do sporządzania roztworu do infuzji; wcześniej funkcjonujący pod

nazwami: Dinutuximab beta EUSA[®]; Dinutuximab beta Apeiron[®]) z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego),

- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): brak immunoterapii (zastosowanie samej standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (EFS, ang. *event free survival*; całkowity czas przeżycia (OS, ang. *overall survival*); częstość występowania progresji/nawrotów choroby; ryzyko zgonu z powodu progresji choroby, ryzyko zgonu z powodu infekcji lub z innych powodów; zgony, odpowiedź na leczenie oceniana np. na podstawie obrazowania metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI), scyntygrafii metajodoguanidyną (MIBG) oraz analizy szpiku kostnego) oraz profilu bezpieczeństwa (poszczególne działania/zdarzenia niepożądane – ogółem, ciężkie, poważne; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; wystąpienie reakcji związanych z infuzją, nasilenie bólu oceniane na podstawie zużycia środków przeciwbólowych, toksyczności terapii).
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym; w wieku >12 miesięcy w momencie rozpoczęcia immunoterapii;
- badania dotyczące zastosowania dintuksymabu beta; w przypadku niewielkiej liczby badań planowano włączyć również badania, w których ocenianą interwencję stosowano w monoterapii lub jedynie w skojarzeniu z IL-2,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w

zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez EMA, ang. *European Medicines Agency*),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO – ang. *World Health Organisation poprzez The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja

badania przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [97].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi

AOTMiT z września 2016 [97]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [104].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [97]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z AOTMiT z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [105].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku, w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [106] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu

systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [106].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [106].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 15.13.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).

2. Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [103].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości

w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatora znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [101].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci w wieku 12 miesięcy i starsi, z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Nerwiak zarodkowy współczulny (nerwiak zarodkowy, zwojak zarodkowy współczulny, nerwiak płodowy, neuroblastoma; NBL) jest nowotworem złośliwym, o niepoznanej do końca etiologii, wywodzącym się z komórek listewki nerwowej (neuroblastów). Szczyt zachorowania na nerwiaka zarodkowego przypada na 2. rok życia, natomiast 90% przypadków notuje się u dzieci do 5. roku życia [110], [114].

Zgodnie z danymi z bazy danych RARECARE, szacunkowa liczba żyjących pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w Europie (EU-27) w roku 2008 wynosiła 7862 osób [130]. Populacja

europejska (EU-27) zgodnie z danymi z EUROSTATU wynosiła w tym czasie średnio 496 882 753 osób [131], co oznacza chorobowość na poziomie około 15,8/1000 000 osób.

W Polsce co roku odnotowuje się około 70 nowych przypadków zachorowań na neuroblastomę. Przyjmując podobną chorobowość jak w populacji europejskiej oraz uwzględniając liczebność populacji polskiej w lipcu 2017 roku na poziomie 38 426 mln osób [132], szacowana liczba żyjących chorych ze zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym w Polsce wynosi 607 osób. **Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w Polsce, analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradzkich [101].**

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w dawce zgodnej z zaleceniami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym [108].

Zgodnie ze schematem dawkowania zamieszczonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Qarziba[®], terapia dinutuksymabem beta powinna obejmować 5 kolejnych cykli, trwających po 35 dni – całkowita dawka na cykl leczenia powinna wynosić 100 mg/m² powierzchni ciała pacjenta (w postaci krótkiej infuzji, trwającej 5 dni lub ciągłej infuzji, trwającej 10 dni). Lek należy podawać wyłącznie w warunkach szpitalnych, pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych oraz przez profesjonalny personel medyczny, przygotowany do odpowiedniego postępowania w przypadku ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji [60]. W ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)” [108] dawkowanie leku powinno odbywać się zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego obowiązującej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. Ze względu na obserwowane działania niepożądane, w celu ich minimalizacji wskazane jest podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym trwającym 10 dni.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi brak immunoterapii dinutuksymabem beta (zastosowanie tylko standardowej opieki, z kwasem 13-cis-retinowym).

Biorąc pod uwagę międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej, opinię eksperta oraz aktualnie stosowaną praktykę kliniczną w Polsce, dinutuksymab beta powinien być stosowany jako produkt dodany (ang. „*add on*”), do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w ocenianym wskazaniu. Nie ma więc alternatywnej technologii medycznej, która mogłaby zostać zastąpiona przez dinutuksymab beta, w związku z czym za odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji

podawanej z/lub bez IL-2, dodanej do standardowej opieki (wraz z kwasem 13-cis-retinowym) uznano brak zastosowania immunoterapii w trakcie podawania standardowej opieki.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku, obowiązującym od 1 maja 2019 roku [133], na liście refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu chorób o kodzie ICD 47.9 znajdują się: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, tiotepa, topotekan, winkrystyna, winorelbina, temozolomid. Terapia radioaktywnym jodem rozliczana jest w ramach katalogu radioterapii (załącznik 1d), natomiast przeszczep komórek krwiotwórczych rozliczany jest w ramach katalogu JGP (S21, S22, S23) [134].

Spśród leków rekomendowanych w terapii podtrzymującej neuroblastomy, w wykazie leków refundowanych znajduje się jedynie izotretynoina (kwas 13-cis-retinowy) [133]. Interleukina-2 nie jest aktualnie refundowana ze środków publicznych w Polsce [133].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
 - czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), definiowany jako czas przeżycia bez zdarzeń takich jak progresja lub nawrót choroby, zgon z jakiegokolwiek przyczyny czy wtórny nowotwór;
 - całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS), definiowany jako czas od randomizacji w randomizowanym badaniu klinicznym do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - częstość występowania progresji (ang. *progressive disease*, PD)/nawrotów choroby;
 - ryzyko zgonu z powodu progresji choroby, infekcji lub innych powodów;
 - ryzyko zgonu;
 - odpowiedź na leczenie oceniana np. na podstawie obrazowania MRI, scyntygrafii MIBG oraz analizy szpiku kostnego (całkowita; ang. *complete response*, bardzo dobra częściowa odpowiedź, ang. *very good partial response*, VGPR; CR; częściowa; ang. *partial response*, PR; mieszana odpowiedź, ang. *mixed response*, MD; progresja choroby, PD; brak odpowiedzi, ang. *no response*; NR);
 - jakość życia;
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - wystąpienie reakcji związanych z infuzją;

- nasilenie bólu oceniane na podstawie zużycia środków przeciwbólowych;
- toksyczność terapii.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 10. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania dinutuksymabu beta (produkt leczniczy Qarziba®) w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Populacja	Porównanie#	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci w wieku do 21 roku życia z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy vs. dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (pierwotna randomizacja: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy vs. kwas 13-cis-retinowy <i>przerwana ze względów etycznych</i>)	bezpośrednie	APN311-301/302 (HR-NBL-1 / SIOPEN) [1]–[11] (część APN311-302 badania APN311-301/302 (HR-NBL-1) jest określana poniżej w skrócie jako „badanie APN311-302”)
Badania eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne			
Pacjenci (1-21 lat) z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych	dinutuksymab beta + IL-2	-	APN311-201 [19]–[22]
Pacjenci w wieku 1-21 lat z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (oporny na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka.	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	-	APN311-202 [12]–[18]
Pacjenci pediatryczni (2-9 lat) z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z Japonii.	dinutuksymab beta	-	APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23]
Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym w wieku >12 miesięcy (większość pacjentów z nerwiakiem zarodkowym w stadium 4, czyli wysokiego ryzyka).	dinutuksymab beta	-	APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37]
Porównania względem historycznych grup kontrolnych #			
Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii	-	APN311-302 vs historyczna grupa kontrolna R1 [54]

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych



Populacja	Porównanie#	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym			APN311-302 vs grupa kontrolna z badania Yu [57]-[58]
			APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna z badania Garaventa [53]
			APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna R1 [52]
			APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [55]
			APN311-202 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [56]
Inne analizy porównawcze względem grup kontrolnych o niższej wiarygodności (opisane jedynie w oparciu o abstrakty konferencyjne)			
Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii		Holmes i wsp. 2018 [48]/Ladenstein i wsp. 2018, [49]; Ladenstein i wsp. 2018 [50]-[51]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja #	Referencja
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (brak informacji o wieku pacjentów).	badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną [prawdopodobnie referujące do badania APN311-202]	dinutuksymab beta + IL-2 vs dinutuksymab beta	Lode i wsp. 2015 [39]-[40]*
Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, po transplantacji komórek macierzystych otrzymujący dinutuksymab beta w skojarzeniu z IL-2.	prospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej [prawdopodobnie referujące do badania APN311-202]	dinutuksymab beta + IL-2	Lang i wsp. 2011 [38]*
Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, opornym na leczenie/nawrotowym.	badanie retrospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	APN311-303 [24]-[33]
Pacjent pediatryczny z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka	opisy przypadku/serii przypadków	dinutuksymab beta	Bauters i wsp. 2013 [41]
Pacjent w wieku 1,5 roku z nerwiakiem zarodkowym współczulnym 3 stopnia z amplifikacją genu n-Myc (wysokiego ryzyka).		dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	Levy i wsp. 2015 [42]
Pacjenci z nawrotowym/ opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym otrzymujący dinutuksymab beta w ramach leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use”).		dinutuksymab beta + IL-2	Lode i wsp. 2013 [43]
Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym	Analizy porównawcze wyników z kilku badań	dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2	Ladenstein i wsp. 2015 [44]; Lode i wsp. 2015 [45]-[47]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym	EMA (ChPL i EPAR)	Dinutuksymab beta	ChPL Qarziba® [60]; streszczenie i raport EPAR dla ogółu społeczeństwa [61]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie#	Rodzaj porównania	Referencja
	Raporty FDA	Dinutuksymab beta	Brak
	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	Dinutuksymab beta	Brak
	Inne opracowania (badania pierwotne)	Dinutuksymab beta	Brak
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci pediatryczni z nerwiakiem zarodkowym współczulnym	Przeglądy systematyczne	Dinutuksymab beta, dinutuksymab, inne przeciwciała anti-GD2	Greenwood i Foster 2018 [59]
Badania nieopublikowane			
Pacjenci z pierwotnie opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym	www.clinicaltrials.gov ; clinicaltrialsregister.eu	Dinutuksymab beta	[62]–[63]

zapis „+ kwas 13-cis-retinowy” oznacza, kwas 13-cis-retinowy był podawany w ramach standardowej opieki, w czasie fazy podtrzymującej leczenia; *publikacje o niższej wiarygodności, opisane jedynie na podstawie abstraktów, które potencjalnie mogą być związane z głównym badaniem (APN311-202), ale z uwagi na niewystarczający opis metodologii, brak danych na temat akronimu badania oraz różne liczby zrekrutowanych pacjentów, zostały przedstawione jako osobne badania.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z/LUB BEZ IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN) [1]–[11]. Badanie pierwotnie posiadało akronim APN311-301 (oryginalna randomizacja R2) i miało na celu porównanie leczenia 13-cis-RA względem dinutuksymabu beta stosowanego wraz z kwasem 13-cis-RA, u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Po opublikowaniu wyników badania COG przez Yu et al. w 2010 r. [124], uznano za nieetyczne leczenie pacjentów bez immunoterapii, w związku z czym protokół APN311-301 przearanżowano na APN311-302, w którym po zmianie założeń w jednym z etapów (fazie podtrzymującej) przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym względem dinutuksymabu beta wraz z IL-2 i kwasem 13-cis-retinowym (zmodyfikowana randomizacja R2) [1]–[11].

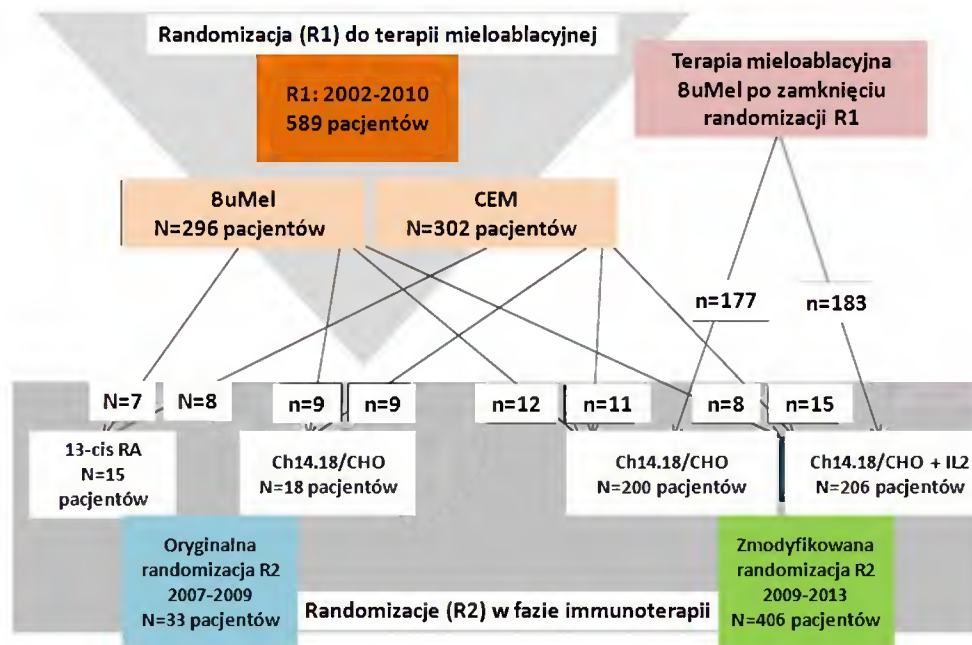
Z kolei w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego zastosowanie dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2 dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) względem braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym). Zidentyfikowano natomiast jedno wieloośrodkowe, prospektywne badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, przeprowadzone w populacji pacjentów z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (opornym na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, w którym oceniano efektywność kliniczną dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 – badanie APN311-202 [12]–[18]. Dodatkowo zidentyfikowano trzy badania eksperymentalne jednoramienne – badanie APN311-201 [19]–[22] przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych, badanie APN311-102 (Takahashi i wsp. 2016) [23] przeprowadzone w populacji pacjentów z Japonii z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym oraz badanie APN311-101 (Ladenstein i wsp. 2013) [34]–[37] w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie neuroblastomą w stadium 4. Badania te jednak omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ oceniano w nich efektywność kliniczną odpowiednio: dinutuksymabu beta wraz z IL-2 [19]–[22] oraz dinutuksymabu beta w monoterapii [19], [34]–[37], a zgodnie z proponowanym programem lekowym [108] dinutuksymab beta ma być stosowany wraz z kwasem 13-cis-retinowym.

Ze względu na to, że badania zidentyfikowane dla dinutuksymabu beta różniły się między sobą jakością metodologiczną, analizowanymi populacjami pacjentów a dodatkowo większość z nich była jednoramienna, przeprowadzenie metaanalizy wyników zidentyfikowanych badań było niemożliwe.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA U PACJENTÓW PO TERAPII INDUKCYJNEJ

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka – badanie APN311-301/302, będące jednym z etapów badania HR-NBL-1/SIOPEN [1]–[11]. Badanie było podzielone na 3 główne etapy: fazę indukcyjną, fazę konsolidacyjną (terapia mieloablacyjna; MAT – randomizacja R1) i fazę podtrzymującą, w czasie której pacjenci otrzymywali immunoterapię. W trakcie każdej z faz przeprowadzano losowy przydział pacjentów do grup. W ramach fazy podtrzymującej badania (zmodyfikowana ze względów etycznych randomizacja R2) przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym względem dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 (Schemat 1). Część APN311-302 badania APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN) jest określana poniżej w skrócie jako „badanie APN311-302”.

Badanie APN311-302 opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych [1]–[7], danych z rejestru badań klinicznych [10]–[11], raportu (wraz z Addendum) dostarczonego przez Zamawiającego [8] oraz zidentyfikowanej w czasie aktualizacji analizy klinicznej publikacji pełnotekstowej [9]. Do fazy podtrzymującej, w czasie której pacjenci otrzymywali immunoterapię, włączono 406 pacjentów (w okresie od listopada 2009 do sierpnia 2013).



Schemat 1. Randomizacje przeprowadzone w ramach badania APN311-301/302. BuMel – chemioterapia busulfanem i melfalanem; CEM - terapia karboplatyną z etopozydem i melfalanem; Ch14.18/CHO – dinutuksymab beta; IL-2 interleukina-2.

W ramach zmodyfikowanej randomizacji R2 pacjentów przydzielono do dwóch grup:

- grupy kontrolnej: pacjenci otrzymali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl przez 5 kolejnych dni (20 mg/m²/dzień) jako 8-godzinne infuzje dożyłne oraz 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis retinowego doustnie w dawce 160 mg/m²/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis retinowego), N=200;
- grupy badanej: pacjenci otrzymywali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl przez 5 kolejnych dni (20 mg/m²/dzień) jako 8-godzinne infuzje dożyłne + 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis retinowego doustnie w dawce 160 mg/m²/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis retinowego) + IL-2 podskórnym w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień przez 5 kolejnych dni (w tygodniach 3., 7., 11., 15. i 19). IL-2 podawano podskórnym w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień w tygodniach: 4., 8., 12., 16. i 20, przez 5 kolejnych dni, 2 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta; IL-2 podawano z paracetamolem), N=206 [8].

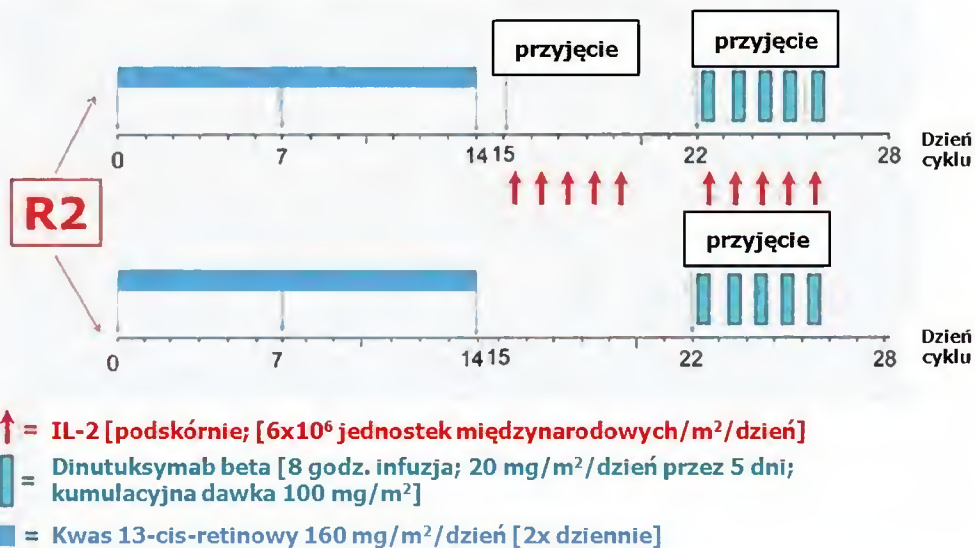
Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 11. Dawkowanie i schemat podawania leków stosowanych w fazie podtrzymującej badania APN311-302 [8].

Stosowane leczenie	Tydzień leczenia*			
	T1; T5; T9; T13; T17; T21	T2; T6; T10; T14; T18; T22	T3; T7; T11; T15; T19	T4; T8; T12 T16; T20
13-cis-RA [160 mg/m ² /dzień]	X	X		
IL-2 [6x10 ⁶ jednostek międzynarodowych/m ² /dzień]			X	X
Dinutuksymab beta [20 mg/m ² /dzień]				X

T – tydzień; 13-cis-RA – kwas 13-cis-retinowy; IL-2 – interleukina-2; *tydzień leczenia związany z rozpoczęciem terapii 13-cis-RA.



Schemat 2. Dawkowanie i schemat podawania leków stosowanych w fazie podtrzymującej badania APN311-302 [8].

W przypadku dzieci o masie ciała <12 kg dawka dinutuksymabu beta i IL-2 była obliczana w przeliczeniu na masę ciała, a nie na powierzchnię (30 kg=1m²). W takich przypadkach dinutuksymab beta podawano w dawce 0,67 mg/kg/dzień, a IL-2 w dawce 0,2x10⁶ jednostek międzynarodowych/kg/dzień. W przypadku niemowląt ważących ≤5 kg stosowano dalszą redukcję dawki leków o 1/3.

Zastosowana w badaniu dawka dinutuksymabu beta, w przeliczeniu na m² powierzchni ciała była zgodna z dawkowaniem przedstawionym w proponowanym programie lekowym [108] oraz charakterystyką produktu leczniczego Qarziba® [60]. Należy jednak zaznaczyć, że w proponowanym programie lekowym preferowane jest podawanie dinutuksymabu beta w postaci długotrwałych infuzji przez 10 kolejnych dni z uwagi na mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

W dostarczonym przez Zamawiającego raporcie z badania APN311-302 [8] przedstawiono informację, że dane do analizy pozyskiwano retrospektywnie z dokumentacji sporządzanej w trakcie trwania badania w postaci formularza raportowania przypadku (ang. *case report form*; CRF).

Okres leczenia w badaniu wynosił 5 cykli immunoterapii (każdy cykl 4 tygodnie).

Z tego względu, że wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące przede wszystkim z pełnotekstowego raportu z badania APN311-302 wraz z Addendum [8], dostarczonego przez Zamawiającego. W Addendum do głównego raportu uwzględniono dane, zebrane do dnia 5.09.2016 roku, dotyczące: dyspozycji pacjentów w czasie badania, charakterystyki wyjściowej, ekspozycji na stosowane leczenie oraz skuteczności. Dane związane z bezpieczeństwem nie były aktualizowane.

Ponadto w ramach aktualizacji Analizy klinicznej (przeprowadzonej 10.05.2019 roku) zidentyfikowano publikację pełnotekstową do badania APN311-302, Ladenstein i wsp. 2018 [9], przedstawiającą najnowsze wyniki zbierane do 31 lipca 2017 roku, które opisano w osobnym podrozdziale.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie kryteriów włączenia pacjentów przedstawione w proponowanym programie lekowym [108] (leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem) z kryteriami włączenia pacjentów biorących udział w badaniu APN311-302.

Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów przedstawionych w proponowanym programie lekowym [108] (leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem) z kryteriami włączenia pacjentów biorących udział w badaniu APN311-302 [8].

	Kryteria włączenia w ramach badania APN311-302
	Potwierdzona diagnoza nerwiaka zarodkowego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami <i>International Neuroblastoma Staging System</i> (INSS).
	Stwierdzenie nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka definiowane jako jedno z poniższych: -stopień 2,3,4 i 4S wg. INSS z amplifikacją MYCN i wiek <21 lat lub -stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku ≥ 12 miesięcy w momencie diagnozy*.
	Pacjenci po terapii indukcyjnej (protokół COJEC lub zmodyfikowana terapia N7), u których wystąpiła całkowita lub częściowa remisja byli kwalifikowani do terapii konsolidacyjnej (terapia mieloablacyjna i przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych).
	Pacjenci w wieku do 21 roku życia**
	Brak progresji choroby oraz objawów toksyczności po przeprowadzonym przeszczepie komórek macierzystych.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Kryteria włączenia w ramach badania APN311-302
	Stabilna liczba białych krwinek powyżej $2 \times 10^9/l$ (lub stabilna liczba neutrofilów powyżej $0,5 \times 10^9/l$) w dwóch pobraniach, 48 godzin po zaprzestaniu przyjmowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów.
	Pisemna zgoda na udział w badaniu.
	Brak informacji w badaniu.
	Brak informacji w badaniu.
	Negatywny wynik testów ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przerwanie karmienia piersią.

*Na etapie randomizacji do fazy badania obejmującej immunoterapię dinutuksymabem beta z badania wykluczano pacjentów w wieku 12-18 miesięcy w momencie diagnozy, z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w stadium 4, bez amplifikacji MYCN oraz segmentowych zmian chromosomalnych; **ostatecznie do badania włączono >97% pacjentów w wieku >12 miesiąca życia.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu APN311-302.

Tabela 13. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu APN311-302 [8].

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>; EFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy. EFS obliczone od daty randomizacji pacjentów w ramach etapu immunoterapii. Progresa choroby, nawrót choroby, zgon z jakichkolwiek przyczyn oraz kolejny nowotwór były rozpatrywane jako zdarzenia.
Ogólne przeżycie (ang. <i>overall survival</i>) obliczone od daty randomizacji pacjentów w ramach etapu immunoterapii do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Skumulowana częstość nawrotu / progresji.
Skumulowana częstość zgonu z powodu progresji choroby, infekcji lub z innych przyczyn.
Ogólna odpowiedź na leczenie przeprowadzana przez badacza (na podstawie scyntygrafii MIBG, analizy szpiku kostnego, markerów nowotworowych)
Zależność pomiędzy wskaźnikiem odpowiedzi, przeżyciem, EFS, skumulowaną częstością nawrotów lub progresją choroby a potencjalnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak: amplifikacja MYCN, wiek (<1 rok; 1-1,5 roku; >1,5-5 lat; >5 lat), nasilenie choroby przed immunoterapią.
Profil bezpieczeństwa
Toksyczność
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia; STEAE (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>).
Jakiegokolwiek STEAE związane z leczeniem

5. 1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej.



Punkt końcowy
Jakiegokolwiek STEAE związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta
Jakiegokolwiek STEAE związane z zastosowaniem IL-2
Jakiegokolwiek STEAE związane z zastosowaniem kwasu 13-cis-retinowego
Jakiegokolwiek STEAE prowadzące do przerwania terapii
Jakiegokolwiek STEAE prowadzące do zgonu
Zgony
Toksyczność co najmniej 3 stopnia
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o co najmniej poważnym nasileniu, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w dowolnej grupie pacjentów
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia, ocenione jako co najmniej możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA

W fazie APN311-301 badania APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), w której pierwotnie porównywano dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym względem samego kwasu 13-cis-retinowego, przed modyfikacją protokołu zrandomizowano zaledwie 33 pacjentów, przy czym w analizie FAS uwzględniono 25 chorych, którzy otrzymali zaplanowane leczenie (14 pacjentów w ramieniu stosującym dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i 11 pacjentów w ramieniu leczonym kwasem 13-cis-retinowym). Analiza wyników wykazała 2-letni OS wynoszący 82% w grupie stosującej kwas 13-cis-retinowy w porównaniu do 71% w grupie leczonej dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym. Przeciwny trend, wskazujący na przewagę immunoterapii odnotowano w przypadku 3- i 4- letniego OS, które było wyższe w grupie stosującej dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do samego kwasu 13-cis-retinowego i wynosiło odpowiednio 71% vs 64% oraz 48% vs 35% [61] (pełny raport). Należy przy tym zaznaczyć, że z uwagi na niewielkie liczebności pacjentów, sformułowanie jednoznacznych wniosków nie jest w pełni możliwe.

W analizowanym badaniu APN311-302 [1]-[11], po modyfikacji protokołu, oceniano finalnie skuteczność i bezpieczeństwo dodania IL-2 do terapii dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym, a więc porównania nie odnoszącego się do problemu decyzyjnego analizowanego w ramach niniejszej analizy klinicznej. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia statystyczne dla wybranych, głównych punktów końcowych związanych ze skutecznością, ocenianych w badaniu APN311-302 – EFS oraz OS. W przypadku parametrów EFS i OS oszacowanych metodą Kaplan-Meier, obliczenie parametru RR (ryzyka względnego; ang. *relative risk*) było niemożliwe, w związku z czym obliczenia wartości parametru RR oraz wartości p przeprowadzono jedynie dla punktów końcowych: liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i dla cenzurowanej liczby pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie.

We wszystkich tabelach oraz opisach tekstowych, zapisy „+ kwas 13-cis-retinowy” lub „wraz z kwasem 13-cis-retinowym” oznaczają, że dinutuksymab beta z lub bez IL-2 (w zależności od grupy badanej czy kontrolnej) był stosowany wraz z kwasem 13-cis-retinowym, podawanym w ramach standardowej opieki w czasie fazy podtrzymującej leczenia.

W ramach aktualizacji analizy klinicznej (przeprowadzonej 10.05.2019 roku) zidentyfikowano publikację pełnotekstową do badania APN311-302, Ladenstein i wsp. 2018 [9], zawierającą najnowsze dane zbierane do 31 lipca 2017 roku, której wyniki opisano w osobnym podrozdziale.

5.1.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE RAPORTU DOSTARCZONEGO PRZEZ ZAMAWIAJĄCEGO


W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowego raportu z badania APN311-302 wraz z Addendum [8], dostarczonego przez Zamawiającego. W Addendum do głównego raportu uwzględniono dane, zebrane do dnia 5.09.2016 roku, dotyczące: dyspozycji pacjentów w czasie badania, charakterystyki wyjściowej, ekspozycji na stosowane leczenie oraz skuteczności. Dane związane z bezpieczeństwem nie były aktualizowane względem głównego raportu.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla:

- populacji FAS (ang. *Full analysis set*) liczącej 370 pacjentów (grupa kontrolna: 180 pacjentów; grupa badana: 190 pacjentów) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali leczenie;
- populacji PPS (ang. *per protocol set*) liczącej 339 pacjentów (grupa kontrolna: 167 pacjentów; grupa badana: 172 pacjentów) definiowanej jako część populacji FAS, z której wykluczono pacjentów dla których był brak wyjściowej oceny choroby, pacjentów z progresją choroby na początku badania, pacjentów, którzy nie otrzymali lub w przypadku których stwierdzono brak danych o przyjmowaniu terapii mieloablacyjnej, pacjentów którzy nie otrzymali dinutuksymabu beta, pacjentów niespełniających kryteriów włączenia [8] (Addendum).

Mediana okresu obserwacji wynosiła 40 miesięcy w grupie nie otrzymującej IL-2 i 42 miesiące w grupie leczonej IL-2 [8] (Addendum). **W badaniu nie imputowano brakujących danych.**

Przeżycie wolne od zdarzeń – EFS



The table content is almost entirely redacted with black boxes. Only a few elements are visible: a large black cross in the bottom-left cell, and some blacked-out text in the top row and bottom row of the table grid.

[REDACTED]

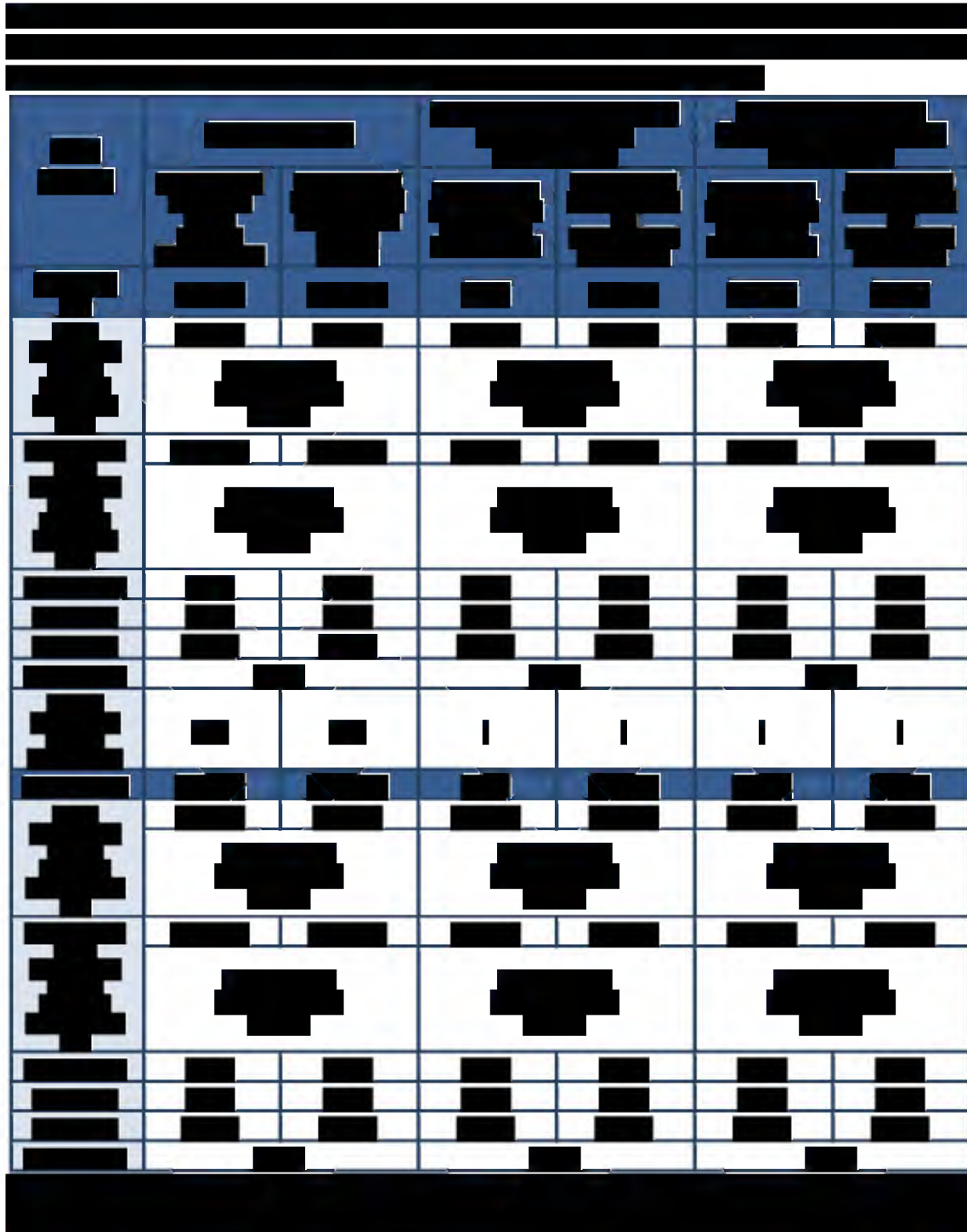
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą nie stosującą IL-2 a stosującą IL-2; zarówno w populacji FAS ($p = 0,3202$) jak i PPS ($p = 0,5005$). Podobne zależności, czyli brak istotnego wpływu IL-2 na EFS, odnotowano w przypadku pacjentów z objawami choroby w momencie rozpoczęcia immunoterapii jak i u pacjentów z brakiem objawów choroby w momencie rozpoczęcia immunoterapii [8] (Addendum).

Dodatkowo nie stwierdzono wpływu amplifikacji MYCN (obecna, brak, brak danych), wieku (<1 rok; 1-1,5 roku; >1,5-5 lat; >5 lat) oraz nasilenia choroby przed immunoterapią (stopień 2, 3, 4 lub 4S) na wartość przeżycia wolnego od zdarzeń zarówno w populacji FAS jak i PPS (analiza przeprowadzona przy użyciu modelu Cox'a) [8].

W abstraktach [4], [5] i [6], zawierających najprawdopodobniej wstępne, szacunkowe dane podano, że 3-letnie EFS w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 wynosiło $0,60 \pm 0,04$ (206 pacjentów), a w grupie pacjentów nie otrzymujących równocześnie IL-2 wynosiło $0,57 \pm 0,04$ (200 pacjentów) – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Dla ogólnej populacji pacjentów stosujących dinutuksymab beta 2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 56% [3].

Ogólne przeżycie - OS



[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie w grupie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie:

- ryzyka wystąpienia zdarzenia;
- ryzyka wystąpienia cenzurowanego zdarzenia;

zarówno w populacji ogólnej, subpopulacji chorych z objawami choroby jak i bez objawów choroby przed rozpoczęciem stosowania immunoterapii, w populacji FAS i PPS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] **Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p=0,6114$) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem ogólnego przeżycia, adjustowanego względem wcześniejszego leczenia w populacji FAS.** Również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p=0,7556$) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem ogólnego przeżycia, adjustowanego względem wcześniejszego leczenia w populacji PPS [8] (Addendum).

Dodatkowo nie wykazano wpływu amplifikacji MYCN (obecna, brak, brak danych), wieku (<1 rok; 1-1,5 roku; >1,5-5 lat; >5 lat) oraz nasilenia choroby przed immunoterapią (stopień 2, 3, 4 lub 4S) na wartość ogólnego przeżycia zarówno w populacji FAS jak i PPS (analiza przeprowadzona przy użyciu modelu Cox'a) [8].

W abstrakcie [3] dla ogólnej populacji pacjentów stosujących dinutuksymab beta 2-letnie ogólne przeżycie wynosiło 68%.

W abstraktach [4] i [6], zawierających najprawdopodobniej wstępne, szacunkowe wyniki, podano, że 3-letnie OS w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 wynosiło $0,66\pm 0,04$ (206 pacjentów), a w grupie pacjentów nie otrzymujących równocześnie IL-2

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



wynosiło $0,65 \pm 0,04$ (200 pacjentów), (z kolei w referencji [5] wartości te wynosiły odpowiednio $0,67 \pm 0,04$ i $0,66 \pm 0,04$) – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Obserwowane w badaniu wysokie wartości OS i EFS mogą sugerować, że dinutuksymab beta stanowi dla pacjentów cierpiących na nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka obiecującą opcję terapeutyczną umożliwiającą wydłużenie życia pacjentów.

Ogólna odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skumulowana częstość nawrotów/progresji

[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]

5.1.1.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓLCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE PUBLIKACJI PEŁNOTEKSTOWEJ

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane pochodzące z pełnotekstowej publikacji [9], do badania APN311-302, zidentyfikowanej w czasie aktualizacji analizy klinicznej, w której przedstawiono najnowsze wyniki zbierane do 31 lipca 2017 roku. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich zrandomizowanych do fazy immunoterapii pacjentów (N=406; 200 chorych w grupie kontrolnej, 206 chorych w grupie badanej). Spośród zrandomizowanych pacjentów, 188 (94%) otrzymało dinutuksymab beta, a 192 (93%) dinutuksymab beta z IL-2 (wraz z kwasem 13-cis-retinowym).

Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,7 roku [IQR; rozstęp międzykwartyłowy: 3,9; 5,3] [9].

Przeżycie wolne od zdarzeń – EFS

Tabela 20. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem 3- i 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja ITT [9].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna) N=200	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 (gr. badana) N=205	RR [95% CI] ⁺	Wartość p
Liczba pacjentów u których wystąpiło zdarzenie [^] – n(%)	83 (42)	80 (39)	RR=0,94 [0,74; 1,19]	<0,05*
3-letnie EFS# % [95% CI]	56 [49; 63]	60 [53; 66]	-	0,76**#
Liczba pacjentów w ostatnim okresie obserwacji u których wystąpiło zdarzenie [^] – n(%)	92 (46)	88 (43%)	RR=0,93 [0,75; 1,15]	<0,05*
5-letnie EFS#, % [95% CI]	53 [45; 60]	57 [49; 63]	-	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; **wartości podane w publikacji referencyjnej; # przeżycie wolne od zdarzeń oszacowane metodą Kaplana-Meiera; porównanie pomiędzy grupami przy zastosowaniu testu Log-rank, adjustowane względem wcześniejszej wysokodawkowej chemioterapii i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych; ^ zdarzenie definiowano jako progresja choroby, nawrót choroby, zgon z jakichkolwiek przyczyn oraz kolejny nowotwór.

3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 60% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 56% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym (populacja ITT), natomiast 5-letnie EFS oszacowano na odpowiednio 57% w grupie badanej i 53% w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami w zakresie 3-letniego EFS nie była istotna statystycznie ($p=0,76$).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie:

- ryzyka wystąpienia zdarzeń po 3 latach;
- ryzyka wystąpienia zdarzeń w ostatnim okresie obserwacji.

EFS – analiza *post-hoc* w podgrupach

Analizę *post-hoc* przeprowadzono w celu oceny, czy wyjściowe czynniki ryzyka/czynniki demograficzne mają wpływ na wyniki EFS. Formalny test interakcji przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa [9].

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



Tabela 21. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta z/bez IL-2 – analiza w podgrupach 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w zależności od cech wyjściowych; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT [9].

Cecha	Liczba zdarzeń, n=180	Liczba pacjentów, N=406	3-letni EFS [95% CI]*	Wartość p*
Płeć				
Męska	112	253	58 [51; 64]	0,950
Żeńska	68	152	58 [50; 66]	
Wiek				
<1 roku życia	11	29	62 [42; 77]	0,770
1-1,5 roku życia	14	30	57 [37; 72]	
1,5-5 roku życia	121	274	59 [53; 65]	
>5 roku życia	34	72	52 [39; 63]	
Stopień zaawansowania choroby wg INSS				
2 i 3 zlokalizowany, z amplifikacją MYCN	12	35	66 [48; 79]	0,347
4	166	363	57 [52; 62]	
4s z amplifikacją MYCN	2	7	71 [26; 92]	
Obecność amplifikacji MYCN w przypadku nowotworu w 4 stopniu zaawansowania				
NIE	96	206	58 [61; 64]	0,367
TAK	66	140	54 [45; 61]	
Liczba miejsc przerzutów				
1	10	37	76 [58; 87]	0,040
>1	145	308	56 [50; 61]	
Wcześniejsza chemioterapia TVD (topotekan, winkrystyna i doksorubicyna)				
NIE	109	270	62 [56; 67]	0,007
TAK	69	125	48 [39; 57]	
Operacja				
Przed dniem 120. i wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią	90	226	63 [57; 69]	0,127
Po 120. dniu i wcześniejszej wysokodawkowej chemioterapii	50	103	53 [43; 62]	
Po wysokodawkowej chemioterapii	27	50	46 [31; 59]	
Status choroby przed wysokodawkową chemioterapią				
Całkowita odpowiedź na leczenie	52	123	62 [52; 70]	0,637
Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	74	158	55 [46; 62]	
Częściowa remisja	41	90	56 [46; 66]	
Rodzaj wysokodawkowej chemioterapii				
BuMel	169	374	57 [52; 62]	0,365
CEM	11	31	65 [45; 79]	
Status choroby przed immunoterapią				
Całkowita odpowiedź na leczenie	90	224	64 [57; 70]	0,030
Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	47	105	55 [45; 64]	

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Liczba zdarzeń, n=180	Liczba pacjentów, N=406	3-letni EFS [95% CI]*	Wartość p*
Częściowa remisja	34	59	44 [31; 56]	

*wartość podana w publikacji referencyjnej, obliczona z zastosowaniem testu Log-rank.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2– analiza w podgrupach 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w zależności od cech wyjściowych; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT (Suplement) [9].

Cecha	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna)		Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 (gr. badana)		Wartość p*
	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	3-letni EFS [95% CI]	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	3-letni EFS [95% CI]	
Płeć					
Męska	58/126	56 [46; 64]	54/127	60 [51; 68]	0,883
Żeńska	34/74	57 [45; 67]	34/78	60 [48; 70]	
Wiek					
<1 roku życia	7/16	56 [30; 76]	4/13	69 [37; 87]	0,693
1-1,5 roku życia	4/11	64 [30; 85]	10/19	53 [29; 72]	
1,5-5 roku życia	65/141	57 [49; 65]	56/133	62 [53; 69]	
>5 roku życia	16/32	48 [29; 64]	18/40	55 [38; 69]	
Stopień zaawansowania choroby wg INSS					
2 i 3 zlokalizowany, z amplifikacją MYCN	4/17	76 [49; 90]	8/18	56 [31; 75]	0,365
4	87/179	54 [46; 61]	79/184	60 [53; 67]	
4s z amplifikacją MYCN	1/4	75 [13; 96]	1/3	67 [5; 95]	
Obecność amplifikacji MYCN w przypadku nowotworu w 4 stopniu zaawansowania					
NIE	53/104	52 [42; 61]	43/102	63 [53; 72]	0,185
TAK	31/66	54 [42; 66]	35/74	53 [41; 63]	
Liczba miejsc przerzutów					
1	7/17	59 [33; 78]	3/20	90 [66; 97]	0,051
>1	74/156	55 [47; 63]	71/152	56 [48; 64]	
Wcześniejsza chemioterapia TVD (topotekan, winkrystyna i doksorubicyna)					
NIE	56/138	62 [53; 69]	53/132	61 [52; 69]	0,240
TAK	36/58	39 [27; 51]	33/67	56 [44; 67]	
Operacja					
Przed dniem 120. i wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią	46/116	63 [54; 71]	44/110	60 [54; 72]	0,322
Po 120. dniu i wcześniejszej wysokodawkowej chemioterapii	28/50	46 [32; 59]	22/53	60 [46; 72]	
Po wysokodawkowej chemioterapii	13/20	35 [16; 55]	14/30	53 [33; 69]	

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



Cecha	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna)		Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 (gr. badana)		Wartość p*
	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	3-letni EFS [95% CI]	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	3-letni EFS [95% CI]	
Status choroby przed wysokodawkową chemioterapią					
Całkowita odpowiedź na leczenie	28/69	62 [50; 72]	24/54	61 [47; 73]	0,571
Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	39/79	51 [39; 62]	35/79	58 [46; 68]	
Częściowa remisja	21/41	51 [35; 65]	20/49	61 [46; 73]	
Rodzaj wysokodawkowej chemioterapii					
BuMel	88/188	55 [48; 62]	81/186	59 [52; 66]	0,781
CEM	4/12	67 [34; 86]	7/19	63 [38; 80]	
Status choroby przed immunoterapią					
Całkowita odpowiedź na leczenie	44/108	63 [53; 71]	46/116	65 [55; 73]	0,264
Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	24/53	54 [40; 67]	23/52	56 [41; 68]	
Częściowa remisja	19/29	34 [18; 51]	15/30	52 [33; 68]	

*wartość podana w publikacji referencyjnej.

Analiza *post-hoc* przeprowadzona przez Autorów badania wykazała, że następujące aspekty związane z charakterystyką wyjściową pacjentów mają istotny statystycznie ($p < 0,05$) wpływ 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS):

- status choroby (rodzaj odpowiedzi na leczenie) przed rozpoczęciem immunoterapii;
- liczba miejsc przerzutów w momencie diagnozy;
- zastosowanie dodatkowej chemioterapii topotekaniem, winkrystyną i doksorubicyną w czasie leczenia indukcyjnego.

Pozostałe czynniki, tj. płeć, wiek, stadium choroby wz INSS, obecność amplifikacji MYCN w stadium 4. choroby, moment przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, status choroby przed rozpoczęciem wysokodawkowej chemioterapii czy rodzaj wysokodawkowej chemioterapii nie miały wpływu na 3-letni EFS [9].

W analizie *post-hoc* w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj zastosowanego leczenia nie wykazano interakcji między grupą kontrolną i badaną a jakimkolwiek czynnikiem prognostycznym [9].

Status choroby przed rozpoczęciem immunoterapii był znany u łącznie 388 spośród 406 zrandomizowanych pacjentów: 224 (58%) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (108 [57%] z 190 pacjentów leczonych dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym oraz 116 [59%] w grupie badanej, leczonej dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2). Oszacowany

przez Autorów badania w ramach analizy post-hoc 2-letni EFS w tej subpopulacji pacjentów wyniósł 67% [95% CI: 60; 72], 3-letni EFS 64% [95% CI: 57; 70], a 5-letni EFS 59% [95% CI: 52; 65] – raportowano z 90 zdarzeń i 68 zgonów [9].

Bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie przed rozpoczęciem immunoterapii uzyskano u 105 pacjentów (53 [28%] w grupie kontrolnej i 52 [26%] w grupie badanej). Oszacowany przez Autorów badania w ramach analizy post-hoc 2-letni EFS w tej subpopulacji pacjentów wyniósł 59% [95% CI: 49; 68], 3-letni EFS 55% [95% CI: 45; 64] a 5-letni EFS 55% [95% CI: 45; 64] – raportowano z 47 zdarzeń i 40 zgonów [9].

Częściową odpowiedź na leczenie przed rozpoczęciem immunoterapii uzyskano u 59 pacjentów (29 [15%] w grupie kontrolnej i 30 [15%] w grupie badanej). Oszacowany przez Autorów badania w ramach analizy post-hoc 2-letni EFS w tej subpopulacji pacjentów wyniósł 54% [95% CI: 41; 66], 3-letni EFS 44% [95% CI: 31; 56] a 5-letni EFS 42% [95% CI: 29; 54] – raportowano z 34 zdarzenia i 28 zgonów [9].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym z/bez IL-2– analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS); w zależności od klinicznych czynników ryzyka, populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT (Suplement) [regresja pseudo wartości] [9].

Czynnik ryzyka		Skumulowany HR [95% CI]*	Wartość p*
EFS – wszystkie stadia choroby			
Wiek	Wiek ogólnie	-	0,932
	1,5-5 lat vs <1,5 roku	1,04 [0,65; 1,66]	0,879
	>5 lat vs <1,5 roku	1,11 [0,63; 1,95]	0,725
4. stadium choroby (vs choroba zlokalizowana, stadium 4s)		1,29 [0,67; 2,48]	0,454
TVD vs brak TVD		1,45 [1,04; 2,02]	0,030
VGPR lub PR vs CR		1,41 [1,02; 1,93]	0,035
Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy		0,82 [0,60; 1,13]	0,228
EFS dla pacjentów w 4. stadium choroby			
Wiek	Wiek ogólnie	-	0,7572
	1,5-5 lat vs <1,5 roku	1,16 [0,67; 2,01]	0,594
	>5 lat vs <1,5 roku	1,28 [0,67; 2,44]	0,456
Amplifikacja MYCN vs brak amplifikacji MYCN		1,33 [0,92; 1,91]	0,127
Więcej niż 1 miejsce przerzutów vs jedno miejsce przerzutów		1,89 [0,99; 3,64]	0,055
TVD vs brak TVD		1,51 [1,06; 2,16]	0,024
VGPR lub PR przed immunoterapią vs CR przed immunoterapią		1,46 [1,03; 2,07]	0,034
Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy		0,83 [0,59; 1,17]	0,289

*wartości podane w publikacji referencyjnej; TVD – chemioterapia oparta na topotecanie, winkrystynie i doksorubicynie; CR- ang. *complete response*; całkowita odpowiedź; PR – ang. *partial response*, częściowa odpowiedź; VGPR – ang. *very good partial response*, bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.

W wieloczynnikowej analizie post-hoc jedynymi niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi były bardzo dobra częściowa odpowiedź/częściowa odpowiedź przed rozpoczęciem immunoterapii i zastosowanie dodatkowo chemioterapii z topotekaniem, winkrystyną i doksorubicyną. Wykazano również, że powyższe czynniki mają znaczenie w subpopulacji pacjentów w 4. stadium choroby [9].

Skumulowane ryzyko nawrotu lub progresji choroby

Skumulowane ryzyko nawrotu lub progresji oszacowano z uwzględnieniem konkurencyjności ryzyka zgonu bez nawrotu lub progresji. Przy obliczaniu skumulowanego ryzyka zgonu niezwiązanego z nawrotem, uwzględniano nawrót lub progresję choroby jako konkurencyjne zjawiska. Porównanie skumulowanego ryzyka pomiędzy grupą badaną a kontrolną przeprowadzono z zastosowaniem metodyki Gray'a [9].

Skumulowane ryzyko nawrotu lub progresji choroby po 3 latach w grupie kontrolnej wynosiło 43% [95% CI: 36; 50], natomiast w grupie badanej 40% [95% CI: 33; 46]. Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że zastosowanie w grupie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p=0,87$) w zakresie skumulowanego ryzyka nawrotu lub progresji choroby po 3 latach [9].

Spośród 406 zrandomizowanych pacjentów, po 2 chorych w grupie badanej i kontrolnej zmarło w z przyczyn niezwiązanych z nawrotem choroby. Skumulowane ryzyko zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby wynosiło 2% [95% CI: 1; 3] [9].

Przeżycie całkowite – OS

Tabela 24. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnego przeżycia (OS); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT [9].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna) N=200	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 (gr. badana) N=206	RR [95% CI]*	Wartość p
3-letnie OS# % [95% CI]	69 [62; 75]	70 [63; 75]	-	-
5-letnie OS# % [95% CI]	63 [55; 69]	62 [55; 69]	-	0,968**
Liczba zgonów w ostatnim okresie obserwacji – n(%)	71 (35,5)*	70 (34,0)*	RR=0,96 [0,73; 1,25]	<0,05*

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej; **wartości podane w publikacji referencyjnej; # przeżycie całkowite oszacowane metodą Kaplana-Meiera; porównanie pomiędzy grupami przy zastosowaniu testu Log-rank, adjustowane względem wcześniejszej wysokodawkowej chemioterapii i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



3-letnie przeżycie całkowite wynosiło 70% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 69% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym (populacja ITT), natomiast 5-letnie OS oszacowano na odpowiednio 62% w grupie badanej i 63% w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami, w zakresie 5-letniego OS nie była istotna statystycznie ($p=0,968$).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu w ostatnim okresie obserwacji.

Ogólna odpowiedź na leczenie

Tabela 25. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem odpowiedzi na immunoterapię, w zależności od odpowiedzi na leczenie uzyskanej po leczeniu indukcyjnym (przed immunoterapią); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja ITT.

Odpowiedź na leczenie indukcyjne przed immunoterapią	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Łączna liczba pacjentów	Odpowiedź na leczenie po immunoterapii, n												
			Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna)						Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (gr. badana)						Łącznie
			CR	VGPR	PR	PD	Łącznie	Łącznie-R	CR	VGPR	PR	PD	Łącznie	Łącznie-R	
VGRP	85	16	17	-	99	42	16	20	14	-	9	43	20	36	
PR	49	5	8	4	7	24	13	11	5	5	4	25	16	29	
Łącznie	134	21	25	4	16	66	29	31	19	5	13	68	36	65	

CR – ang. *complete response*, całkowita odpowiedź; PD – ang. *progressive disease*, progresja choroby; PR – ang. *partial response*, częściowa odpowiedź; VGPR – ang. *very good partial response*, bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie; Łącznie-R – łączna liczba pacjentów z odpowiedzią.

Spośród 134 pacjentów z mierzalną chorobą, 65 (49%) uzyskało odpowiedź (bardzo dobrą częściową odpowiedź lub częściową odpowiedź) na immunoterapię, a 52 chorych (39%) – całkowitą odpowiedź na leczenie.

Ogólnie 29 (44%) z 66 pacjentów z mierzalną chorobą, leczonych dinutuksymabem wraz z kwasem 13-cis-retinowym uzyskało odpowiedź na immunoterapię a 21 (32%) całkowitą odpowiedź. W tej grupie, 16 (38%) z 42 chorych z bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie przed rozpoczęciem immunoterapii i 13 (54%) z 24 z częściową odpowiedzią przed immunoterapią uzyskało odpowiedź na leczenie immunoterapią w grupie kontrolnej (dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy). W grupie badanej, 36 (53%) z 68 pacjentów z mierzalną chorobą przed immunoterapią uzyskało odpowiedź na leczenie dinutuksymabem wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, a 31 (46%) uzyskało całkowitą odpowiedź. W tej grupie, 20 (47%) z 43 pacjentów z bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie przed immunoterapią i 16 (64%) z 25 chorych z częściową odpowiedzią przed immunoterapią (pozytywny wynik badania kośćca z zastosowaniem metajodobenzylguanidyny) uzyskało odpowiedź na leczenie dinutuksymabem wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA

W analizowanym badaniu APN311-302 [1]-[11] oceniano bezpieczeństwo dodania IL-2 do terapii dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym, a więc porównania nie stanowiącego bezpośredniego problemu decyzyjnego, którego dotyczy analiza kliniczna. Z uwagi na powyższe, obliczenia statystyczne przeprowadzono dla wybranych, głównych punktów końcowych związanych z profilem bezpieczeństwa: liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie, liczby zgonów, ogólnej toksyczności i ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych mających miejsce podczas leczenia (STAE), poszczególnych grup toksyczności terapii oraz ciężkich działań niepożądanych mających miejsce podczas leczenia, ocenionych jako co najmniej możliwie związane z podaniem dinutuksymabu beta.

We wszystkich tabelach oraz opisach tekstowych, zapisy „+ kwas 13-cis-retinowy” lub „wraz z kwasem 13-cis-retinowym” oznaczają, że dinutuksymab beta z lub bez IL-2 (w zależności od grupy badanej czy kontrolnej) był stosowany wraz z kwasem 13-cis-retinowym, podawanym w ramach standardowej opieki, w czasie fazy podtrzymującej leczenia.

W ramach aktualizacji analizy klinicznej (przeprowadzonej 10.05.2019 roku) zidentyfikowano publikacje pełnotekstową do badania APN311-302, Ladenstein i wsp. 2018 [9], zawierającą najnowsze dane zbierane do 31 lipca 2017 roku, której wyniki opisano w osobnym podrozdziale.

5.1.2.1. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE RAPORTU DOSTARCZONEGO PRZEZ ZAMAWIAJĄCEGO

W raporcie dostarczonym przez Zamawiającego, ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji bezpieczeństwa (ang. *safety set*; SAF) liczącej 366 pacjentów (grupa kontrolna: 183 pacjentów; grupa badana: 183 pacjentów) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dinutuksymabu beta [8].

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



[REDACTED]

[REDACTED]

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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



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



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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



		Qarziba®	Qarziba® + IL-2	IL-2
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite	100%	100%	100%
	Przeżycie całkowite (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie bez nawrotu	Przeżycie bez nawrotu	100%	100%	100%
	Przeżycie bez nawrotu (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od progresji	Przeżycie wolne od progresji	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od progresji (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od objawów	Przeżycie wolne od objawów	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od objawów (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od objawów i nawrotu	Przeżycie wolne od objawów i nawrotu	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od objawów i nawrotu (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od objawów i progresji	Przeżycie wolne od objawów i progresji	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od objawów i progresji (średnia)	100%	100%	100%

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		Qarziba®	Qarziba® + IL-2	IL-2
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite	100%	100%	100%
	Przeżycie całkowite (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie bez nawrotu	Przeżycie bez nawrotu	100%	100%	100%
	Przeżycie bez nawrotu (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od progresji	Przeżycie wolne od progresji	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od progresji (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od objawów	Przeżycie wolne od objawów	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od objawów (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od objawów i nawrotu	Przeżycie wolne od objawów i nawrotu	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od objawów i nawrotu (średnia)	100%	100%	100%
Przeżycie wolne od objawów i progresji	Przeżycie wolne od objawów i progresji	100%	100%	100%
	Przeżycie wolne od objawów i progresji (średnia)	100%	100%	100%

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W PORÓWNANIU DO DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO WYSOKIEGO RYZYKA – NA PODSTAWIE PUBLIKACJI PEŁNOTEKSTOWEJ

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane pochodzące z pełnotekstowej publikacji [9], do badania APN311-302, zidentyfikowanej w czasie aktualizacji analizy klinicznej, w której przedstawiono najnowsze wyniki zbierane do 31 lipca 2017 roku. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,7 roku [IQR; rozstęp międzykwartyłowy: 3,9; 5,3]. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali immunoterapię [9].

Spośród 183 pacjentów ocenianych w grupie kontrolnej, otrzymującej dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym, 160 (87%) ukończyło wszystkie zaplanowane cykle immunoterapii, natomiast w grupie badanej, leczonej dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, 117 (62%) ze 188 chorych. W grupie kontrolnej 3/183 (2%) pacjentów przerwało leczenie z uwagi na wystąpienie zdefiniowanej w protokole toksyczności terapii, a u 20/183 (11%) wstrzymano immunoterapię po medianie 2 cykli [zakres: 2-4 cykli]. Z kolei w grupie badanej, 13/188 (7%) chorych

pacjentów przerwało leczenie z uwagi na wystąpienie zdefiniowanej w protokole toksyczności terapii, a u 58/188 (31%) wstrzymano immunoterapię po medianie 2 cykli [zakres: 1-4 cykli]. Spośród 58 pacjentów, 40 (69%) zaprzestało stosowania zarówno dinutuksymabu beta jak i IL-2, 12 (21%) jedynie dinutuksymabu beta a 6 (10%) jedynie IL-2 [9].

Spośród 371 pacjentów ocenianych pod kątem ukończenia terapii, 78 (21%) zaprzestało stosowania immunoterapii, w tym odpowiednio w grupie kontrolnej i w grupie badanej 11/183 (6%) i 21/188 (11%) z powodu progresji choroby; 9 (5%) i 31 (16%) z powodu toksyczności. W przypadku 4 (1%) chorych przerwano leczenie z uwagi na decyzję rodziców, a u 2 (<1%) pacjentów z nieznanymi powodów [9].

Spośród 406 zrandomizowanych pacjentów, 4 (po 2 w grupie badanej i kontrolnej) zmarło w z powodów niezwiązanych z nawrotem choroby. Dwóch chorych zmarło w czasie stosowania immunoterapii: jeden 37. dnia po randomizacji w wyniku zastoinowej niewydolności serca i nadciśnienia płucnego spowodowanego zespołem przesiąkania włóściczek podczas pierwszego cyklu dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2; u drugiego pacjenta rozwinął się zespół zaburzeń oddechowych z uwagi na infekcję podczas 3. cyklu dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym, co doprowadziło do zgonu 108 dni po randomizacji. Kolejne 2 z 4 zgonów odnotowano u pacjentów po 5 cyklach immunoterapii: jeden chory leczony dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 zmarł w wyniku zwłóknienia płuc 1396 dni (3,8 roku) po randomizacji, a kolejny pacjent z grupy leczonej dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym zmarł w wyniku inwazyjnego zakażenia grzybiczego i niewydolności wielonarządowej 513 dni (1,5 roku) po randomizacji [9].

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnego profilu bezpieczeństwa [9].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy n/N (%) (gr. kontrolna)	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 n/N (%) (gr. badana)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Pacjenci, którzy ukończyli immunoterapię	160/200 (80)*	117/206 (57)*	RB=0,71 [0,62; 0,81]	<0,05	NNH=5 [4; 7]
Pacjenci, którzy przerwali immunoterapię [ang. <i>interrupted immunotherapy</i>]	3/183 (2)	13/188 (7)	RR=4,22 [1,32; 13,65]	<0,05	NNH=19 [10; 78]
Pacjenci którzy zaprzestali immunoterapii [ang. <i>stopped immunotherapy</i>]	20/183 (11)	58/188 (31)	RR=2,82 [1,79; 4,50]	<0,05	NNH=6 [4; 9]

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy n/N (%) (gr. kontrolna)	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 n/N (%) (gr. badana)	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Przerwanie immunoterapii z powodu progresji choroby	11/183 (6)	21/188 (11)	RR=1,86 [0,94; 3,70]	>0,05	-
Przerwanie immunoterapii z powodu toksyczności	9/183 (5)	31/188 (16)	RR=3,35 [1,68; 6,78]	<0,05	NNH=9 [6; 19]
Zgony niezwiązane z nawrotem choroby	2/200 (1)	2/206 (1)	RR=0,97 [0,17; 5,46]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby, w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 4,7 roku, jak również przerwania immunoterapii z powodu progresji choroby.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem:

- nieukończenia pełnych cykli immunoterapii;
- przerwania/zaprzestania [*interrupted/stopped immunotherapy*] leczenia;
- przerwania immunoterapii z powodu jej toksyczności,

w analizowanym okresie obserwacji.

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie dodatkowo IL-2, spowoduje, że 1 pacjent na:

- 5 chorych nie ukończy pełnej immunoterapii;
- 19 chorych przerwie immunoterapię [*ang. interrupted immunotherapy*];
- 6 chorych zaprzestanie immunoterapii [*ang. stopped immunotherapy*];
- 9 chorych przerwie immunoterapię z powodu toksyczności;

w analizowanym okresie obserwacji.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 35. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem toksyczności o nasileniu 1-4[^] stopnia; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; [9].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna)		Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (gr. badana)		RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	N	n	N	n			
Toksyczność niehematologiczna	186	181	192	188	1,01 [0,97; 1,05]	>0,05	-
Toksyczność hematologiczna							
Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	186	165	191	177	1,04 [0,98; 1,12]	>0,05	-
Nieprawidłowa liczba białych krwinek	186	151	191	156	1,01 [0,91; 1,11]	>0,05	-
Nieprawidłowa liczba granulocytów	186	142	191	157	1,08 [0,97; 1,20]	>0,05	-
Nieprawidłowa liczba płytek krwi	186	120	191	161	1,31 [1,16; 1,49]	<0,05	NNH=6 [4; 10]
Toksyczność ogólna							
Toksyczność związana z ogólnym stanem‡	185	143	192	167	1,13 [1,02; 1,24]	<0,05	NNH=11 [6; 51]
Gorączka	185	144	190	162	1,10 [0,99; 1,21]	>0,05	-
Infekcje	185	105	191	131	1,21 [1,03; 1,42]	<0,05	NNH=9 [5; 49]
Reakcje nadwrażliwości	185	97	191	116	1,16 [0,97; 1,39]	>0,05	-
Pokrzywka	185	120	192	144	1,16 [1,02; 1,33]	<0,05	NNH=10 [6; 79]
Zespół przesiąkania włośniczek §	119	28	125	54	1,84 [1,26; 2,70]	<0,05	NNH=6 [4; 13]
Zespół uwalniania cytokin	118	23	123	38	1,59 [1,02; 2,50]	<0,05	NNH=9 [5; 248]
Ból związany z immunoterapią	122	80	124	96	1,18 [1,01; 1,39]	<0,05	NNH=9 [5; 183]
Toksyczność żołądkowo-jelitowa							
Nudności lub wymioty	185	97	191	123	1,23 [1,03; 1,47]	<0,05	NNH=9 [5; 51]
Biegunka	185	92	192	117	1,23 [1,02; 1,48]	<0,05	NNH=9 [5; 87]
Zaparcie	185	75	191	49	0,63 [0,47; 0,85]	<0,05	NNT=7 [5; 19]

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna)		Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (gr. badana)		RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	N	n	N	n			
					0,85]		
Zapalenie jamy ustnej	185	29	191	42	1,40 [0,92; 2,15]	>0,05	-
Toksyczność kardiologiczna							
Nieprawidłowa funkcja serca	182	4	191	8	1,91 [0,62; 5,87]	>0,05	-
Nieprawidłowa funkcja skurczowa lewej komory serca podczas badania echokardiograficznego (LV/SV)	182	1	189	8	7,70 [1,27; 47,24]	<0,05	NNH=28 [14; 141]
Hipotensja	182	43	191	72	1,60 [1,17; 2,20]	<0,05	NNH=8 [5; 22]
Nadciśnienie	182	20	190	13	0,62 [0,32; 1,20]	>0,05	-
Toksyczność w obrębie nerek							
Nieprawidłowy poziom kreatyniny	185	18	192	33	1,77 [1,04; 3,02]	<0,05	NNH=14 [7; 180]
Białkomocz	184	15	191	13	0,83 [0,41; 1,68]	>0,05	-
Krwimocz	183	16	191	22	1,41 [0,76; 2,60]	>0,05	-
Nieprawidłowy współczynnik filtracji kłębuskowej	183	11	190	11	0,96 [0,44; 2,12]	>0,05	-
Neurotoksyczność							
Neurotoksyczność centralnego układu nerwowego	185	20	191	33	1,60 [0,96; 2,67]	>0,05	-
Neurotoksyczność obwodowego układu nerwowego	185	12	191	24	1,94 [1,01; 3,73]	<0,05	NNH=17 [9; 784]
Toksyczność w obrębie wątroby							
Nieprawidłowy poziom bilirubiny	185	16	192	33	1,99 [1,15; 3,47]	<0,05	NNH=12 [7; 56]
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginanowej	185	117	192	124	1,02 [0,88; 1,19]	>0,05	-
Toksyczność w obrębie oczu							
Rozszerzone źrenice	123	15	125	30	1,97 [1,13; 3,47]	<0,05	NNH=9 [5; 45]
Zaburzenia akomodacji oka	121	7	125	14	1,94 [1,11; 3,41]	<0,05	NNH=9 [5; 51]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy (gr. kontrolna)		Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (gr. badana)		RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	N	n	N	n			
Tarcza zastoinowa	120	7	123	2	0,28 [0,07; 1,15]	>0,05	-

N-liczba pacjentów uwzględniona w analizie, n- liczba pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenie; ^Całkowita liczba pacjentów z toksycznością terapii 1-4 stopnia obliczona przez Autorów analizy poprzez zsumowanie liczby pacjentów doświadczających toksyczności 1-2 stopnia, 3 stopnia oraz 4 stopnia, na podstawie danych z publikacji referencyjnej; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych zawartych w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zaparcia o 1-4 stopniu nasilenia w analizowanym okresie obserwacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnego statystycznie ($p > 0,05$) wzrostu ryzyka wystąpienia:

- toksyczności niehematologicznej o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu hemoglobiny, nieprawidłowej liczby białych krwinek czy liczby granulocytów o 1-4 stopniu nasilenia;
- gorączki o 1-4 stopniu nasilenia;
- reakcji nadwrażliwości o 1-4 stopniu nasilenia;
- zapalenia jamy ustnej o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowej funkcji serca o 1-4 stopniu nasilenia;
- nadciśnienia o 1-4 stopniu nasilenia;
- białkomoczu czy krwiomoczu o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego współczynnika filtracji kłębuszkowej o 1-4 stopniu nasilenia;
- neurotoksyczności w obrębie centralnego układu nerwowego o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej o 1-4 stopniu nasilenia;
- tarczy zastoinowej o 1-4 stopniu nasilenia;

w analizowanym okresie obserwacji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w

porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- nieprawidłowej liczby płytek krwi o 1-4 stopniu nasilenia;
- toksyczności związanej ze stanem ogólnym o 1-4 stopniu nasilenia;
- infekcji o 1-4 stopniu nasilenia;
- pokrzywki o 1-4 stopniu nasilenia;
- zespołu przesiąkania włósniczek o 1-4 stopniu nasilenia;
- zespołu uwalniania cytokin o 1-4 stopniu nasilenia;
- bólu związanego z immunoterapią o 1-4 stopniu nasilenia;
- nudności lub wymiotów o 1-4 stopniu nasilenia;
- biegunki o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowej funkcji skurczowej lewej komory serca podczas badania echokardiograficznego (LV/SV) o 1-4 stopniu nasilenia;
- hipotensji o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu kreatyniny o 1-4 stopniu nasilenia;
- neurotoksyczności w obrębie obwodowego układu nerwowego o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu bilirubiny o 1-4 stopniu nasilenia;
- rozszerzenia źrenic o 1-4 stopniu nasilenia;
- zaburzeń akomodacji oka o 1-4 stopniu nasilenia,

w analizowanym okresie obserwacji.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie dodatkowo IL-2, spowoduje, że u 1 pacjenta na 7 chorych nie wystąpi zaparcie o 1-4 stopniu nasilenia, w analizowanym okresie obserwacji.

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie dodatkowo IL-2, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 6 chorych wystąpi nieprawidłowa liczba płytek krwi o 1-4 stopniu nasilenia;
- 11 chorych wystąpi toksyczność związana z ogólnym stanem o 1-4 stopniu nasilenia;
- 9 chorych wystąpi infekcja o 1-4 stopniu nasilenia;
- 10 chorych wystąpi pokrzywka o 1-4 stopniu nasilenia;
- 6 chorych wystąpi zespół przesiąkania włósniczek o 1-4 stopniu nasilenia;
- 9 chorych wystąpi zespół uwalniania cytokin o 1-4 stopniu nasilenia;
- 9 chorych wystąpi ból związany z immunoterapią o 1-4 stopniu nasilenia;
- 9 chorych wystąpią nudności lub wymioty o 1-4 stopniu nasilenia;
- 9 chorych wystąpi zaparcie o 1-4 stopniu nasilenia;
- 28 chorych wystąpi nieprawidłowa funkcja skurczowa lewej komory serca podczas badania echokardiograficznego (LV/SV) o 1-4 stopniu nasilenia;

- 8 chorych wystąpi hipotensja o 1-4 stopniu nasilenia;
 - 14 chorych wystąpi nieprawidłowy poziom kreatyniny o 1-4 stopniu nasilenia;
 - 17 chorych wystąpi neurotoksyczność w obrębie obwodowego układu nerwowego o 1-4 stopniu nasilenia;
 - 12 chorych wystąpi nieprawidłowy poziom bilirubiny o 1-4 stopniu nasilenia;
 - 9 chorych wystąpi rozszerzenie źrenic o 1-4 stopniu nasilenia;
 - 9 chorych wystąpią zaburzenia akomodacji oka o 1-4 stopniu nasilenia;
- w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem toksyczności; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; [9].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy n(%) (gr. kontrolna)				Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 n(%) (gr. badana)			
	N [^]	Stopnia 1-2*	Stopnia 3	Stopnia 4	N [^]	Stopnia 1-2	Stopnia 3	Stopnia 4
Toksyczność niehematologiczna	186	59 (32)	105 (56)	10 (5)	192	22 (11)	113 (59)	53 (28)
Toksyczność hematologiczna								
Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	186	86 (46)	69 (37)	10 (5)	191	51 (27)	102 (53)	24 (13)
Nieprawidłowa liczba białych krwinek	186	103 (55)	42 (23)	6 (3)	191	87 (46)	51 (27)	18 (9)
Nieprawidłowa liczba granulocytów	186	80 (43)	43 (23)	19 (10)	191	46 (24)	69 (36)	42 (22)
Nieprawidłowa liczba płytek krwi	186	56 (30)	40 (22)	24 (13)	191	44 (23)	61 (32)	56 (29)
Toksyczność ogólna								
Toksyczność związana z ogólnym stanem‡	185	113 (61)	24 (13)	6 (3)	192	89 (46)	66 (34)	12 (6)
Gorączka	185	119 (64)	24 (13)	1 (1)	190	86 (45)	66 (35)	10 (5)
Infekcje	185	58 (31)	47 (25)	0	191	67 (35)	58 (30)	6 (3)
Reakcje nadwrażliwości	185	78 (42)	14 (8)	5 (3)	191	77 (40)	32 (17)	7 (4)
Pokrzywka	185	111 (60)	9 (5)	0	192	125 (65)	19 (10)	0
Zespół przesiąkania włósniczek §	119	23 (19)	5 (4)	0	125	35 (28)	16 (13)	3 (2)
Zespół uwalniania cytokine	118	18 (15)	5 (4)	0	123	29 (24)	9 (7)	0
Ból związany z immunoterapią	122	61 (50)	19 (16)	0	124	64 (52)	31 (25)	1 (1)
Toksyczność żołądkowo-jelitowa								
Nudności lub wymioty	185	87 (47)	9 (5)	1 (1)	191	106 (55)	14 (7)	3 (2)
Biegunka	185	79 (43)	10 (5)	3 (2)	192	76 (40)	34 (18)	7 (4)
Zaparcie	185	75 (41)	0	0	191	42 (22)	4 (2)	3 (2)
Zapalenie jamy ustnej	185	26 (14)	0	3 (2)	191	39 (20)	2 (1)	1 (1)
Toksyczność kardiologiczna								
Nieprawidłowa funkcja serca	182	0	3 (2)	1 (1)	191	4 (2)	3 (2)	1 (1)

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy n(%) (gr. kontrolna)				Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 n(%) (gr. badana)			
	N [^]	Stopnia 1-2*	Stopnia 3	Stopnia 4	N [^]	Stopnia 1-2	Stopnia 3	Stopnia 4
Nieprawidłowa funkcja skurczowa lewej komory serca podczas badania echokardiograficznego (LV/SV)	182	0	0	1 (1)	189	7 (4)	0	1 (1)
Hipotensja	182	30 (16)	12 (7)	1 (1)	191	40 (21)	25 (13)	7 (4)
Nadciśnienie	182	13 (7)	7 (4)	0	190	10 (5)	3 (2)	0
Toksyczność w obrębie nerek								
Nieprawidłowy poziom kreatyniny	185	15 (8)	3 (2)	0	192	31 (16)	2 (1)	0
Białkomocz	184	15 (8)	0	0	191	13 (7)	0	0
Krwimocz	183	16 (9)	0	0	191	22 (12)	0	0
Nieprawidłowy współczynnik filtracji kłębuszkowej	183	8 (4)	3 (2)	0	190	10 (5)	1 (1)	0
Neurotoksyczność								
Neurotoksyczność centralnego układu nerwowego	185	17 (9)	3 (2)	0	191	22 (12)	3 (2)	8 (4)
Neurotoksyczność obwodowego układu nerwowego	185	11 (6)	1 (1)	0	191	18 (9)	5 (3)	1 (1)
Toksyczność w obrębie wątroby								
Nieprawidłowy poziom bilirubiny	185	11 (6)	4 (2)	1 (1)	192	26 (14)	6 (3)	1 (1)
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginanowej	185	86 (46)	30 (16)	1 (1)	192	80 (42)	43 (22)	1 (1)
Toksyczność w obrębie oczu								
Rozszerzone źrenice	123	15 (12)	0	0	125	30 (24)	0	0
Zaburzenia akomodacji oka	121	6 (5)	0	1 (1)	125	14 (11)	0	0
Tarcza zastoinowa	120	7 (6)	0	0	123	2 (2)	0	0

[^]Pacjenci byli uwzględniani zgodnie z maksymalnym stopniem toksyczności odnotowanym we wszystkich raportowanych cyklach i występującej w co najmniej jednym cyklu leczenia. Zdarzenia określano zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Criteria (CTC). Suma (N) to liczba pacjentów ze stopniem nasilenia toksyczności 0-4 wg. CTC. Przypadki CTC stopnia 1 i 2, stopnia 3 i stopnia 4 CTC są wskazane w tabeli; różnica między sumą zdarzeń raportowanych w tych kolumnach a wartością N odpowiada liczbie zdarzeń o nasileniu 0 (brak AE w tej kategorii); Echo LV / SV = ultrasonografia sercowo-naczyniowa, frakcja skracania lewej komory. *Wszystkie zdarzenia stopnia 1-2 są uwzględnione. † stopień 3 zdefiniowany jako pacjent leżący, wymagający opieki; stopień 4 - potrzebna intensywne opieka, bardzo chory. ‡ W przypadku jednego pacjenta w grupie dinutuksymabu beta doszło do rozwoju zakażenia stopnia 5 i zmarł w wyniku zespołu ostrej niewydolności oddechowej (w dniu 108 po randomizacji do fazy immunoterapii, w cyklu 3 immunoterapii). § Jeden dodatkowy pacjent w grupie badanej (dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2 miał zespół przesiąkania włócniczek stopnia 5, (zmarł 37 dnia po randomizacji, podczas pierwszego cyklu immunoterapii).

Spośród wymienionych w powyższej tabeli zdarzeń/działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia w grupie badanej, stosującej dodatkowo IL-2 raportowano częścię:

- toksyczność hematologiczną;
- ogólną toksyczność
- neurotoksyczność.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 37. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem głównej toksyczności, w zależności od cyklu immunoterapii; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; (Suplement) [9].

Toksyczność	Grupa	Cykl 1 n/N (%)	Cykl 2 n/N (%)	Cykl 3 n/N (%)	Cykl 4 n/N (%)	Cykl 5 n/N (%)
Toksyczność związana ze stanem ogólnym	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	22/183 (12)	12/177 (7)	11/172 (6)	12/166 (7)	6/164 (4)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	55/189 (29)	39/178 (22)	25/175 (14)	15/167 (9)	13/161 (8)
Ból związany z immunoterapią	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	18/121 (15)	3/118 (3)	1/114 (1)	1/110 (1)	0/111 (0)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	29/124 (23)	7/110 (6)	5/106 (5)	1/100 (1)	1/99 (1)
Infekcje	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	23/182 (13)	15/180 (8)	11/171 (6)	10/170 (6)	6/166 (4)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	28/189 (15)	19/179 (11)	18/178 (10)	14/168 (8)	13/163 (8)
Gorączka	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	18/185 (10)	3/180 (2)	2/173 (1)	2/170 (1)	5/167 (3)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	55/187 (29)	33/180 (18)	22/178 (12)	17/169 (10)	11/164 (7)
Reakcja nadwrażliwości	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	4/180 (2)	4/177 (2)	3/167 (2)	5/167 (3)	6/163 (4)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	24/189 (13)	15/177 (8)	7/177 (4)	3/169 (2)	5/163 (3)
Pokrzywka	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	3/182 (2)	2/179 (1)	0/168 (0)	0/167 (0)	4/165 (2)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	12/191 (6)	3/179 (2)	3/177 (2)	3/169 (2)	2/163 (1)
Zespół przesiąkania włósniczek	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	5/119 (4)	1/116 (1)	0/113 (0)	0-109 (0)	0/107 (0)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	7/121 (11)	4/117 (3)	2/114 (2)	1/107 (1)	2/103 (2)
Zespół uwalniania cytokin	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	5/118 (4)	1/116 (1)	0/112 (0)	0/108 (0)	0/106 (0)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	7/121 (6)	5/117 (4)	3/114 (3)	4/107 (4)	2/102 (2)
Biegunka	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	6/186 (3)	4/181 (2)	3/173 (2)	4/170 (2)	1/168 (1)
	Dinutuksymab beta+13-cis-	27/192 (14)	14/180 (8)	13/178 (7)	5/170 (3)	3/164 (2)

5.1. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów po terapii indukcyjnej



Toksyczność	Grupa	Cykl 1 n/N (%)	Cykl 2 n/N (%)	Cykl 3 n/N (%)	Cykl 4 n/N (%)	Cykl 5 n/N (%)
	RA+IL-2					
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginanowej	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	7/186 (4)	13/182 (7)	10/173 (6)	8/170 (5)	8/168 (5)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	17/192 (9)	14/180 (8)	14/178 (8)	12/170 (7)	10/164 (6)
Toksyczność w obrębie centralnego układu nerwowego	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	2/186 (1)	2/182 (1)	1/173 (1)	1/170 (1)	0/168 (0)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	6/192 (3)	2/180 (1)	2/178 (1)	0/170 (0)	1/164 (1)
Zaburzenia akomodacji oka	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	1/121 (1)	0/119 (0)	0/116 (0)	0/112 (0)	0/110 (0)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	0/125 (0)	0/181 (0)	0/116 (0)	0/110 (0)	0/105 (0)
Tarcza zastoynowa	Dinutuksymab beta+13-cis-RA	0/191 (0)	0/119 (0)	0/115 (0)	0/112 (0)	0/110 (0)
	Dinutuksymab beta+13-cis-RA+IL-2	0/123 (0)	0/116 (0)	0/114 (0)	0/108 (0)	0/103 (0)

Ból o nasileniu 3-4 stopnia częściej obserwowany był podczas 1. cyklu immunoterapii (u 15% chorych w grupie kontrolnej i 23% w grupie badanej), natomiast wraz z kolejnymi cyklami leczenia ryzyko wystąpienia bólu malało i w 5. cyklu wynosiło 0% w grupie kontrolnej i 1% w grupie badanej. Również ryzyko wystąpienia innych zdarzeń/działań niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia, w tym niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, toksyczności związanej ze stanem ogólnym, infekcji, zespołu przesiąkania włósniczek, zespołu uwalniania cytokin czy biegunki było najwyższe podczas 1. cyklu immunoterapii przy czym wyraźnie obniżało się wraz z kolejnymi cyklami leczenia [9].

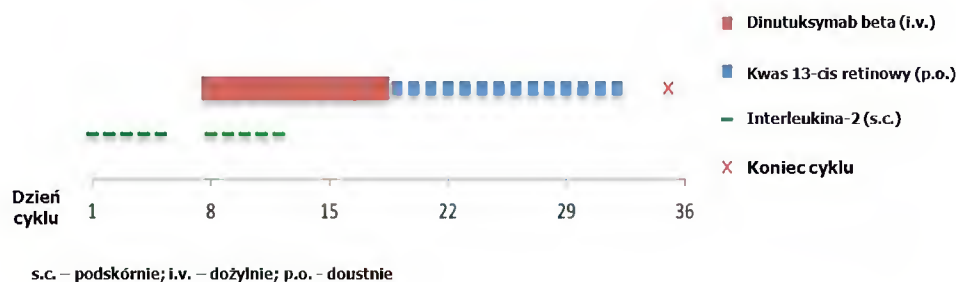
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono prospektywne badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe (10 ośrodków), fazy I/II, składające się dwóch etapów (etap I miał na celu określenie dawki, etap II stanowił fazę potwierdzającą) o akronimie APN311-202 [12]–[18], opisane na podstawie 3 abstraktów konferencyjnych [12]–[13], danych z rejestru badań klinicznych [16], [17], raportu z wstępnymi wynikami z badania, dostarczonego przez Zamawiającego [18] oraz publikacji pełnotekstowej [15], zidentyfikowanej w czasie aktualizacji analizy klinicznej. Do badania włączono pacjentów w wieku 1-21 lat z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (opornym na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. W pierwszym etapie badania (faza określająca dawkę, w której wzięło udział 24 pacjentów) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 7 mg/m², 10 mg/m² lub 15 mg/m² w postaci ciągłej infuzji (czas infuzji wahał się w zakresie od 10-21 dni co ostatecznie dawało całkowitą dawkę dinutuksymabu beta na cykl odpowiednio: 100 mg/m²; 150 mg/m² lub 210 mg/m²). W przypadku pacjentów ważących ≤12 kg, dinutuksymab beta podawano w dawce w przeliczeniu na mg/kg/dzień (czyli dawki 7; 10; 15 mg/m² = 0,23; 0,33; 0,5 mg/kg). Dinutuksymab beta podawano w postaci ciągłej infuzji w cyklach długości 35-49 dni (w zależności od czasu trwania infuzji) rozpoczynając każdego 8 dnia cyklu. Planowano podanie 5 cykli immunoterapii, ale jedynie w 1 cyklu testowano różne dawki leku. Dawka dinutuksymabu beta 10 mg/m² podawana przez 10 dni (całkowita dawka kumulacyjna na cykl: 100 mg/m²) spełniła główny punkt końcowy badania związany z bólem i toksycznością, stąd też była stosowana w drugim etapie badania. W etapie drugim (faza potwierdzająca, w której wzięło udział 20 osób, w momencie analizy wstępnej) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m² przez 10 dni (całkowita dawka na cykl: 100 mg/m²) [18]. Zastosowana w badaniu dawka dinutuksymabu beta wynosząca 100 mg/m²/cykl oraz forma podania (infuzja ciągła) była zgodna z dawkowaniem przedstawionym w proponowanym programie lekowym [108] jak i charakterystyce produktu leczniczego [60].

Tabela 38. Schemat podawania dinutuksymabu beta w fazie badania mającej na celu określenie dawki [18].

Dzienna dawka dinutuksymabu beta [mg/m ²]	Czas trwania infuzji dinutuksymabu beta [dni]		
7	14	21	-
10	10	15	21
15	-	10	14
Całkowita dawka na cykl [mg/m²]	100	150	210

W obu etapach badania dinutuksymab beta podawany był razem z IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym. IL-2 była podawana podskórnie w dawce 6×10^6 jednostek międzynarodowych/m²/dzień w dwóch 5-dniowych blokach (dzień 1-5 oraz dzień 8-12 każdego cyklu). W przypadku pacjentów ważących ≤ 12 kg IL-2 podawano w dawce $0,2 \times 10^6$ jednostek międzynarodowych/m²/dzień w dwóch 5-dniowych blokach (dzień 1-5 oraz dzień 8-12 każdego cyklu). W celu miejscowego złagodzenia bólu stosowano plastry znieczulające 30 minut przez wstrzyknięciem. Kwas 13-cis-retinowy podawano wszystkim pacjentom w dawce 160 mg/m²/dzień (dwa razy dziennie, doustnie, w dwóch równych częściach) przez 14 dni po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta. Pierwszy dzień podawania kwasu 13-cis-retinowego zależał od czasu trwania infuzji i mógł to być dzień 19, 23, 24 lub 30 każdego cyklu. Pacjenci o masie ciała powyżej 12 kg, którzy nie byli w stanie połknąć kapsułki z kwasem 13-cis-retinowym otrzymywali go w dawce 200 mg/m².



Schemat 3. Schemat podawania diuntuksymabu beta, kwasu 13-cis retinowego i IL-2 w czasie badania [18].

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji pacjentów PPS (ang. *per protocol set*) liczącej 124 pacjentów (wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu) [12], [13] jak również przedstawiono wyniki wstępnej analizy dla populacji FAS liczącej 44 chorych (44 pierwszych pacjentów włączonych do badania – populacja FAS definiowana jako wszyscy pacjenci przyjmujący dinutuksymab beta i u których przeprowadzono wyjściową ocenę nowotworu oraz co najmniej jedną ocenę nowotworu po rozpoczęciu leczenia) [18]. Dane z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w ramach wstępnej analizy wyników badania dla populacji bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set; SAF*) definiowanej jako wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali dinutuksymab beta (N=44). Okres leczenia w badaniu wynosił 5 cykli dinutuksymabu beta (cykl po ustaleniu dawki w 1 etapie trwał 35 dni). Natomiast w badaniu nie podano jak długo trwał okres obserwacji (w przypadku analizy wstępnej (N=44) czas trwania badania od włączenia 1 pacjenta do ostatniej wizyty kontrolnej w ramach analizy wstępnej wynosił od 25 stycznia 2012 roku do 29 czerwca 2015 roku) [18].

Z tego względu, że wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące głównie z pełnotekstowego raportu z badania dostarczonego przez Zamawiającego [18].

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie kryteriów włączenia pacjentów do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego [108] (w zakresie: Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego) z kryteriami włączenia pacjentów biorących udział w badaniu APN311-202.

Tabela 39. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów przedstawionych w proponowanym programie lekowym [108] (w zakresie: leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego) z kryteriami włączenia pacjentów biorących udział w badaniu APN311-202.

	Kryteria włączenia w ramach badania APN311-202
	Pacjenci z zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym zgodnie z kryteriami INSS.
	Pacjenci w wieku 1-21 lat.
	<p>Pacjenci spełniający jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z nerwiakiem zarodkowym 4 stopnia, którzy brali udział w badaniu APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEX) z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym po 2 lub więcej liniach leczenia lub pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do etapu badania APN311-302, w którym stosowano dinutuksymab beta z powodu zbyt dużego odstępu czasu od wysokodawkowej chemioterapii do rozpoczęcia immunoterapii lub pacjenci którzy otrzymywali standardową wysokodawkową pierwszą linię leczenia (inną niż w ramach badania APN311-302) składającą się z intensyfikowanej fazy indukcyjnej, wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepienia komórek macierzystych, • pacjenci z leczoną i odpowiadającą na terapię nawrotową postacią choroby (pierwotnie nerwiak zarodkowy 4 stopnia), bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania, • pacjenci z leczoną i odpowiadającą na leczenie nawrotową, rozсіяną postacią nerwiaka zarodkowego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania.
	Wyrażenie zgody na założenie centralnego dostępu żylnego (jeśli jeszcze nie został założony).
	Pacjenci z progresją choroby byli wykluczani z badania.
	<p>Pacjenci z adekwatną funkcją wątroby definiowaną jako poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej <5 razy powyżej normy oraz całkowitą bilirubiną <1,0 mg/dl.</p> <p>Pacjenci z adekwatną funkcją nerek definiowaną jako poziom kreatyniny w surowicy <1,5 mg/dl lub klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej >60 ml/minutę/1,73m².</p>
	Negatywny wynik testów na obecność wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV) oraz wirusa zapalenia wątroby

5.2. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu pierwotnie opornego lub nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego



	Kryteria włączenia w ramach badania APN311-202
	typu B (HBV).
	Pismemna zgoda na udział w badaniu.
	Pacjenci wcześniej leczeni dinutuksymabem lub dinutuksymabem beta byli wykluczani z badania, stąd brak możliwości wystąpienia neutralizujących przeciwciał HACA.
	Negatywny wynik testu ciąży u kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów w wieku rozrodczym, przerwanie karmienia piersią.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu APN311-202.

Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu APN311-202.

Punkt końcowy
Skuteczność kliniczna
Brak konieczności podania morfiny po pierwszych 5 dniach infuzji dinutuksymabu beta w trakcie pierwszego cyklu u $\geq 80\%$ pacjentów – pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczący bólu.
Wzrost o 500% i/lub bezwzględny minimalny wzrost liczby komórek NK (ang. <i>natural killer</i>) wykazujących ekspresję receptorów CD16/CD56 do poziomu ≥ 100 komórek/ μl w 15 dniu pierwszego cyklu u $\geq 80\%$ pacjentów – pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczący efektywności klinicznej.*
Mierzalny poziom dinutuksymabu beta wynoszący co najmniej 1 $\mu\text{g/ml}$ w 15 dniu pierwszego cyklu u $\geq 80\%$ pacjentów – pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczący efektywności klinicznej
wystąpienie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i> , ADCC) oraz poziom zaktywizowanych komórek NK powyżej poziomu wyjściowego u $\geq 80\%$ pacjentów.*
Stwierdzenie rozpuszczalnego receptora IL-2 oraz cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC).*
Stwierdzenie odpowiedzi antyidiotypowej na podstawie obecności ludzkich przeciwciał anti-mysich (ang. <i>Human anti-mouse antibody</i> , HAMA) oraz ludzkich przeciwciał anti-chimerycznych (ang. <i>Human anti-chimeric antibody</i> , HACA).*
Wzrost bezwzględnej liczby limfocytów o 50% względem wartości wyjściowej.*
Wzrost bezwzględnej liczby komórek NK >1000 komórek/ μl u $\geq 80\%$ pacjentów.*
Stężenie dinutuksymabu beta.*
Odpowiedź przeciwnowotworowa u pacjentów z mierzalną chorobą określaną za pomocą badań immunocytologicznych, scyntygrafii MIBG, tomografii komputerowej i/lub obrazowania MRI.
Wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i> ; OS).
Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> ; EFS).
Profil bezpieczeństwa
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane
Jakiegokolwiek działania niepożądane ocenione jako możliwie związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta lub IL-2
Jakiegokolwiek działania niepożądane ocenione jako możliwie związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta
Jakiegokolwiek działania niepożądane ocenione jako możliwie związane z zastosowaniem IL-2
Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane ocenione jako możliwie związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta lub IL-2

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy
Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane ocenione jako możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta
Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane ocenione jako możliwe związane z zastosowaniem IL-2
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, które uległy zmniejszeniu po zmniejszeniu dawki/przerwaniu dinutuksymabu beta
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, które uległy zmniejszeniu po zmniejszeniu dawki/przerwaniu IL-2
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły ponownie po wznowieniu podawania dinutuksymabu beta
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły ponownie po wznowieniu podawania IL-2
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do okresowego lub trwałego przerwania terapii
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu
Zgon (wszystkie udokumentowane przypadki)
Zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów
Zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów i zostały ocenione jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem
Działania niepożądane mające miejsce podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów i zostały ocenione jako możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabem beta z podziałem na nasilenie
Ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia
Ciężkie zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta lub IL-2, z podziałem na nasilenie
Ciężkie zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta, z podziałem na nasilenie

*punkty końcowe dotyczące parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, których wyników nie przedstawiono we wstępnym raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego.



5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO

We wszystkich tabelach oraz opisach tekstowych, zapisy „+ kwas 13-cis-retinowy” lub „wraz z kwasem 13-cis-retinowym” oznaczają, że dinutuksymab z IL-2 był stosowany wraz z kwasem 13-cis-retinowym, podawanym w ramach standardowej opieki.

[Redacted 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 content]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Konieczność podania morfiny

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Odpowiedź na leczenie

[Redacted text]

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

5.2. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu pierwotnie opornego lub nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego



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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania i poprawą lub brakiem objawów choroby po rozpoczęciu immunoterapii

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Przeżycie wolne od zdarzeń – EFS

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[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 text block]

[Redacted text block]

Ogólne przeżycie – OS

[Redacted text block]

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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wyniki dotyczące populacji PPS (124 pacjentów)

Tabela 51. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ogólnego przeżycia (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja PPS [12], [13].

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 N=124
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie	40%
2-letni OS	64%±6%
OS – średnia (SD) [lata]	2,7± 0,2
OS* – mediana (95%CI) [lata]	3,7 (2,0; 3,7)
2-letnie EFS	53%±6%
EFS – średnia (SD) [lata]	2,0 ± 0,2
EFS – mediana (95%CI) [lata]	2,3 (1,3; 3,3)

*w publikacjach referencyjnych podano dwukrotnie wartość mediany dla EFS, w tym przypadku najprawdopodobniej popełniono błąd i chodziło o wartość dla OS.

W ogólnej populacji pacjentów zgodnej z protokołem badania (PPS) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosił 40%, 2-letnie przeżycie ogólne wynosiło 64%, a 2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń 53% [12], [13].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO QARZIBA® (DINUTUKSYMAB BETA) W SKOJARZENIU Z IL-2 W LECZENIU PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO

[Redacted content]

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

[Redacted content]

5.2. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 w leczeniu pierwotnie opornego lub nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego



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

immunomodulacji i toksyczność leczenia dinutuksymabem beta. Uwzględniono łącznie 124 pacjentów, uczestniczących w fazie ustalenia dawki i fazie potwierdzającej dawkowanie.

U pacjentów HACA-negatywnych (z brakiem stwierdzonych HACA) zaobserwowano stałe zmniejszenie bólu w czasie 1. cyklu immunoterapii (74% pacjentów bez konieczności podania morfiny dnia 5. LTI) przy dalszym zmniejszaniu w kolejnych cyklach immunoterapii. Szczytowe stężenie dinutuksymabu beta wynoszące $11,26 \pm 0,50 \mu\text{g} / \text{ml}$ w cyklu 1. było nadal podwyższone w kolejnych cyklach i skutkowało silną GD-2 specyficzną cytotoksycznością zależną od dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*; CDC) i cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular- cytotoxicity*; ADCC). Rozwój HACA (u 21% pacjentów) spowodował znaczne zmniejszenie poziomu dinutuksymabu beta, zniesioną CDC i ADCC. Zaskakująco, nie stwierdzono różnicy w nasileniu bólu związanego z toksycznością pomiędzy HACA-dodatnimi i HACA-ujemnymi pacjentami. Podsumowując, ch14.18/CHO stosowany w formie LTI w połączeniu z IL-2 powoduje silną aktywację funkcji efektorowych przeciwciał. Co ważne, HACA znoszą CDC, ale nie wpływają na intensywność bólu, co wskazuje, że wystąpienie bólu w czasie terapii jest niezależne od CDC [15].

6. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z IL-2 WZGLĘDEM HISTORYCZNYCH GRUP KONTROLNYCH (BRAK IMMUNOTERAPII)

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2 dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) względem braku immunoterapii (czyli standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym), w niniejszej analizie przedstawiono porównanie pacjentów stosujących immunoterapię dinutuksymabem beta biorących udział w głównych badaniach klinicznych (APN311-302, APN311-202, APN311-303), w porównaniu do historycznych grup kontrolnych (brak immunoterapii).

Wyodrębniono trzy historyczne grupy kontrolne, najbardziej odpowiadające populacji pacjentów biorących udział w badaniach APN311-302, APN311-303, APN311-202 – pacjentów z badania APN311-302, którzy nie otrzymali jeszcze immunoterapii w toku badania, pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa i wsp. 2009 [125] oraz pacjentów wyodrębnionych z badania Yu i wsp. 2010 [124] – omówienie historycznych grup kontrolnych znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 15.6).

Porównania względem historycznych grup kontrolnych R1 oraz Garaventa i wsp. 2009 [125] zostały przeprowadzone przez Podmiot odpowiedzialny na wniosek CHMP, w czasie procedury związanej z dopuszczeniem do obrotu dinutuksymabu beta przez EMA. Z kolei porównanie z grupą kontrolną z badania Yu i wsp. 2010 [124] zostało wykonane na wniosek brytyjskiej agencji NICE.

APN311-302 vs historyczna grupa kontrolna R1 [54]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zastosowanie dinutuksymabu beta w porównaniu z brakiem immunoterapii wiąże się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem zgonu w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Analiza parametru NNT wykazała, że zastosowanie dinutuksymabu beta zamiast braku immunoterapii spowoduje, że u 1 na 5 pacjentów nie wystąpi zgon w analizowanym okresie obserwacji.

[Redacted text]

APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [53]

[Redacted text]

[Redacted text]



Stwierdzono, że ogólne przeżycie było istotnie statystycznie ($p = 0,0009$) dłuższe u pacjentów stosujących dinutuksymab beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii). Istotna statystycznie różnica była utrzymana nawet przy uwzględnieniu wpływu na OS czynników prognostycznych takich jak: wiek w momencie diagnozy, płeć, obecność amplifikacji MYCN, stopień choroby wg INSS [Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Zastosowanie dinutuksymabu beta w porównaniu z brakiem immunoterapii wiąże się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem zgonu w populacji pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza parametru NNT wykazała, że zastosowanie dinutuksymabu beta zamiast braku immunoterapii spowoduje, że u 1 na 3 pacjentów nie wystąpi zgon w analizowanym okresie obserwacji.

APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna R1 [52]

[REDACTED]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wpływu czynników prognostycznych (HR=0,429; 95% CI 0,24; 0,78; p=0,0054), takich jak wiek w momencie diagnozy, płeć, amplifikacja MYCN, stadium choroby według INSS [55].

[Redacted]

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

Zastosowanie dinutuksymabu beta w porównaniu z brakiem immunoterapii wiąże się z istotnie statystycznie niższym ($p < 0,05$) ryzykiem zgonu w populacji pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza parametru NNT wykazała, że zastosowanie dinutuksymabu beta zamiast braku immunoterapii spowoduje, że u 1 na 5 pacjentów nie wystąpi zgon w analizowanym okresie obserwacji.

APN311-202 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [56]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



[Redacted text block]

Wykazano, że ogólne przeżycie u pacjentów stosujących dinutuksymab beta nie było istotnie statystycznie ($p=0,1123$) dłuższe niż w grupie kontrolnej, najprawdopodobniej ze względu na niewielkie liczebności chorych w obu grupach.

Ogólne przeżycie u pacjentów stosujących dinutuksymab beta nie było istotnie statystycznie dłuższe ($p=0,3372$) przy uwzględnieniu w modelu Cox'a następujących czynników prognostycznych: wieku w momencie rozpoznania choroby, płci, amplifikacji MYCN oraz stadium choroby wg. INSS. Istotnie statystycznie dłuższy OS po zastosowaniu dinutuksymabu beta względem grupy kontrolnej wykazano uwzględniając wpływ płci ($p=0,0245$) i statusu genu MYCN ($p=0,0125$) [56].



Zastosowanie dinutuksymabu beta w porównaniu z brakiem immunoterapii wiąże się z istotnie statystycznie niższym ($p<0,05$) ryzykiem zgonu w populacji pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza parametru NNT wykazała, że zastosowanie dinutuksymabu beta zamiast braku immunoterapii spowoduje, że u 1 na 4 pacjentów nie wystąpi zgon w analizowanym okresie obserwacji.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



APN311-302 vs grupa kontrolna Yu i wsp. 2010 (porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji; MAIC) [57] - [58]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości dla wszystkich porównań względem historycznych grup kontrolnych przedstawiono w Aneksie (rozdz. 15.6.).

7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 7 badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących efektywności praktycznej dla zastosowania dinutuksymabu beta, stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym oraz 2 badania eksperymentalne jednoramienne, które zostały omówione w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ dinutuksymab beta nie był podawany pacjentom w skjarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym, a więc reprezentatywność analizowanej interwencji była niska. Dodatkowo w niniejszym rozdziale omówiono 2 opracowania przedstawiające analizy porównawcze wyników z kilku badań pierwotnych dotyczących zastosowania dinutuksymabu beta w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym, które opublikowano w postaci abstraktów konferencyjnych) oraz 2 porównania względem historycznych grup kontrolnych o niższej wiarygodności (dane w postaci abstraktów; data on file).

Ostatecznie w niniejszym rozdziale omówiono:

- 1 badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne: badanie APN311-201 [19]–[22],
- 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne, będące badaniem pomostowym (ang. *bridging study*): APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23],
- 1 badanie retrospektywne, opisowe bez grupy kontrolnej o akronimie APN311-303 [24]–[33],
- 1 badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną: Lode i wsp. 2015 [39]–[40],
- 1 badanie eksperymentalne jednoramienne o akronimie APN311-101- Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37];
- 1 badanie prospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej Lang i wsp. 2011 [38],
- 3 opisy przypadku/serii przypadków: Bauters i wsp. 2013 [41], Levy i wsp. 2015 [42]; Lode i wsp. 2013 [43],
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-302 i APN311-202 [44],
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-202 i APN311-303 względem historycznej grupy kontrolnej [45]–[47],
- 2 analizy porównawcze wyników badania HR-NBL1/SIOPEN przed i po wprowadzeniu immunoterapii: Holmes i wsp. 2018 [48]/Ladenstein i wsp. 2018 [49] i Ladenstein i wsp. 2018 [50]–[51].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 72. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i ogólne przeżycie (OS) u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, na podstawie danych z CSR [30] i EPAR [61], populacja PP-SURV.

				Dane z EPAR [61]	
				Pacjenci z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=29	Pacjenci z opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=15
				44,8%	58,2%
				31,0%	29,1%
				24,1%	29,1%
				89,7%	92,9%
				69,0%	69,8%
				54,7%	69,8%

* na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

Wyniki badania obserwacyjnego z grupą kontrolną [39]-[40] potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych wskazując, że stosowanie dinutuksymabu beta wraz z IL-2 wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia bólu w porównaniu do terapii prowadzonej bez dodatku IL-2.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów biorących udział w badaniach oceniających efektywność praktyczną były: gorączka, nieprawidłowy poziom białek ostrej fazy, ostre reakcje alergiczne [34]-[37], [38], zaburzenia akomodacji oka, drgawki, utrata masy ciała [38]. Należy również zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa dinutuksymabu obserwowanym w innych badaniach klinicznych [34]-[37]. Wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie dinutuksymabu beta pozwala na długoterminowe utrzymanie aktywności litycznej terapii skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym [38]. Wyniki czterech analiz porównawczych opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych [44], [45]-[47] [48], [50], stąd ich wiarygodność jest ograniczona. Autorzy tych opracowań wykazali, że ogólna tolerancja immunoterapii jest większa w przypadku długotrwałych infuzji dinutuksymabu beta (10-dniowych) niż w przypadku krótkich infuzji (8-godzinne wlewy przez 5 dni) [44], [45]-[47], a stosowanie dinutuksymabu beta wiąże się z uzyskaniem dłuższego czasu przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej [45]-[47]. Korzystny wpływ dinutuksymabu beta na poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wykazano również w analizie Ladenstein i wsp. [50]: 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) wynosiło dla pacjentów otrzymujących dinutuksymab beta z lub bez IL-2 57% w porównaniu do 42% dla pacjentów nie otrzymujących immunoterapii. Po wprowadzeniu immunoterapii do leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego, całkowita makroskopowa resekcja guza u pacjentów w stadium 4 choroby, którzy otrzymali lokalną radioterapię, wpływa na poprawę 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) [48].

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczonych w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa produktu stosowania produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta), w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA).

8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka produktu leczniczego Qarziba[®] [60]

Bezpieczeństwo stosowania dinutuksymabu beta oceniano u 514 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka i nawrotowym/opornym na leczenie, którzy otrzymywali lek w formie infuzji ciągłej (98) lub w formie powtarzanych codziennych infuzji (416). U większości pacjentów stosowano go wraz z kwasem 13-cis-retinowym, a u 307 pacjentów wraz z IL-2.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka (88%) i ból (77%), który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: nadwrażliwość (63%), wymioty (57%), biegunka (51%), zespół przesiąkania włóscinek (40%) i niedociśnienie (39%).

Tabela 73. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem dinutuksymabu beta [60].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia (w tym zapalenie płuc, zakażenie skóry, zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego), zakażenia związane ze sprzętem medycznym	posocznica	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia	trombocytopenia, leukopenia, limfopenia	zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, zespół uwalniania cytokin	reakcja anafilaktyczna	choroba posurowicza

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1000 do <1/100)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zatrzymanie płynów	zmniejszenie apetytu, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	-
Zaburzenia psychiczne	-	pobudzenie, niepokój	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	neuropatia obwodowa, drgawki, parestezja, zawroty głowy, drżenie	wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia oka	rozszerzenie źrenic, zwężenie źrenicy, obrzęk oka (powieki, okołoooczodołowy)	oftalmoplegia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie, światłowstręt	-
Zaburzenia serca	tachykardia	niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, płyn w worku osierdziowym	-
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, zespół przesiąkania włóścizek	nadciśnienie	wstrząs hipowolemiczny, choroba wenoekluzyjna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	hipoksja, kaszel	skurcz oskrzeli, duszność, niewydolność oddechowa, nacieki w płucach, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, przyspieszony oddech, skurcz krtani	-
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	nudności, obrzęk warg, wodobrzusze, wzdęcia brzucha, niedrożność jelit, suchość warg	zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	uszkodzenie komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, pokrzywka	zapalenie skóry (w tym złuszczone), rumień, suchość skóry, nadmierna potliwość, wybroczyny, reakcja nadwrażliwości na światło	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	skurcze mięśni	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	skąpomocz, zatrzymanie moczu, hiperfosfaturia, krwiomocz, białkomocz	niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, ból*, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy	reakcja w miejscu wstrzyknięcia	-
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej, hipertriglicydemia, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu trombinowego	-

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem; *obejmuje ból brzucha, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, ból w klatce piersiowej, ból stawów.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Najczęstsze reakcje nadwrażliwości obejmowały niedociśnienie (39%), pokrzywkę (18%) i skurcz oskrzeli (4%). U 32% pacjentów zgłaszano także zespół uwalniania cytokin. U 3,5% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne.

Ból

Ból występuje zwykle podczas pierwszej infuzji dinutuksymabu beta i zmniejsza się w kolejnych cyklach leczenia. Pacjenci najczęściej zgłaszali ból brzucha, ból kończyn, ból pleców, ból w klatce piersiowej lub ból stawów.

Zespół przesiąkania włóściczek

Ogółem w 10% przypadków zespół przesiąkania włóściczek był ciężki (3.-4. stopnia) i częstość jego występowania malała w kolejnych cyklach leczenia.

Zaburzenia dotyczące oczu

Obejmowały one upośledzenie akomodacji oka możliwe do skorygowania okularami, jak również rozszerzenie źrenic (13%), nieostre widzenie (3%) lub światłowstręt (3%). Działania te na ogół ustępowały po zakończeniu leczenia. Zgłaszano także ciężkie zaburzenia oka takie jak oftalmoplegia (2%) i zanik nerwu wzrokowego.

Neuropatia obwodowa

Zgłaszano zarówno neuropatie ruchowe, jak i czuciowe, łącznie u 9% pacjentów. Większość zdarzeń była 1.-2. stopnia i ustępowała.

Profil bezpieczeństwa z IL-2 i bez

Stosowanie produktu Qarziba z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z produktem Qarziba bez IL-2, zwłaszcza pod względem gorączki (92% vs 79%), zespołu przesiąkania włóściczek (50% vs 25%), bólu związanego z dinutuksymabem beta (75% vs 63%), niedociśnienia (43% vs 26%) i neuropatii obwodowej (14% vs 7%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ból

Ból neuropatyczny występuje zazwyczaj na początku leczenia i przed każdą infuzją dinutuksymabu beta wymagana jest premedykacja lekami przeciwbólowymi, w tym dożylnymi opioidami. W leczeniu bólu zalecana jest terapia potrójna, obejmująca nieopioიდowe leki przeciwbólowe (zgodne z wytycznymi WHO), gabapentynę i opioidowe leki przeciwbólowe. Indywidualne dawki mogą się znacznie różnić między sobą.

Nieopioიდowe leki przeciwbólowe

W trakcie leczenia należy ciągle stosować nieopioიდowe leki przeciwbólowe, np. paracetamol lub ibuprofen.

Gabapentyna

U pacjenta należy zastosować premedykację w dawce 10 mg/kg mc./dobę, rozpoczynając się 3 dni przed infuzją dinutuksymabu beta. Kolejnego dnia dawkę dobową gabapentyny należy zwiększyć do 2×10 mg/kg mc./dobę doustnie, a dzień przed rozpoczęciem infuzji dinutuksymabu beta i dalej do 3×10 mg/kg mc./dobę doustnie. Maksymalna pojedyncza dawka gabapentyny wynosi 300 mg. Taki schemat dawkowania należy kontynuować tak długo, jak jest to konieczne.

Doustną dawkę gabapentyny należy stopniowo zmniejszać po odstawieniu dożylniej infuzji morfiny, najpóźniej po zakończeniu terapii infuzyjnej dinutuksymabem beta.

Opioidy

Leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi jest standardem w trakcie leczenia dinutuksymabem beta. W pierwszym dniu i cyklu infuzji konieczna jest na ogół większa dawka niż w kolejnych dniach i cyklach.

- 2 godziny przed infuzją dinutuksymabu beta, przed rozpoczęciem ciągłej dożylniej infuzji morfiny należy zacząć podawanie morfiny od bolusa w infuzji z szybkością 0,02 do 0,05 mg/kg mc./godzinę.
- Następnie zalecana jest szybkość dawkowania wynosząca 0,03 mg/kg mc./godzinę jednocześnie z infuzją dinutuksymabu beta.
- W przypadku codziennych infuzji dinutuksymabu beta, infuzję morfiny należy kontynuować ze zmniejszoną szybkością (np. 0,01 mg/kg mc./h) przez 4 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta.
- W przypadku infuzji ciągłej, w zależności od bólu przez pacjenta, możliwe jest odstawienie morfiny w ciągu 5 dni poprzez stopniowe zmniejszanie szybkości dawkowania (np. do 0,02 mg/kg mc./godzinę, 0,01 mg/kg mc./godzinę, 0,005 mg/kg mc./godzinę).
- Jeżeli ciągła infuzja morfiny jest wymagana przez czas dłuższy niż 5 dni, leczenie należy stopniowo zredukować o 20% na dobę po ostatnim dniu podawania infuzji dinutuksymabu beta.

Po odstawieniu dożylniej morfiny, w przypadku silnego bólu neuropatycznego można podać na żądanie doustny siarczan morfiny (0,2 do 0,4 mg/kg mc. co 4 do 6 godzin). W przypadku umiarkowanego bólu neuropatycznego można podać doustny tramadol.

Reakcje nadwrażliwości

Mimo zastosowania premedykacji mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym zespół uwalniania cytokin (CRS), reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości. Wystąpienie ciężkiej reakcji związanej z infuzją (w tym CRS) powoduje konieczność natychmiastowego przerwania terapii dinutuksymabem beta i może wymagać włączenia leczenia ratującego.

Zespół uwalniania cytokin często objawia się w ciągu kilku minut do kilku godzin po rozpoczęciu pierwszej infuzji i charakteryzuje się występowaniem objawów ogólnoustrojowych takich jak gorączka, niedociśnienie i pokrzywka.

Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić już w ciągu kilku minut od pierwszej infuzji dinutuksymabu beta i często są związane ze skurczem oskrzeli i pokrzywką.

Premedykacja

Na około 20 minut przed rozpoczęciem każdej infuzji dinutuksymabu beta należy zastosować premedykację lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminą) w formie wstrzyknięcia dożylnego. Zaleca się ponowne podawanie leku przeciwhistaminowego stosownie do potrzeb co 4-6 godzin w czasie infuzji dinutuksymabu.

Pacjentów należy poddawać uważnej obserwacji w celu wykrycia reakcji anafilaktycznych i alergicznych, zwłaszcza podczas pierwszego i drugiego cyklu leczenia.

Leczenie reakcji nadwrażliwości

W czasie podawania dinutuksymabu beta należy zapewnić bezpośredni dostęp przy łóżku pacjenta do dożylnych leków przeciwhistaminowych, epinefryny (adrenaliny) oraz prednizolonu w postaci dożylnej na wypadek wystąpienia reakcji alergicznych zagrażających życiu pacjenta. W przypadku wystąpienia takich reakcji zaleca się podanie prednizolonu w formie bolusa dożylnego oraz epinefryny w formie bolusa dożylnego co 3-5 minut stosownie do potrzeb, zależnie od odpowiedzi klinicznej. W przypadku reakcji nadwrażliwości oskrzeli i (lub) płuc zaleca się podanie epinefryny (adrenaliny) w postaci wziewnej, które należy ponawiać co 2 godziny, zależnie od odpowiedzi klinicznej.

Zespół przesiąkania włóściczek

Zespół przesiąkania włóściczek charakteryzuje się spadkiem oporu naczyniowego i wynaczynieniem białek osocza i płynów do przestrzeni pozanaczyniowej. Zespół przesiąkania włóściczek na ogół rozwija się w ciągu kilku godzin po rozpoczęciu leczenia, natomiast występowanie objawów klinicznych (tzn. niedociśnienia, tachykardii) odnotowuje się po upływie 2 do 12 godzin. Konieczna jest uważna obserwacja czynności krążeniowej i oddechowej.

Neurologiczne zaburzenia oka

Z uwagi na wiązanie dinutuksymabu beta do komórek nerwu wzrokowego mogą wystąpić zaburzenia oka. W przypadku zaburzeń akomodacji wzroku, które można skorygować okularami nie jest konieczna modyfikacja dawki, dopóki oceniane są one jako akceptowalne.

Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi toksyczne oddziaływanie na wzrok 3. stopnia (tzn. częściowa utrata wzroku według skali toksyczności). W przypadku zaburzeń dotyczących oczu pacjentów należy niezwłocznie skierować do lekarza okulisty.

Neuropatia obwodowa

W związku z leczeniem produktem Qarziba sporadycznie zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej. Należy poddać ocenie przypadki neuropatii ruchowej lub czuciowej trwające dłużej niż 4 dni i wykluczyć przyczyny niezapalne, takie jak progresja choroby, zakażenia, zespoły metaboliczne i jednocześnie stosowane leki.

Leczenie należy odstawić na stałe u pacjentów, u których występuje obiektywne długotrwałe osłabienie przypisywane podawaniu dinutuksymabu beta. W przypadku pacjentów z umiarkowaną

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



neuropatią (2. stopnia) (neuropatią ruchową z czuciową lub bez) leczenie należy przerwać i można je wznowić po ustąpieniu objawów neurologicznych.

Zakażenia ogólnoustrojowe

W wyniku przebytych terapii odporność pacjentów może być obniżona. Z uwagi na to, że mają oni zazwyczaj założony centralny cewnik żylny in situ, są narażeni na ryzyko zakażenia ogólnoustrojowego. U pacjentów nie powinny występować objawy zakażenia ogólnoustrojowego, a wszelkie zaobserwowane zakażenia należy opanować przed rozpoczęciem terapii.

Toksyczność hematologiczna

W związku ze stosowaniem produktu Qarziba informowano o występowaniu toksyczności hematologicznej, jak erytopenia, trombocytopenia lub neutropenia. W przypadku toksyczności hematologicznej 4. stopnia, która przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia ulegnie złagodzeniu do co najmniej 2. stopnia lub do wartości początkowych, nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby i stężeń elektrolitów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć ryzyka pośredniego zmniejszenia aktywności CYP z powodu większych stężeń TNF- α i IL-6, a co za tym idzie interakcji z innymi stosowanymi równolegle produktami leczniczymi.

Kortykosteroidy

Nie zaleca się równoczesnego leczenia kortykosteroidami w okresie od 2 tygodni przed pierwszym cyklem leczenia do 1 tygodnia po ostatnim cyklu leczenia dinutuksymabem beta z uwagi na ich działanie immunosupresyjne, poza stanami zagrażającymi życiu.

Szczepienia

Należy unikać szczepień w trakcie podawania dinutuksymabu beta do 10 tygodni po ostatnim cyklu leczenia, z uwagi na stymulację układu odpornościowego przez dinutuksymab beta i możliwe ryzyko rzadkiej toksyczności neurologicznej.

Immunoglobulina podawana dożylnie

Nie zaleca się dożylnego podawania immunoglobulin, ponieważ mogą one kolidować z zależną od dinutuksymabu beta cytotoksycznością komórkową.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w ciąży. Brak danych z badań na zwierzętach dotyczących działania teratogennego lub embriotoksyczności. Celem dla dinutuksymabu beta jest

disialogangliozyd (GD2), który ulega ekspresji na powierzchni tkanek neuronalnych, zwłaszcza podczas rozwoju zarodkowo-płodowego, i może przenikać przez łożysko; z tego względu Qarziba podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu.

Produktu leczniczego Qarziba nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy dinutuksymab beta jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Podczas leczenia produktem Qarziba i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Wpływ dinutuksymabu beta na płodność u ludzi jest nieznan. Specjalne badania wpływu na płodność na zwierzętach nie były prowadzone; jednakże w badaniach toksyczności przeprowadzonych na świnkach morskich i makakach (*Cynomolgus*) nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na organy rozrodcze.

Produktu Qarziba nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia dinutuksymabem beta.

Streszczenie i raport EPAR dla ogółu społeczeństwa [61]

W odnalezionym na stronach EMA streszczeniu EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczącego produktu leczniczego Qarziba[®] (1.12.2017 roku nazwa handlowa Dinutuximab beta EUSA[®] została mieniona na Qarziba[®]) odnaleziono informację, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem tego leku (mogące wystąpić u więcej niż 7 osób na 10) to gorączka i ból. Inne działania niepożądane (które mogą występować u więcej niż 3 na 10 osób) to nadwrażliwość (alergia), wymioty, biegunka, zespół przesiąkania włóscinek (przesiákanie płynu z naczyń krwionośnych, które powoduje obrzęk i obniżenie ciśnienia krwi) oraz niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi). Produktu Qarziba[®] nie wolno stosować u pacjentów z ciężką lub rozległą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.

Ogólne zestawienie zdarzeń/działań niepożądanych zaobserwowanych w czasie leczenia, w głównych badaniach klinicznych z zastosowaniem dinutuksymabu beta zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 74. Ogólne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dinutuksymabem beta (Raport) [61].

Punkt końcowy	Badanie			
	APN311-303 n (%) / N=54	APN311-202 n (%) / N=44	APN311-101 n (%) / N=15	APN311-201 n (%) / N=35
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	54 (100,0%)	44 (100,0%)	15 (100,0%)	34 (97,1%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane możliwie związane z zastosowanym leczeniem	54 (100,0%)	44 (100,0%)	15 (100,0%)	29 (82,9%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	54 (100,0%)	44 (100,0%)	na	Nd

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie			
	APN311-303 n (%)/N=54	APN311-202 n (%)/N=44	APN311-101 n (%)/N=15	APN311-201 n (%)/N=35
możliwie związane z IL-2				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane możliwe związane z dinutuksymabem beta	54 (100,0%)	44 (100,0%)	15 (100,0%)	Nd
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane możliwe związane z 13-cis-RA	27 (50,0%)	ND	NA	na
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane	12 (22,2%)	25 (59,1%)	2 (13,3%)	25 (71,4%)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane możliwe związane z zastosowanym leczeniem	6 (11,1%)	22 (50,0%)	1 (6,7%)	13 (37,1%)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane możliwe związane z IL-2	4 (7,4%)	18 (40,9%)	na	Nd
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane możliwe związane z dinutuksymabem beta	6 (11,1%)	20 (45,5%)	1 (6,7%)	Nd
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane możliwe związane z 13-cis-RA	-	nd	na	na
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	5 (9,3%)	10 (22,7%)	-	4 (11,4%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	-	1 (2,3%)	-	1 (2,9%)
Zgony**	22 (40,7%)	20 (45,5%)	10 (66,7%)	12 (34,3%)
Zdarzenia niepożądane o maksymalnym odnotowanym stopniu nasilenia wg. NCI CTCAE				
Stopień 1 (łagodne)	-	-	-	9 (25,7%)
Stopień 2 (umiarkowane)	3 (5,6%)	2 (4,5%)	-	9 (24,7%)
Stopień 3 (poważne)	32 (59,3%)	20 (45,5%)	13 (86,7%)	15 (42,9%)
Stopień 4 (zagrożające życiu/prowadzące do niesprawności)	19 (35,2%)	22 (50,0%)	2 (13,3%)	2 (5,7%)
Stopień 5 (zgon)	-	-	-	1 (2,9%)

na –nie dotyczy, nd – nie oceniano. *Całkowite lub przejściowe przerwanie leczenia w badaniach APN311-303 i -202, całkowite przerwanie leczenia w badaniu APN311-201; **wszystkie udokumentowane zgony w czasie okresu obserwacji.

8.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Zróżdła danych uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [60] i [61] wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu dinutuksymabu beta są gorączka i ból (77%), który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Ból występuje zwykle podczas pierwszej infuzji dinutuksymabu beta i zmniejsza się w kolejnych cyklach leczenia.

Innymi częstymi działaniami niepożądanymi są: nadwrażliwość, wymioty, biegunka, zespół przesiąkania włóscinek i niedociśnienie. Dodatkowo należy zaznaczyć, że stosowanie dinutuksymabu beta z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z dinutuksymabem beta stosowanym bez IL-2 [60].

9. OPRAWOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku zaktualizowanego dnia 10.05.2019 roku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny Greenwood i Foster 2018 [59].

Tabela 75. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądu Greenwood i Foster 2018 [59].

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Greenwood i Foster 2018 [59]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p>Cel przeglądu: Ocena bezpieczeństwa stosowania dinutuksymabu lub innych przeciwciał anty-GD2, w populacji pediatrycznych pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.</p> <p>Uwzględniona populacja pacjentów: pediatryczni pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.</p>	<p>Przeszukane bazy danych: PubMed, strony z abstraktami konferencyjnymi, rejestry badań klinicznych.</p> <p>Kryteria włączenia badań: publikacje dotyczące zastosowania przeciwciał anty-GD2 w leczeniu podtrzymującym pediatrycznych pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, badania w toku.</p> <p>Oceniane interwencje: dinutuksymab, dinutuksymab beta, przeciwciała anty-GD2.</p>	<p>W przeglądzie skupiono się przede wszystkim na ocenie wyników skuteczności i bezpieczeństwa dinutuksymabu (produktu leczniczego Unituxin®; niedostępnego aktualnie w Unii Europejskiej) w leczeniu pediatrycznych pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.</p> <p>Dinutuksymab jest w Ameryce Północnej standardem leczenia podtrzymującego nerwiaka zarodkowego współczulnego. Wyniki badań dotyczących zastosowania dinutuksymabu w leczeniu podtrzymującym nerwiaka zarodkowego współczulnego wykazują na wydłużenie czasu do pierwszego nawrotu choroby i potencjalnie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. Rola cytokin stosowanych w połączeniu z dinutuksymabem pozostaje niejasna; przy czym mogą one zwiększać toksycność terapii bez dodatkowych korzyści. Badania wykazują również na obiecującą skuteczność dinutuksymabu w leczeniu nawrotowej/opornej na leczenie neuroblastomy.</p> <p>Autorzcy przeglądu zaznaczyli jednakże, że w Unii Europejskiej jest dopuszczony do obrotu dinutuksymab beta w monoterapii lub w skojarzeniu z IL-2. Dinutuksymab beta, w przeciwieństwie do dinutuksymabu jest produkowany na linii komórek jajnika chomika chińskiego. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne dinutuksymabu beta i dinutuksymabu wydają się być podobne, a profil bezpieczeństwa – porównywalny.</p> <p>Randomizowane badanie kliniczne prowadzone w Europie (APN311-302), dotyczy porównania dodania IL-2 do terapii dinutuksymabem beta względem monoterapii dinutuksymabem beta. Wyniki badania z zakresu skuteczności dla dinutuksymabu beta są obiecujące, przy czym nie wykazano istotnego statystycznie wpływu dodania IL-2 na wyniki terapii.</p> <p>Dodatkowo prowadzone są badania mające na celu ocenę sposobu podania dinutuksymabu beta – w postaci krótkich lub ciągłych infuzji, zarówno w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka jak i nawrotową/oporną na leczenie chorobą. Wykazano, że ciągłe infuzje dinutuksymabu beta powodują redukcję skutków ubocznych do tego stopnia, że pacjenci może być leczeni ambulatoryjnie. Po opublikowaniu ostatecznych danych dotyczących sposobu podania ocenianej interwencji, ciągłe infuzje będą mogły zostać włączone do praktyki klinicznej.</p>

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, w opinii autorów przeglądu systematycznego wyniki dotyczące skuteczności dinutuksymabu i dinutuksymabu beta są obiecujące, a podanie leku w postaci ciągłych infuzji, w porównaniu z krótkimi infuzjami, pozwala zredukować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodanie IL-2 do terapii dinutuksymabem beta nie ma istotnego wpływu na uzyskane wyniki z zakresu skuteczności [59].

W Analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania dinutuksymabu beta we wnioskowanej populacji pacjentów, wymienione w zidentyfikowanym przeglądzie [59].

Szczegółowa ocena metodologii zidentyfikowanego przeglądu systematycznego została przedstawiona w Aneksie w rozdziale 15.11.

10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; poprzednie nazwy handlowe: Dinutuximab beta Apeiron[®]; Dinutuximab beta EUSA[®]) wskazanego w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym).

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach proponowanego programu lekowego [108].

Nerwiak zarodkowy współczulny (nerwiak zarodkowy, zwojak zarodkowy współczulny, nerwiak płodowy, neuroblastoma; NBL) jest nowotworem złośliwym, o niepoznanej do końca etiologii, wywodzącym się z komórek listewki nerwowej (neuroblastów). Szczyt zachorowania na nerwiaka zarodkowego przypada na 2. rok życia, natomiast 90% przypadków notuje się u dzieci do 5. roku życia [110], [114]. Umiejscowienie guza pierwotnego jest różne, w zależności od pochodzenia i sposobu migracji komórek neuroblastycznych w czasie rozwoju płodowego; najczęściej jest to okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2–5%), miednica (2–5%) [120]. Co roku w Polsce odnotowuje się około 70 nowych przypadków zachorowań na neuroblastomę, a szacowana liczba aktualnie żyjących chorych ze zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wynosi 607 osób. **Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w Polsce, analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultrazadkich [101].**

Aktualnie pacjenci ze zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w Neuroblastoma (ang. *International Neuroblastoma Risk Group*), klasyfikowani są do jednej z czterech różnych grup ryzyka: wysokiego, średniego, niskiego oraz bardzo niskiego. Przewidywany czas 5-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS, ang. *Event free survival*) w systemie INRGSS wynosi w przybliżeniu: >85% dla bardzo niskiego ryzyka, 75-85% dla niskiego, 50-75% dla średniego, natomiast <50% wysokiego [115], [117].

Pomimo postępu medycyny poczynionego w onkologii, wyniki leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego są wciąż niezadowalające. W Polsce 5-letni czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w przypadku pacjentów powyżej 1 roku życia, w 1, 2 i 3 stopniu zaawansowania, wynosił kolejno 100%, 86,3% oraz 64,5%, natomiast dla 4 stopnia zaawansowania zaledwie 27%. W grupie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka, pomimo stosowania intensywnych programów chemioterapii, leczenia operacyjnego i przeszczepów komórek krwiotwórczych rokowanie jest wciąż niepomyślne i jedynie 1/3 chorych ma szansę na długie przeżycie [112].

Celem leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego jest uzyskanie i podtrzymanie remisji choroby, jak również maksymalne wydłużenie życia pacjenta. W zależności od grupy ryzyka (niska, pośrednia, wysoka) rekomendowane są różne schematy leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego. Ponadto przy wyborze terapii brany jest pod uwagę wiek w momencie diagnozy, obecność przerzutów, możliwość operacyjnego usunięcia guza pierwotnego oraz obecność parametrów związanych z chorobą wysokiego ryzyka. W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka standardowe postępowanie terapeutyczne jest złożone i obejmuje trzy fazy: indukcję remisji (chemioterapia indukcyjna), konsolidację remisji (chemioterapię mieloablacyjną, chirurgiczną resekcją guza (o ile jest to możliwe), radioterapię, przeszczep komórek macierzystych) oraz leczenie podtrzymujące (**terapia różnicującą kwasem 13-cis-retinowym oraz immunoterapię przeciwciałami anti-G2 oraz interleukiną-2 w celu wyeliminowania choroby resztkowej**) [117]. Pomimo intensywnego leczenia aż 25,75% pacjentów doświadcza progresji/nawrotu choroby, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [116].

Wytyczne praktyki klinicznej opublikowane po roku 2010 rekomendują stosowanie wieloetapowego leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do grupy wysokiego ryzyka, składającego się z: chemioterapii indukcyjnej (COJEC lub TVD) [111], [110], [113], [118], [119], chirurgicznej resekcji guza pierwotnego [111], [110], [118], chemioterapii mieloablacyjnej z późniejszym przeszczepem komórek macierzystych [111], [110], [113], [118], [119], radioterapii miejsca lokalizacji guza pierwotnego [111], [110], [113], [118], [119]. Po zakończeniu wymienionych etapów leczenia, pacjenci powinni otrzymać terapię podtrzymującą, której celem jest leczenie potencjalnej choroby resztkowej. Zalecany schemat terapeutyczny w przypadku leczenia choroby resztkowej składa się z **leczenia różnicującego – kwasu 13-cis-retinowego (13-cis-RA) oraz immunoterapii przeciwciałami anti-G2 [110], [118], [111], [119] wraz z IL-2 [110], [118], [111], [119]**. Terapia neuroblastomy wysokiego ryzyka uchodzi za jedną z najtrudniejszych, biorąc pod uwagę wszystkie nowotwory.

W przypadku nerwiaka zarodkowego opornego na leczenie/nawrotowego zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują jednoznacznego schematu postępowania. W zależności od momentu,

w którym nastąpił nawrót choroby można stosować dodatkową chemioterapię innymi lekami niż dotychczas podawane [111], [110], [113], [119] (np. cyklofosamid z topotekaniem lub irinotekaniem w skojarzeniu z temozolomidem [119], temozolomidu w skojarzeniu z irinotekaniem i **dinutuksymabem** [118]), I-mIBG [113], [118], [119], **dodatkową radioterapię** [111], [119], kolejny przeszczep komórek macierzystych [118], u pacjentów z mutacjami genu kinazy anaplastycznego **chłoniaka (ALK)** – krizotylib lub inny inhibitor ALK [118]. W przypadku dalszego niepowodzenia w ustabilizowaniu choroby, pozostaje opieka paliatywna [113], [119].

W zasadniczej części analizy przedstawiono wyniki z jedyne go zidentyfikowanego randomizowanego badania klinicznego APN3011-302 [1]–[11], przeprowadzonego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka oraz jednoramienne badanie kliniczne APN311-202 [12]–[18], w którym wzięli udział pacjenci z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Celem randomizowanego badania klinicznego APN3011-302 [1]–[11] była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dodania interleukiny-2 do terapii dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym, a więc porównania nie stanowiącego bezpośredniego celu niniejszej analizy. Przeprowadzona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu APN311-302 [1]–[11] wykazała niejasne/wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Potencjalne źródła ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związane są z otwartą formą badania, randomizacją przeprowadzoną ze stratyfikacją, brakiem zamaskowanej niezależnej oceny EFS oraz możliwą rozbieżnością w badaniu w zakresie czasu obserwacji i rejestracji skuteczności klinicznej. Ponadto analiza danych w badaniu APN311-302 w raporcie dostarczonym przez Zamawiającego [8] została przeprowadzona w populacji zdefiniowanej jako FAS (*full set analysis*) i PPS (*per protocol set*). Niemniej jednak w opublikowanej publikacji pełnotekstowej [9] analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), co jest bardziej wiarygodne od analiz w populacji FAS czy PPS. Należy ponadto podkreślić dużą ilość pacjentów (łącznie >400) zrekrutowanych do badania, biorąc pod uwagę, że nerwiak zarodkowy współczulny jest chorobą ultraradką.

Z kolei badanie eksperymentalne jednoramienne APN311-202 [12]–[18] oceniono wysoko w skali NICE (7 punktów). Pewnymi ograniczeniami badania APN311-202 są: jego projekt, w którym ocena skuteczności dinutuksymabu beta pod względem OS i EFS nie jest głównym punktem końcowym oraz niewielka liczba rekrutowanych pacjentów, co najprawdopodobniej wynika z tego, że nerwiak zarodkowy jest chorobą ultraradką.

W przypadku badań uwzględnionych w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności badania: badania [34]–[37], [19]–[22] uzyskały 6 punktów, badanie [24]–[33] 5 punktów, a badania [23] i [38] 4 punkty. Natomiast jakość badania z grupą kontrolną [39]–[40] oceniono jako średnią w skali NOS.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populację pacjentów włączonych do badania APN311-302 [1]–[11] stanowili pacjenci w wieku do 21 lat (>97% w wieku >12 miesiąca życia), z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka po terapii indukcyjnej (protokół COJEC lub zmodyfikowana terapia N7), u których wystąpiła całkowita lub częściowa remisja i otrzymali terapię konsolidacyjną (terapia mieloablacyjna i przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych), a następnie rozpoczęli immunoterapię. Zasadniczo populacja analizowana w ramach badania APN311-302 była zgodna z populacją kwalifikującą się do leczenia dinutuksymabem beta w ramach proponowanego programu lekowego w zakresie: „leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem”.

W badaniu APN311-202 [12]–[18] wzięli udział pacjenci w wieku 1-21 lat z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (oporny na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Zasadniczo populacja analizowana w ramach badania APN311-202 była zgodna z populacją kwalifikującą się do leczenia dinutuksymabem beta w ramach proponowanego programu lekowego w zakresie: „Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego”.

W badaniach o niższej wiarygodności brali udział pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym, wysokiego ryzyka lub opornym/nawrotowym nerwiakiem zarodkowym, a w niektórych przypadkach nie podano informacji o wieku pacjentów [39]–[40], [38], [43]. Jednak ze względu na zidentyfikowanie niewielkiej liczby badań dotyczących dinutuksymabu beta w analizowanym wskazaniu, wszystkie te badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszego opracowania odpowiada w wysokim stopniu docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania dinutuksymabu beta w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić stosunkowo wysoko.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Qarziba®, leczenie dinutuksymabem beta obejmuje 5 kolejnych cykli, z których każdy trwa 35 dni. Indywidualną dawkę określa się na podstawie powierzchni ciała. Dawka całkowita na cykl leczenia powinna wynosić 100 mg/m². Lek można podawać na dwa sposoby: ciągła infuzja (LTI; ang. *long term infusion*) przez pierwszych 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m² lub pięć infuzji podawanych codziennie przez 8 godzin w dawce 20 mg/m², w ciągu 5 pierwszych dni każdego cyklu (STI; ang. *short term infusion*). Dawka dinutuksymabu beta w razie potrzeby może być modyfikowana zgodnie z zaleceniami opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Qarziba® [60]. Zgodnie z

zapisem w proponowanym programie lekowym dla dinutuksymabu beta dawkowanie leku prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Planowane jest podanie 5 cykli dinutuksymabu beta, w dawce kumulacyjnej 100 mg/m²/cykl, podawane wg schematu jak w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ze względu na obserwowane działania niepożądane, w celu ich minimalizacji wskazane jest podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym trwającym 10 dni. U pacjentów z chorobą pierwotnie oporną na leczenie i/lub progresją lub wznową choroby oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po leczeniu pierwszej linii, należy rozważyć podawanie dinutuksymabu beta w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2), zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynującego, leczenie może być kontynuowane z zastosowaniem 50% dawki dinutuksymabu beta. Jeżeli wystąpienie działań niepożądanych przypisywane jest działaniu IL-2, leczenie można kontynuować z zastosowaniem monoterapii dinutuksymabem beta. Równolegle z zastosowaniem immunoterapii stosowane będzie leczenie kwasem 13-cis-retinowym, zgodnie z obowiązującymi standardami leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego [108].

W badaniu APN311-302 [1]–[11] pacjenci otrzymywali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl przez 5 kolejnych dni (20 mg/m²/dzień) jako 8-godzinne infuzje + 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis-retinowego doustnie w dawce 160 mg/m²/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis-retinowego) i/lub bez IL-2 podskórnym w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m² przez 5 kolejnych dni (w tygodniach 3., 7., 11., 15. i 19. IL-2 podawano w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m² podskórnym; a w tygodniach: 4., 8., 12., 16. i 20. IL-2 podawano 2 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m² podskórnym przez 5 kolejnych dni; IL-2 podawano z paracetamolem). Dla dzieci o masie ciała <12 kg dawka dinutuksymabu beta i IL-2 była obliczana w przeliczeniu na masę ciała, a nie na powierzchnię (30 kg=1m²). W takich przypadkach dinutuksymab beta podawano w dawce 0,67 mg/kg/dzień, a IL-2 w dawce 0,2x10⁶ jednostek międzynarodowych/kg/dzień. Biorąc pod uwagę charakterystykę wyjściową pacjentów w grupie badanej (średnia masa ciała 15,33 kg; zakres: 6,4-55,5 kg), można przypuszczać, że niewielka grupa chorych otrzymała dawkę ocenianej interwencji obliczoną w przeliczeniu na masę ciała, a nie na jego powierzchnię.

Z kolei w badaniu APN311-202 [12]–[18] w pierwszym etapie badania (faza określająca dawkę, w której wzięło udział 24 pacjentów) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 7 mg/m², 10 mg/m² lub 15 mg/m² w postaci ciągłej infuzji (czas infuzji wahał się w zakresie od 10-21 dni co ostatecznie dawało całkowitą dawkę dinutuksymabu beta na cykl odpowiednio: 100 mg/m²; 150 mg/m² lub 210 mg/m²). Dinutuksymab beta podawano w postaci ciągłej infuzji w cyklach długości 35-49 dni (w zależności od czasu trwania infuzji) rozpoczynając każdego 8 dnia cyklu. Planowano podanie 5 cykli immunoterapii, ale jedynie w 1 cyklu testowano różne dawki leku. W etapie drugim (faza potwierdzająca, w której wzięło udział 20 osób, w momencie analizy wstępnej) – pacjenci otrzymywali

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m² przez 10 dni (całkowita dawka na cykl: 100 mg/m²). W obu etapach badania dinutuksymab beta podawany był razem z IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym [18]. Biorąc pod uwagę powyższe dane, **reprezentatywność interwencji również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej głównie dla zalecanej kumulacyjnej dawki leku na cykl.**

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce porównywalnego do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest wysoka, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność zarówno populacji jak i interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa. Nie przedstawiono danych dokumentujących jakość życia u pacjentów otrzymujących dinutuksymab beta, co wynika z młodego wieku chorych uwzględnionych w badaniach utrudniającego wyrażenie stanu ich zdrowia. Do innych ograniczeń związanych z pozyskaniem danych dotyczących jakości życia w analizowanej populacji należy jej niewielka liczebność oraz w przypadku dzieci w wieku, w którym komunikacja werbalna jest jeszcze niemożliwa, konieczność zaangażowania rodziców/opiekunów jako pełnomocników.

Wartości parametrów OS i EFS w badaniach APN311-302 [1]–[11] podano dla maksymalnie 5-letniego horyzontu czasowego natomiast w badaniu APN311-202 [12]–[18] dla 3-letniego horyzontu czasowego. Należy zaznaczyć, że w praktyce klinicznej 5-letni okres obserwacji bez objawów chorobowych uznaje się jako miernik wyleczenia pacjenta.

W badaniu APN311-302 [1]–[11] przeprowadzonym w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka wykazano, że stosowanie terapii opartej na dinutuksymabie beta wiązało się z uzyskaniem 3-letniego i 5-letniego EFS [REDACTED]

[REDACTED] przy czym nie stwierdzono istotnego wpływu dodatku IL-2 na 3-letnie EFS. Obserwowane 3-letnie EFS było znacznie wyższe niż w badaniu Matthay i wsp. 1999 [121], w którym pacjenci otrzymywali sam kwas 13-cis-retinowy (3-letni EFS wynosił 46%). Uzyskane w badaniu APN311-302 [1]–[11] wyniki w zakresie 2-letniego EFS (63,2%) były porównywalne z wynikami uzyskanymi u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym leczonych dinutuksymabem (chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w hodowli mysich komórek szpiczakowych w technologii rekombinacji DNA) wraz z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), IL-2 i kwasem 13-cis retinowym (2-letni EFS 66%)

[124]. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu, w którym stosowano dinutuksymab, nie brali udziału pacjenci z chorobą resztkową, natomiast w badaniu APN311-302 [1]-[11] analizowana populacja obejmowała pacjentów zarówno z jak i bez objawów choroby przed rozpoczęciem immunoterapii. W przypadku pacjentów bez objawów choroby przed rozpoczęciem badania 2-letnie EFS wynosiło 66,7% i 69,5% u pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis retinowym i odpowiednio z lub bez IL-2. Również wyniki w zakresie drugorzędowych punktów końcowych potwierdzają skuteczność analizowanej interwencji w badaniu APN311-302. [REDACTED] (zaktualizowane dane: 70% [9]) u [REDACTED] (zaktualizowane dane: 69% [9]) u pacjentów nie przyjmujących IL-2. Nie stwierdzono również wpływu wieku, amplifikacji MYCN oraz stopnia choroby na obserwowane wartości EFS i OS. Prawie u wszystkich pacjentów obserwowano toksyczość hematologiczną często o poważnym nasileniu. Jednak te często występujące nieprawidłowości mogą być w części związane z wcześniejszą terapią mieloablacyjną stosowaną u pacjentów przed immunoterapią. Toksyczość terapii obserwowano częściej u pacjentów stosujących równocześnie IL-2 niż u pacjentów jej nie otrzymujących (w szczególności w przypadku zespołu przesiąkania włósniczek [REDACTED]). Zastosowanie dodatkowo IL-2 zwiększało ryzyko konieczności redukcji dawki i przedwczesnego przerwania leczenia z powodu toksyczności terapii, a także wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych niż terapia samym dinutuksymabem beta i kwasem 13-cis-retinowym [1]-[11].

W badaniu APN311-202 [12]-[18] potwierdzono skuteczność kliniczną dinutuksymabu wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w terapii pacjentów z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym. [REDACTED]

[REDACTED] Natomiast u pacjentów uwzględnionych w bazie danych *International Neuroblastoma Risk Group*, którzy zostali zdiagnozowani pomiędzy 1990 a 2002 rokiem i doświadczyli nawrotu lub progresji choroby, wartości 1-rocznego i 2-letniego OS wynosiły odpowiednio 28% i 40% [123]. W trakcie badania APN311-202 [12]-[18]

[REDACTED] Z kolei w badaniu Yu i wsp. 2010 u pacjentów stosujących dinutuksymab wraz z IL-2 i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów aż u 52% pacjentów wystąpił ból neuropatyczny stopnia 3 i 4 [124].

Dane dotyczące bezpośredniego porównania analizowanej interwencji (dodanej do standardowej opieki – kwasu 13-cis-retinowego) względem wybranego komparatora (standardowej opieki) w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym są ograniczone, co wynika z obserwacji z randomizowanego badania klinicznego III fazy, ANBL0023, przeprowadzonego przez Children's Oncology Group (COG) (Yu i wsp. 2010) [124]. W badaniu ANBL0032 porównywano efektywność chimerycznego przeciwciała anti-GD2 ch14.18 (dinutuksymabu) wraz z IL-2, GM-CSF oraz kwasem 13-cis-retinowym względem samego kwasu 13-cis-retinowego, w leczeniu pacjentów z neuroblastomą wysokiego ryzyka. Analiza wstępnych wyników wykazała znaczną poprawę OS (86% vs 75%) oraz EFS (66% vs 46%) na korzyść immunoterapii. Ze względu na silny, pozytywny wpływ na przeżycie pacjentów, immunoterapia anti-GD2 została uznana od 2010 roku za standard w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka. Na tej podstawie kolejne badania kliniczne tj. randomizowane badanie kliniczne o akronimie APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), w którym początkowo, w fazie podtrzymującej 301, porównywano zastosowanie dinutuksymabu beta (ch14.18/CHO) wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka przearanżowano ze względów etycznych i w fazie podtrzymującej 302 finalnie oceniano efekty dodania IL-2 do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym [1]-[11]. Należy zaznaczyć, że stosowane w badaniu APN0032 przeciwciała ch14.18 (dinutuksymab) produkowane było na linii mysich komórek szpiczaka SP2/0, co niosło ze sobą ryzyko przeniesienia mysich retrowirusów. Z uwagi na powyższe zagrożenie, do produkcji zaczęto wykorzystywać komórki jajnika chomika chińskiego (CHO), które są wolne od wirusów i zostały uznane za standard w produkcji rekombinowanych białek do badań klinicznych. Pomimo, że przeciwciała ch14.18 produkowane na linii SP2/0 (dinutuksymab) i CHO (dinutuksymab beta) mają takie same sekwencje aminokwasowe, to różnią się profilem glikozylacji, co może mieć znaczenie dla immunologicznych funkcji efektorowych przeciwciała oraz farmakokinetyki [126]. Aktualnie dinutuksymab beta (ch14.18/CHO; produkt leczniczy Qarziba®) jest jedynym dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej przeciwciałem anti-GD2 w leczeniu neuroblastomy wysokiego ryzyka. Poprzednia forma immunoterapii anti-GD2 (dinutuksymab, produkt leczniczy Unituxin®, ch14.18/SP2/0), zarejestrowana w Europie, została wycofana z rynku na prośbę producenta w marcu 2017 r. z powodu krótko- i średnioterminowej niezdolności do dostarczenia Unituxinu® w ilościach wystarczających do sprostania globalnym wymaganiom [129].

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym) przedstawiono porównanie pacjentów stosujących immunoterapię dinutuksymabem beta biorących udział w głównych badaniach klinicznych (APN311-302, APN311-202, APN311-303) względem historycznych grup kontrolnych (brak

immunoterapii) [52], [53], [54], [55], [56], [57]-[58]. Wyodrębniono trzy historyczne grupy kontrolne, najbardziej odpowiadające populacji pacjentów biorących udział w badaniach APN311-302, APN311-303, APN311-202 - pacjentów z badania APN311-302, którzy nie otrzymali jeszcze immunoterapii w toku badania (R1), pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa i wsp. 2009 oraz pacjentów z grupy kontrolnej z badania Yu i wsp. 2010 (ANBL0032).

We wszystkich przeprowadzonych porównaniach, (za wyjątkiem [56] APN311-202 vs grupa kontrolna z badania Garaventa) wykazano, że stosowanie dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 wiąże się z istotnym statystycznie dłuższym ogólnym przeżyciem w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii), w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka [53], [57]-[58] jak i w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka [52], [54], [55]. Należy jednak mieć na uwadze pewne ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w ww. porównaniach. Podstawowym ograniczeniem wszystkich porównań względem grup kontrolnych jest brak randomizacji, czyli losowego rozkładu do grup: badanej i kontrolnej, pod względem znanych i nieznanymi czynników rokowniczych.

W opinii eksperta klinicznego, [REDACTED] pomimo ograniczeń, za najbardziej wiarygodne należy uznać porównania względem historycznej grupy kontrolnej R1, ze względu na zbliżone do siebie populacje pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki i wnioski z uwzględnionych badań o niższej wiarygodności, a więc oceniających efektywność praktyczną potwierdzają skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym i są zgodne z wynikami uzyskanymi przedstawionymi w niniejszej analizie w oparciu o eksperymentalne badania kliniczne. Dodatkowo omówiono analizy porównawcze wyników z kilku badań pierwotnych dotyczących zastosowania dinutuksymabu

beta w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Autorzy tych opracowań potwierdzili, że ogólna tolerancja immunoterapii jest większa w przypadku długotrwałych infuzji dinutuksymabu beta (10-dniowych) niż w przypadku krótkich infuzji (8-godzinne wlewy przez 5 dni) [44], [45]–[47], a stosowanie dinutuksymabu beta wiąże się z uzyskaniem dłuższego czasu przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej [45]–[47]. Korzystny wpływ dinutuksymabu beta na poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wykazano również w analizie porównawczej Ladenstein i wsp. [50]: 5-letni EFS dla pacjentów otrzymujących dinutuksymab beta z lub bez IL-2 wynosił 57% w porównaniu do 42% w przypadku pacjentów nie otrzymujących immunoterapii. Po wprowadzeniu immunoterapii do leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego, całkowita makroskopowa resekcja guza u pacjentów w stadium 4 choroby, którzy otrzymali lokalną radioterapię, wpływa na poprawę 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) [48].

Istotnym aspektem w czasie terapii dinutuksymabem beta, stosowanym wraz z kwasem 13-cis-retinowym z lub bez IL-2 są dolegliwości bólowe, których doświadczają pacjenci w trakcie leczenia. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych jest uzależnione od dodatkowego stosowania IL-2 [39]–[40], rodzaju infuzji (krótkiej czy długotrwałej) oraz cyklu terapii. Mniejszy ból i zużycie środków przeciwbólowych (najczęściej morfiny) obserwuje się w przypadku [12]–[18], [30], [39]–[40], [44]:

- niestosowania IL-2;
- stosowania dinutuksymabu beta w postaci ciągłych infuzji (infuzji długotrwałej);
- kolejnych cykli immunoterapii;
- kolejnych dni w ramach jednego cyklu stosowania dinutuksymabu beta.



Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o publikacje [60] i [61] potwierdza akceptowalny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu dinutuksymabu beta są gorączka i ból (77%), który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi są: nadwrażliwość, wymioty, biegunka, zespół przesiąkania włóściczek i hipotensja. Dodatkowo należy zaznaczyć, że stosowanie dinutuksymabu beta z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z dinutuksymabem beta stosowanym bez IL-2 [60].

Wyniki zidentyfikowanego przeglądu systematycznego [59], opartego na badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej, potwierdzają że wyniki dotyczące skuteczności dinutuksymabu beta są

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



obiecujące, a podanie leku w postaci ciągłych infuzji, w porównaniu z krótkimi infuzjami, pozwala zredukować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodanie IL-2 do terapii dinutuksymabem beta nie ma istotnego wpływu na uzyskane wyniki z zakresu skuteczności.

Produkt leczniczy Qarziba® (dinutuksymab beta) jest nowatorskim lekiem, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu GD2, znajdującemu się na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego współczulnego. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, dinutuksymab beta można uznać za przełomowy lek w terapii nerwiaka zarodkowego współczulnego, stanowiący odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów w zakresie poprawy szansy na długotrwałe przeżycie.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych porównań wskazują, że terapia dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym pozwala na znaczne wydłużenie życia pacjentów w porównaniu do pacjentów nie stosujących immunoterapii. Podawanie leku w formie długotrwałych infuzji pozwala na ograniczenie bólu chorych i jest stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że równoczesne podawanie IL-2 może zwiększać toksyczność terapii. Lek wykazuje skuteczność zarówno w terapii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka jak i z nerwiakiem zarodkowym opornym lub nawrotowym.

Dinutuksymab beta stanowi przełomową terapię w analizowanym wskazaniu, a dla chorych nie jest dostępna żadna alternatywna forma terapii. Od 2010 roku terapia z wykorzystaniem przeciwciał anti-GD2 stanowi standard leczenia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w ramach terapii podtrzymującej. Dinutuksymab beta jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2) i aktualnie jedynym dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- jedynym badaniem bezpośrednio porównującym zastosowanie dinutuksymabu beta wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka jest APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), do którego w pierwotnej randomizacji R2 włączono jedynie niewielu pacjentów, gdyż na podstawie wyników badania Yu i wsp. 2010 [124] uznano, że pozbawienie chorych możliwości immunoterapii byłoby nieetyczne. Wskutek tej decyzji w ramach zmodyfikowanej randomizacji R2 w badaniu APN311-301/302 przydzielano pacjentów do grupy leczonej dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis retinowym bądź do grupy otrzymującej dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2;
- ocenę efektywności klinicznej dinutuksymabu beta w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka przeprowadzono w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone bez zaślepienia;
- ocenę efektywności klinicznej dinutuksymabu beta w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym przeprowadzono w oparciu o jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne, publikację pełnotekstową, dane z rejestrów badań klinicznych oraz raport dostarczony przez Zamawiającego (brak jest opublikowanego opracowania pełnotekstowego dla badania APN311-202), należy jednak zaznaczyć, że w przypadku chorób rzadkich wytyczne AOTMiT dopuszczają przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej analizowanej interwencji w oparciu o badania bez randomizacji,
- ocenę efektywności klinicznej dinutuksymabu beta względem pacjentów nie otrzymujących immunoterapii przeprowadzono na podstawie analizy porównawczej wyników z badań APN311-202, APN311-303, APN311-302 względem historycznych grup kontrolnych – takie porównania cechują się niższą wiarygodnością, jednakże z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatora stanowią jedyne dostępne dane w tym zakresie;
- brak zwalidowanych danych dotyczących jakości życia;
- brak badań oceniających efektywność dinutuksymabu beta w populacji pacjentów >21 roku życia, co wynika z niezwykle rzadkiego występowania tej jednostki chorobowej w populacji dorosłych pacjentów.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badania z randomizacją APN311-301/302 [1]–[11]:

- niejasne/wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu,
- badanie przeprowadzone bez zaślepienia,
- dinutuksymab beta podawano w postaci 8-godzinnych infuzji, obecnie zaleca się podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym przez 10 dni, bowiem ten sposób podawania wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych,
- mała liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Ograniczenia badania eksperymentalnego APN311-202 [12]–[18]:

- brak randomizacji i zaślepienia (badanie jednoramienne),
- wyniki analizy wstępnej dotyczyły tylko 44 pacjentów,
- w I etapie badania mającym na celu określenie dawki pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta również w dawce niezgodnej z zaleceniami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym [108],
- brak danych o liczbie pacjentów utraconych z badania,
- brak precyzyjnych danych o czasie trwania okresu obserwacji,
- badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych oraz raportu dostarczonego przez Zamawiającego;
- nieadekwatny projekt badania; OS oraz EFS nie były głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- dinutuksymab beta podawany w monoterapii [34]–[37], [23], [39]–[40] lub jedynie w skojarzeniu z IL-2 [38], [39]–[40], APN311-201 [19]–[22], [38],
- dinutuksymab beta podawano w postaci 8-godzinnych infuzji przez 5 dni [34]–[37], [19]–[22], [38] (obecnie zaleca się podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym przez 10 dni, bowiem ten sposób podawania wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych),
- badania przeprowadzone bez randomizacji i zaślepienia,
- badania jednoramienne APN311-303 [24]–[33], APN311-101 [34]–[37], APN311-201 [19]–[22], APN311-102 [23] oraz [38],
- Lode i wsp. 2015 [39]–[40] i Lang i wsp. 2011 [38] - opisane jedynie na podstawie abstraktów; potencjalnie mogą być związane z głównym badaniem (prawdopodobnie APN311-202), ale z

uwagi na niewystarczający opis metodologii, brak danych na temat akronimu badania oraz różne liczby zrekrutowanych pacjentów, zostały przedstawione jako osobne badania;

- badanie retrospektywne APN311-303 [24]–[33],
- mała liczba pacjentów w ramieniu (<100) – APN311-303 [24]–[33], APN311-101 [34]–[37], APN311-201 [19]–[22], APN311-102 [23], [38], [39]–[40], jednak należy zaznaczyć, że nerwiak zarodkowy współczulny należy do grona chorób ultraradzkich, stąd trudności w przeprowadzeniu badań w większej populacji pacjentów,
- badania jednośrodkowe: APN311-303 [24]–[33], [39]–[40],
- brak precyzyjnych informacji o liczbie ośrodków, w których przeprowadzono badanie: APN311-201 [19]–[22], [23], [38],
- brak precyzyjnych informacji o czasie trwania okresu obserwacji: APN311-303 [24]–[33], [38], [39]–[40],
- brak danych o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji lub którzy nie ukończyli badania: APN311-303 [24]–[33], APN311-102 [23], [38], [39]–[40],
- brak precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania: APN311-102 [23], [38], [39]–[40],
- badania opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne i/lub dane z rejestrów badań klinicznych: APN311-201 [19]–[22], APN311-102 [23], [39]–[40],
- badanie mające na celu określenie dawkowania dinutuksymabu beta, stąd nie wszystkie zastosowane w badaniu dawki leku były zgodne z zaleceniami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym [108]: APN311-101 [34]–[37],
- pacjenci w ramach badania otrzymywali mniej niż 5 cykli immunoterapii: APN311-101 [34]–[37],
- brak charakterystyki wyjściowej pacjentów: APN311-201 [19]–[22], [38], [39]–[40], [41], [42], [43],
- różna ocena badań jednoramiennych w skali NICE: badania [34]–[37], [19]–[22] uzyskały 6 punktów, badanie [24]–[33] 5 punktów, a badania [23] i [38] 4 punkty,
- jakość badania z grupą kontrolną [39]–[40] oceniono jako średnią w skali NOS, możliwe, że stanowi abstrakt do innego badania;
- badanie APN311-303 [24]–[33] – uwzględniona heterogeniczna populacja pacjentów – z nawrotową/oporną na leczenie neuroblastomą jak również chorzy z neuroblastomą wysokiego ryzyka leczenia w ramach I linii;
- opisy przypadków: [41], [42], [43].

Ograniczenia porównań względem historycznych grup kontrolnych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dinutuksymabu beta w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka pochodzą z randomizowanego badania klinicznego o akronimie APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), w którym w ramach pierwotnej randomizacji R2 (faza 301) rozpoczęto porównywanie zastosowania dinutuksymabu beta wraz kwasem 13-cis-retinowym względem samego kwasu 13-cis-retinowego. Należy jednak zaznaczyć, że po opublikowaniu wyników badania Yu i wsp. 2010 [124], wskazujących, że immunoterapia anty-GD2 wraz z kwasem 13-cis-retinowym jest bardziej skuteczna od zastosowania samego kwasu 13-cis-retinowego, uznano, że pozbawienie pacjentów dostępu do immunoterapii byłoby nieetyczne, stąd pierwotną randomizację R2 wstrzymano, protokół badania ANP311-301/302 przearanżowano i w fazie podtrzymującej 302 finalnie oceniano efekty dodania IL-2 do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym.
- II. Dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym są ograniczone i pochodzą z badań jednoramiennych, jednakże wyniki różnych porównań prowadzą do zbliżonych wniosków dotyczących efektywności klinicznej dinutuksymabu beta.
- III. Dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i/lub bez IL-2 jest skuteczny w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Terapia dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i/lub bez IL-2 pozwala na uzyskanie 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń na [REDACTED] (61,2% [zaktualizowane dane: 60%] [REDACTED] [zaktualizowane dane: 56%] u pacjentów nie otrzymujących IL-2; nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu dodania IL-2 do terapii dinutuksymabem beta na 5-letni OS.

Terapia dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym z/lub bez IL-2 u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka pozwala na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u ponad

VII. Toksyczność terapii była obserwowana u większości pacjentów, jednak zarówno toksyczność jak i zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 niż u pacjentów, którzy nie przyjmowali dodatkowo IL-2. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ocenionymi jako związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta były:

Dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 jest również skuteczny w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka podczas terapii dinutuksymabem beta + kwas cis-retinowy + IL-2 były:

X. Stosowanie dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 wiąże się z uzyskaniem istotnego statystycznie dłuższego ogólnego przeżycia niż w przypadku braku immunoterapii (ocenione na podstawie porównań z historycznymi grupami kontrolnymi).

XI. Analiza MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) wykazała istotnie statystycznie dłuższe ogólne przeżycie (OS) jak również przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) dla okresów obserwacji wynoszących odpowiednio ≥ 48 miesięcy i ≥ 24 miesiące, u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka,

stosujących dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym z lub bez IL-2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Yu i wsp. 2010 (braku immunoterapii, czyli podawania samego kwasu 13-cis-retinowego).

- XII. Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności wskazują na skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Wykazano, że dinutuksymab beta nie zwiększa ryzyka wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [19]–[22]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną [39]–[40] potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych, że stosowanie dinutuksymabu beta wraz z IL-2 wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia bólu w porównaniu do terapii prowadzonej bez dodatku IL-2. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów biorących udział w badaniach oceniających efektywność praktyczną były: [REDACTED]

- XIII. Wyniki analiz porównawczych wskazują, że ogólna tolerancja immunoterapii jest większa w przypadku długotrwałych infuzji dinutuksymabu beta (10-dniowych) niż w przypadku krótkich infuzji (8-godzinne wlewy przez 5 dni) [44], [45]–[47].

- XIV. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wskazuje, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu leku są gorączka i ból (77%), który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi są: nadwrażliwość, wymioty, biegunka, zespół przesiąkania włósniczek i hipotensja. Dodatkowo należy zaznaczyć, że stosowanie produktu dinutuksymabu beta z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu dinutuksymabem stosowanym bez IL-2 [60].

Podsumowując, wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy dowodzą, że terapia dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym pozwala na wydłużenie życia pacjentów w porównaniu do pacjentów nie stosujących immunoterapii. Mimo zastosowania porównania z historyczną grupą kontrolną, etyczny aspekt randomizacji, włączenie do analizy badania z podobną formą immunoterapii dinutuksymabem, jak również zastosowane techniki analityczne pozwalają wnioskować o istotnym zwiększeniu szans przeżycia w wyniku stosowania terapii dinutuksymabem beta. Należy przy tym zaznaczyć, że nie ma obecnie alternatywnej formy terapii dla dinutuksymabu beta w Polsce, a stosowanie w ramach terapii potrzynymujące pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym jedynie kwasu 13-cis-retinowego jest niewstarczające i niezgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podawanie leku w formie długotrwałych infuzji pozwala na ograniczenie bólu chorych i jest stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że równoczesne podawanie IL-2 może zwiększać toksyczność terapii. Lek wykazuje skuteczność zarówno w terapii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka jak i z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym.

- [16] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701479> (maj 2019).
[17] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-018077-31/AT> (maj 2019).

B. Badania o niższej wiarygodności

- [19] Lang P, Illhardt T, Ebinger M i wsp. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15): http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.10056 (maj 2019).
- [20] Lang P, Flaadt T, Ebinger M i wsp. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *Cancer Immunology Research* 2019 7:2. http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/7/2_Supplement/A013 (maj 2019).
- [21] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015936-14/AT> (maj 2019).
- [22] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02258815> (maj 2019).
- [23] Takahashi Y, Narita A, Siebert N, i wsp. Phase I bridging study of ch14.18/CHO long-term infusion in recurrent or refractory neuroblastoma patients in Japan. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10568 (maj 2019).
- [24] Lode H, Jensen C, Siebert N, i wsp. Immune activation, clinical response and survival following long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in high-risk neuroblastoma patients. *Cancer Research*. 2014; 74(19): CT410 http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/CT410 (maj 2019).
- [25] Lode H, Troschke-Meurer S, Valteau-Couanet D, i wsp. Survival of neuroblastoma patients treated by long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO correlate with killer-cell IG-like receptor (KIR) genotypes and Fcγ-receptor polymorphisms. *Pediatric Blood and Cancer*. 2016; 63(3):S39.
- [26] Lode H, Loibner H, Troschke-Meurer S i wsp. Survival of neuroblastoma patients treated by long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO and killer-cell Ig-like receptor (KIR) genotypes and Fcγ-receptor polymorphisms. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 7S; abstract 111) <https://meetinglibrary.asco.org/record/144484/abstract> (maj 2019).
- [27] Lode HN, Jenen C, Endres S, i wsp. Survival following long-term infusion of anti-GD2 antibody CH14.18/CHO in combination with interleukin-2 in a pilot cohort of high-risk neuroblastoma patients correlates with FC-gamma receptor polymorphisms. *Pediatric Blood and Cancer*. 2014; 61: S122.
- [28] Lode HN, Troschke-Meurer S, Valteau-Couanet D, i wsp. Correlation of killer-cell Ig-like receptor (KIR) haplotypes and Fc-receptor polymorphisms with survival of high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients treated by long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34: 10548. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10548 (maj 2019).
- [29] Ceylan K, Jahns LJ, Lode BN, Ehlert K, Kietz S, Troschke-Meurer S, Siebert N, Lode HN. Inflammatory response and treatment tolerance of long-term infusion of the anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in patients with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e26967. doi: 10.1002/psc.26967
- [31] Mueller I, Ehlert K, Endres S. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018; 10(1): 55-61.
- [32] Lode HN, Troschke-Meurer S, Marx M i wsp. Association of regulatory- and helper-T- cells with inferior survival of neuroblastoma patients treated with long-term infusion of ch14.18/CHO combined with interleukin-2. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 10530). <https://meetinglibrary.asco.org/record/162682/abstract> (maj 2019).
- [33] Siebert N, Jensen C, Troschke-Meurer S, i wsp. Neuroblastoma patients with high-affinity FCGR2A, -3A and stimulatory

- KIR 2DS2 treated by long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO show higher ADCC levels and improved event-free survival. *OncoImmunology*. 2016;5(11): <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2016.1235108> (maj 2019).
- [34] Ladenstein R, Weixler S, Baykan B, i wsp. Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEX Phase 1 study. *mAbs*. 2013; 5 (5): 801-809.
- [35] Lode H, Weixler S, Garaventa A, i wsp. Characterization of ch14.18 antibody produced in CHO cells (ch14.18/CHO) for neuroblastoma immunotherapy. *Monatsschrift fur Kinderheilkunde*. 2010;158(1): 1009.
- [36] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704872> (maj 2019).
- [37] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-001267-63/AT> (maj 2019).
- [38] Lang P, Pfeiffer M, Teltschik HM, i wsp. Antibody based immunotherapy combined with haploidentical stem cell transplantation for high risk neuroblastoma. *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca*. 2011; 43:21.
- [39] Lode H, Siebert N, Eger C, i wsp. Interleukin-2 adds toxicity but no measurable activity in relapsed/refractory neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti GD2 antibody ch14.18/CHO. *Pediatric Blood and Cancer*. 2015; 62: S224.
- [40] Loibner H, Siebert N, Eger C, i wsp. Effect of interleukin-2 on long term infusion treatment regimen of ch14.18/CHO antibody on activity in relapsed/refractory neuroblastoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10563 (maj 2019).
- [41] Bauters T, De Moerloose B, Robays H, i wsp. Highly elevated liver enzymes related to the use of gabapentin in a child treated for high-risk neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer*. 2013; 60(3):116.
- [42] Levy G, Bonneville M, Rocourt N, i wsp. Necrotizing enterocolitis as an adverse effect of recombinant interleukin-2 and Ch14.18 in maintenance therapy for high-risk neuroblastoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2015; 37(4): e250-e252.
- [43] Lode H, Siebert N. Disialoganglioside GD2 directed immunotherapy of neuroblastoma. *European Journal of Cancer*. 2013; 49: S75.

Analizy porównawcze

- [44] Ladenstein R, Poetschger U, Gray J, i wsp. Short (STI) and long term infusion (LTI) of ch14.18/cho immunotherapy: Toxicity profiles and outcomes in 530 high risk neuroblastoma (HR-NBL) patients in two siopen trias. *Pediatric Blood and Cancer*. 2015; 62: S145.
- [45] Lode HN, Valteau-Couanet D, Garaventa A, i wsp. Long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 (IL2) activity and efficacy in high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(15): http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps10080 (maj 2019).
- [46] Lode HN, Valteau-Couanet D, Garaventa A, i wsp. Immunotherapy with ch14.18/CHO in combination with IL2 is active and effective in high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients. *Cancer Immunology Research*. 2016;4(1): A032. http://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/4/1_Supplement/A032 (maj 2019).
- [47] Lode HN, Valteau-Couanet D, Manzitti C, i wsp. Relapsed/refractory neuroblastoma patients respond to anti GD2 antibody ch14.18/CHO delivered by long-term infusion combined with interleukin-2 and show improved survival rates compared to historical controls. *Pediatric blood and cancer.Conference: 47th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, SIOP 2015 South Africa Conference*. 2015; 62: S224-S225.
- [48] Holmes K, Potechger U, Sarnacki S i wsp. The influence of surgical excision on survival in high-risk neuroblastoma revisited after introduction of ch14.18/CHO immunotherapy in the HR-NBL1/SIOPEX Trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 10521) <https://meetinglibrary.asco.org/record/160218/abstract> (maj 2019).
- [49] Ladenstein R, Poetschger U, Sarnacki S i wsp. The influence of surgical excision on survival in high-risk neuroblastoma revisited after introduction of CH14.18/CHO immunotherapy in the HR-NBL1/SIOPEX trial. *Pediatric Blood and Cancer* 2018 65 Supplement 2 (S36-).
- [50] Ladenstein R, Potechger U, Valteau-Couanet i wsp. Immunotherapy with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO±IL2 within the HR-NBL1/SIOPEX trial improves outcome of high-risk neuroblastoma patients compared to historical controls. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 10539). <https://meetinglibrary.asco.org/record/162737/abstract> (maj 2019)

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- [51] Ladenstein R, Poetschger U, Valteau-Couanet D i wsp. Immunotherapy with ANTI-GD2 antibody CH14.18/CHO±IL2 within the HR-NBL1/SIOPEN trial improves outcome of high-risk neuroblastoma patients compared to historical controls Pediatric Blood and Cancer 2018 65 Supplement 2 (S53-).

C. Przeglądy systematyczne

- [59] Greenwood KL, Foster JH. The safety of dinutuximab for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(12):1257-1262.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [60] Charakterystyka produktu leczniczego Qarziba®. EUSA Pharma Ltd 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qarziba-epar-product-information_pl.pdf (maj 2019).
- [61] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla Qarziba® i pełny raport dla Dinutuksymabu beta EUSA. 2017. EMA (obecnie Qarziba®). https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/qarziba-epar-summary-public_pl.pdf (maj 2019) oraz http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003918/WC500227726.pdf (maj 2019).

E. Badania nieopublikowane

- [62] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000588-42/DE> (maj 2019).
- [63] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02743429> (maj 2019).

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [64] Barcikowski J, Fitzgerald MP, Jaffe AM, i wsp. Unexpected transverse myelitis after dinutuximab therapy for relapsed neuroblastoma: A case report. PM and R 2016 8:9 Supplement (S311-).
- [65] McIntosh D, Reilly C, Canning M, i wsp. Ketamine halves opiate requirements and simultaneously reduces pain scores to zero in high risk neuroblastoma patients receiving immunotherapy. Pediatric Blood and Cancer. 2014; 61:S397.
- [66] Patton G, Reilly C, Canning M, i wsp. Combination morphine and ketamine in high risk neuroblastoma patients receiving

- CH14.18/CHO antibody/IL2 maximises analgesia, minimises side effects and optimises immunotherapy delivery. *Pediatric Blood and Cancer*. 2014; 61: S218.
- [67] Siebert N, Seidel D, Eger C, i wsp. Validated detection of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in serum of neuroblastoma patients using anti-idiotypic antibody ganglidiomab. *J. Immunol. Methods*. 2013; 398-399: 51-59.
- [68] Siebert N, Seidel D, Eger C, i wsp. Functional bioassays for immune monitoring of high-risk neuroblastoma patients treated with ch14.18/CHO anti-GD2 antibody. *PLoS ONE*. 2014; 9(9): 3107692.
- [69] Siebert N, Eger C, Seidel D, i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *mAbs*. 2013; 8(3): 604-616.
- [70] Ladenstein R; Poetschger U; Elliot M i wsp. Risk factors in stage 4 neuroblastoma patients treated with Busulphan-Melphalan. Report from the European high risk neuroblastoma HR-NBL1/SIOPEN TRIAL. *Bone Marrow Transplantation*. 2016; 51: S46.
- [71] Greenwood K. Foster J.H. Dinutuximab for the treatment of pediatric patients with neuroblastoma *Drugs of Today* 2017; 53(9): 469-476.
- [72] Ladenstein R, Poetschger U, Luksch R, i wsp. Major results from the HR-NBL1/siopen trial for high risk neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer*. 2012; 59(6):988-989.
- [73] Lode HN, Jensen C, Endres S, i wsp. Immune activation and clinical responses following long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in high-risk neuroblastoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15):
- [74] Ploessl C, Pan A, Maples KT, i wsp. Dinutuximab: An Anti-GD2 Monoclonal Antibody for High-Risk Neuroblastoma. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(5): 416-422.
- [75] Applebaum MA, Desai AV, Glade Bender JL, i wsp. Emerging and investigational therapies for neuroblastoma. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017; 5(4):355-368.
- [76] Parsons K, Bernhardt B, Strickland B. Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma--the role of monoclonal antibodies. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(2): 210-218.
- [77] Perez Horta Z, Goldberg JL, Sondel PM. Anti-GD2 mAbs and next-generation mAb-based agents for cancer therapy. *Immunotherapy*. 2016; 8(9): 1097-1117.
- [78] Gilman AL, Ozkaynak MF, Matthay KK i wsp. Phase I study of ch14.18 with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):85-91.
- [79] Peinemann F, van Dalen EC, Berthold F. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy post-consolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD012442.
- [80] Simon T, Hero B, Faldum A i wsp. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(17):3549-3557.
- [81] Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF i wsp. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: evidence from a population-based study in the United States. *Pediatric Hematology and Oncology* 2017; 34(5): 320-330.
- [82] Yalçın B, Kremer L van Dalen E. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *The Cochrane Library* 2013, Issue 8.
- [83] Peinemann F, van Dalen EC, Enk H, Tytgat GA. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy postconsolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 24;4:CD012442.
- [84] Jeong GH, Lee KH, Lee IR i wsp. Incidence of capillary leak syndrome as an adverse effect of drugs in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2019 8:2 Article Number 143.
- [85] McBride D. Immunotherapy improves survival for patients with neuroblastoma. *ONS Connect*. 2009;24(8):17.
- [86] Ding YY, Panzer J, Maris JM i wsp. Transverse myelitis as an unexpected complication following treatment with dinutuximab in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: A case series. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1). doi: 10.1002/pbc.26732.

- [87] London WB, Bagatell R, Weigel BJ i wsp. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer*. 2017;123(24):4914-4923.
- [88] Lust H, Sedig L, Ramchandren S i wsp. Retrospective study of neurologic, behavioral, and ophthalmologic side effects of dinutuximab therapy at a single institution. *Pediatric Blood and Cancer* 2018; 65(Supplement 1): S190.
- [89] Kravaka J, Brown V, Ferguson W i wsp. A beat childhood cancer pilot study for high risk neuroblastoma at diagnosis with molecular guided therapy and extended maintenance with dfmo. *Pediatric Blood and Cancer* 2018; 65(Supplement 1): S250-S251.
- [90] Mowrer M, White S, Libes J. An ALK fusion not previously reported in refractory neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer* 2018; 65(Supplement 1): S38.
- [91] Bartholomew J, Anderson J. Outpatient interleukin 2 may be a safe and feasible option in children with high risk neuroblastoma. *Pediatric Blood and Cancer* 2018; 65(Supplement 1):S262-S263.
- [92] Ari P, Kars M, Meany H i wsp. Treatment of Transient Peripheral Neuropathy during Chimeric 14.18 Antibody Therapy in Children with Neuroblastoma: A Case Series. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2018; 40(2): e113-e116.
- [93] Nassin ML, Nicolaou E, Gurbuxani S i wsp. Immune Reconstitution Following Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with High-Risk Neuroblastoma at the Time of Immunotherapy. [Article in Press] *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018.
- [94] Johnsen JI, Dyberg C, Fransson S i wsp. Molecular mechanisms and therapeutic targets in neuroblastoma. *Pharmacological Research* 2018; 131: 164-176.
- [95] Almagro JC, Daniels-Wells TR, Perez-Tapia SM i wsp. Progress and challenges in the design and clinical development of antibodies for cancer therapy. *Frontiers in Immunology* 2018 8: Article Number 1751.
- [96] Siebert N, Eger C, Seidel D i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *mAbs*. 2016;8(3):604-616.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [97] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, wrzesień 2016
- [98] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, (maj 2019).
- [99] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [100] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [101] Analiza Problemu Decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA OTM sp. Z.o.o., sp. Komandytowa.
- [102] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (maj 2019).
- [103] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [104] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [105] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (maj 2019).
- [106] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [107] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [108] Opis proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 - M9500/3)” [dane nieopublikowane].
- [109] Zarządzenie nr 17/2007 Prezesa NFZ; <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172007,2526.html> (maj 2019).

- [110] Balwierz W. **Nerwiak zarodkowy współczulny**. [w] **Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych** – 2011; 827-843.
- [111] American Cancer Society. **Treatment of Neuroblastoma by risk group**. <https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/by-risk-group.html> (maj 2019).
- [112] Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T i wsp. **Wyniki leczenia dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym: wstępny raport Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych**. *Przegląd Lekarski* 2010;67(6):387-392.
- [113] Bansal D, Totadri S, Chinnaswamy G i wsp. **Management of neuroblastoma: ICMR consensus document**. *Indian Journal of Pediatrics* 2017;84(6):446-455.
- [114] Budny A, Litak J, Grochowski C. **Nerwiak zarodkowy współczulny – neuroblastoma**. *Przegląd literatury*. *Journal of Education, Health and Sport* 2017;7(4):504-513.
- [115] Lipska BS, Limon J. **Nerwiak zarodkowy (neuroblastoma) – znaczenie wyników badań cytogenetycznych i molekularnych w ustaleniu strategii leczenia i rokowania**. *Postępy Biologii Komórki* 2005;32(1):59-76.
- [116] London WB, Castel V, Monclair T i wsp. **Clinical and Biologic Features Predictive of Survival After Relapse of Neuroblastoma: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project**. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(24):3286-3292.
- [117] Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G i wsp. **Neuroblastoma**. *Nature Reviews Disease Primers* 2016, 2: 16078.
- [118] National Cancer Institute, **Neuroblastoma Treatment – Health Professional Version 2017**. https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#link/_243 (maj 2019).
- [119] Parikh NS, Howard SC, Chantada G i wsp. **Clinical Practice Guidelines. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: recommendations for neuroblastoma in low- and middle- income settings**. *Pediatric Blood & Cancer* 2015;62:1305-1316.
- [120] **Wieczorek A, Balwierz W, Wyrobek Ł i wsp. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w chwili rozpoznania i we wznowach u dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym**. *Przegląd Lekarski* 2010;67(6):399-403.
- [121] Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, i wsp. **Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid**. *Children's Cancer Group*. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1165-73.
- [122] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002800/WC500192794.pdf (maj 2019).
- [123] London WB, Castel V, Monclair T, i wsp. **Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project**. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3286- 92.
- [124] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, i wsp. **Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma**. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1324-34.
- [125] Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, i wsp. **Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry**. *European Journal of Cancer*. 2009; 45: 2835-2842.
- [126] **High Risk Neuroblastoma Study 1.7 of SIOP-EUROPE (SIOPEN), Protocol 2014**.
- [127] National Institute of Health Care and Excellence. **Single Technology Appraisal. Diunoximab beta for treating of high-risk neuroblastoma [ID910]**. 11 April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10069/documents/committee-papers> (maj 2019).
- [128] **BMJ Technology Assessment Group. APN311 for treating high-risk neuroblastoma. STA Report 2017**.
- [129] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2017/04/WC500226557.pdf (maj 2019).
- [130] **RARECARE** <http://dcnapp4.dcn.ed.ac.uk/rcnet/searchpage.aspx> (maj 2019).
- [131] **EUROSTAT** <https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/home> (czerwiec 2018).
- [132] **GUS** <http://stat.gov.pl/podstawowe-dane/>
- [133] **Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 roku**. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu->

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r (maj 2019).

[134] Opinia Prezesa AOTMIT nr 5/2018 w sprawie ratunkowego dostępu do Dinutuksymabu beta http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/042/REK/Rdtl_5_2018_Dinutuximab.pdf (maj 2019).

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej, w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.....	12
Tabela 2. Główne wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskane w ramach badania APN311-302 [8] (Addendum).....	16
Tabela 3. Główne zaktualizowane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskane w ramach badania APN311-302 [9].	18
Tabela 4. Główne wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskane w ramach badania APN311-302 [8]; populacja SAF.	19
Tabela 5. Główne, zaktualizowane wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uzyskane w ramach badania APN311-302 [9].	21
Tabela 6. Główne wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, uzyskane w ramach badania APN311-202 [18]; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].	22
Tabela 7. Główne wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, uzyskane w ramach badania APN311-202 [18]; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].	24
Tabela 8. Wybrane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym względem historycznych grup kontrolnych.....	26
Tabela 9. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i ogólne przeżycie (OS) u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, na podstawie danych z CSR [30] i EPAR [61], populacja PP-SURV.	28
Tabela 10. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania dinutuksymabu beta (produkt leczniczy Qarziba®) w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.....	45
Tabela 11. Dawkowanie i schemat podawania leków stosowanych w fazie podtrzymującej badania APN311-302 [8].	51
Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów przedstawionych w proponowanym programie lekowym [108] (leczenie noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem) z kryteriami włączenia pacjentów biorących udział w badaniu APN311-302 [8].	52
Tabela 13. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu APN311-302 [8].	53
Tabela 15. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem 2-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń i rocznego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka [8] (Addendum).	59
Tabela 16. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnego przeżycia (OS); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka [8] (Addendum).	60
Tabela 17. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnej odpowiedzi na leczenie; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja FAS [8] (Addendum).	63
Tabela 18. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem całkowitej odpowiedzi na leczenie w zależności od wyjściowej oceny; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja FAS (N=370) [8] (Addendum). ...	64

Tabela 19. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem skumulowanej częstości nawrotów/progresji; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja FAS [8] (Addendum).....	65
Tabela 20. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem 3- i 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja ITT [9].....	67
Tabela 21. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta z/bez IL-2 – analiza w podgrupach 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w zależności od cech wyjściowych; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT [9].....	68
Tabela 22. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2– analiza w podgrupach 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w zależności od cech wyjściowych; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT (Suplement) [9].....	69
Tabela 23. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym z/bez IL-2– analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS); w zależności od klinicznych czynników ryzyka, populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT (Suplement) [regresja pseudo wartości] [9].....	71
Tabela 24. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnego przeżycia (OS); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, populacja ITT [9].....	72
Tabela 25. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem odpowiedzi na immunoterapię, w zależności od odpowiedzi na leczenie uzyskanej po leczeniu indukcyjnym (przed immunoterapią); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja ITT.....	74
Tabela 26. Liczba pacjentów stosujących dinutuksymab beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w zależności od liczby otrzymanych cykli immunoterapii; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF (N=366) [8] (Addendum).....	76
Tabela 27. Tygodniowa dawka dinutuksymabu beta, kwasu 13-cis-retinowego i IL-2; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF [8] (Addendum).	76
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem toksyczności i ciężkich zdarzeń/działań nieporządanych mających miejsce podczas leczenia; STEAE (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>); populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF [8].	77
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem toksyczności; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF [8].	80
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem toksyczności co najmniej 3 stopnia; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF [8].	85
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ciężkich zdarzeń nieporządanych mających miejsce podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF [8].	87
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ciężkich zdarzeń nieporządanych o co najmniej poważnym nasileniu, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w dowolnej grupie pacjentów; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF [8].	88

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ciężkich działań niepożądanych mających miejsce podczas leczenia, ocenionych jako co najmniej możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; populacja SAF [8].....	89
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnego profilu bezpieczeństwa [9].....	95
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem toksyczności o nasileniu 1-4 [^] stopnia; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; [9].....	97
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem toksyczności; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; [9].....	101
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem głównej toksyczności, w zależności od cyklu immunoterapii; populacja pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka; (Suplement) [9].....	103
Tabela 38. Schemat podawania dinutuksymabu beta w fazie badania mającej na celu określenie dawki [18].....	105
Tabela 39. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów przedstawionych w proponowanym programie lekowym [108] (w zakresie: leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego) z kryteriami włączenia pacjentów biorących udział w badaniu APN311-202.....	107
Tabela 40. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu APN311-202.....	108
Tabela 41. Liczba przyjętych cykli terapii; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	110
Tabela 42. Konieczność dożylnego podania morfiny podczas terapii dinutuksymabem beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	111
Tabela 43. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem odpowiedzi na leczenie; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	111
Tabela 44. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem odpowiedzi na leczenie; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z mierzalną chorobą na początku badania; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	112
Tabela 45. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem odpowiedzi na leczenie w zależności od typu nerwiaka zarodkowego; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z/lub bez objawów choroby na początku badania; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	112
Tabela 46. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem czasu trwania odpowiedzi na leczenie; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	114
Tabela 47. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w zależności od wyjściowego statusu choroby; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	114
Tabela 48. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w zależności od typu nerwiaka zarodkowego; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	115
Tabela 49. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnego przeżycia (OS) w zależności od wyjściowego statusu choroby; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	115

Tabela 50. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ogólnego przeżycia (OS) w zależności od typu nerwiaka zarodkowego; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja FAS; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	116
Tabela 51. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ogólnego przeżycia (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja PPS [12], [13].	117
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem odsetka pacjentów z nasileniem bólu ≥ 7 stopnia; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].	117
Tabela 53. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem zdarzeń niepożądanych mających miejsce podczas leczenia; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	118
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem zdarzeń niepożądanych mających miejsce podczas leczenia*, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	119
Tabela 55. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem działań niepożądanych mających miejsce podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów i zostały ocenione jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	121
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem działań niepożądanych mających miejsce podczas leczenia*, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów i zostały ocenione jako możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabem beta z podziałem na stopnie nasilenia; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	124
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych mających miejsce podczas leczenia; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	125
Tabela 58. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ciężkich działań niepożądanych z podziałem na nasilenie*; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	127
Tabela 59. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ciężkich działań niepożądanych*, ocenionych jako możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta lub IL-2, z podziałem na stopnie nasilenia; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].....	129
Tabela 60. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 pod względem ciężkich działań niepożądanych*, ocenionych jako możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta, z podziałem na nasilenie; populacja pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym; populacja SAF; na podstawie wstępnej analizy wyników [18].	130
Tabela 61. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej R1, pod względem OS [54].....	133
Tabela 62. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej R1, pod względem ryzyka zgonu [54].	134
Tabela 63. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-303) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Garaventa, pod względem OS [53].	135
Tabela 64. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-303) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Garaventa, pod względem ryzyka zgonu [53].	136

Tabela 65. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (pacjenci nie leczeni dinutuksymabem beta), pod względem OS, analiza COMP [52].	137
Tabela 66. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (pacjenci nie leczeni dinutuksymabem beta), pod względem ryzyka zgonu, analiza COMP [52].	137
Tabela 67. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-303 i APN311-202) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Garaventa, pod względem OS [55], [128].	138
Tabela 68. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-303 i APN311-202) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Garaventa, pod względem ryzyka zgonu [55].	139
Tabela 69. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-202) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Garaventa, pod względem OS [56], analiza COMP.	139
Tabela 70. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-202) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Garaventa, pod względem ryzyka zgonu [56].	140
Tabela 71. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka - pacjenci z badania APN311-302 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Yu i wsp. 2010, pod względem OS i EFS, analiza MAIC [57].	141
Tabela 72. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i ogólne przeżycie (OS) u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, na podstawie danych z CSR [30] i EPAR [61], populacja PP-SURV.	147
Tabela 73. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem dinutuksymabu beta [60].	148
Tabela 74. Ogólne zestawienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dinutuksymabem beta (Raport) [61].	154
Tabela 75. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądu Greenwood i Foster 2018 [59].	156
Tabela 76. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.	195
Tabela 77. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ostatnia aktualizacja: 10.05.2019 roku).	197
Tabela 78. Strategia i wyniki wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ostatnia aktualizacja: 10.05.2019).	198
Tabela 79. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej.	203
Tabela 80. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania dinutuksymabu beta w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego.	205
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-302 [8] (Addendum); populacja FAS.	218
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-302 przedstawiona w referencji [9], populacja ITT.	220
Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-202 [18], [128] (populacja uwzględniona w analizie wstępnej).	221
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23] (opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny).	222
Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-303; dane z CSR [30].	222
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-303, dane z referencji [31].	224

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37] (opisano w oparciu o publikację pełnotekstową [34]).	225
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionych w analizie Ladenstein i wsp. [50] (opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego) [data on file].	226
Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta.	228
Tabela 90. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta; podsumowanie toksyczności (dni 0-4) zgodnie z CTC dla wszystkich cykli terapii.	230
Tabela 91. Odpowiedź na leczenie u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, u których występowały objawy choroby na początku badania; populacja PP.	231
Tabela 92. Całkowita odpowiedź na leczenie u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303; populacja FAS (wszyscy pacjenci).	232
Tabela 93. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i ogólne przeżycie (OS) u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, populacja PP-SURV.	232
Tabela 94. Odpowiedź na leczenie u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, u których występowały objawy choroby na początku badania [31].	233
Tabela 95. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i ogólne przeżycie (OS) u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303 na podstawie danych z EPAR.	234
Tabela 96. Profil bezpieczeństwa u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303 [30].	234
Tabela 97. Profil bezpieczeństwa- podsumowanie zdarzeń niepożądanych* mających miejsce podczas leczenia, występujących u ≥10% pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, według głównych kategorii [30].	235
Tabela 98. Profil bezpieczeństwa- podsumowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych* mających miejsce podczas leczenia, u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, według głównych kategorii [30].	236
Tabela 99. Profil bezpieczeństwa u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303 [31].	236
Tabela 100. Pacjenci uwzględnieni w analizie porównawczej względem historycznej grupy kontrolnej.	240
Tabela 101. Wyniki w zakresie 5-letniego EFS w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka otrzymujących immunoterapię w porównaniu z historyczną grupą kontrolną; populacja ITT [poster].	241
Tabela 102. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii) – analiza 2-letniego i 5-letniego EFS w zależności od czynników ryzyka/cech demograficznych [poster].	242
Tabela 103. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii) – analiza 2- i 5-letniego EFS [poster].	242
Tabela 104. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii) – analiza 2- i 5-letniego OS [poster].	243
Tabela 105. Opis porównań przeprowadzonych dla dinutuksymabu beta względem historycznych grup kontrolnych [52]–[55], [56].	244
Tabela 106. Wyjściowe czynniki mogące mieć potencjalny wpływ prognostyczny na OS i EFS [57].	249
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z nawrotem nerwiaka zarodkowego współczulnego wykorzystana w ramach porównania pacjentów z badania APN311-302 vs historycznej grupy kontrolnej R1; [54], [128].	250
Tabela 108. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, pod względem OS; analiza wrażliwości [54].	250
Tabela 109. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, pod względem OS; w subpopulacji pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie po terapii mieloablacyjnej, analiza obejmująca wszystkich pacjentów; analiza post-hoc [54].	251
Tabela 110. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, pod względem OS; w subpopulacji pacjentów z brakiem całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii mieloablacyjnej, analiza obejmująca wszystkich pacjentów; analiza post-hoc [54].	252

Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w ramach porównania badania APN311-303 względem historycznej grupy kontrolnej Garaventa [53].	253
Tabela 112. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w ramach porównania I w opracowaniu [52].	255
Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w ramach porównania II w opracowaniu [52].	256
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w ramach porównania III w opracowaniu [52].	256
Tabela 115. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (pacjenci nie leczeni dinutuksymabem beta), populacja pacjentów z narotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, porównanie I w ramach opracowania [52], analiza COMP.	257
Tabela 116. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (pacjenci nie leczeni dinutuksymabem beta), populacja pacjentów z narotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, porównanie I w ramach opracowania [52], analiza SENS.	258
Tabela 117. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (pacjenci nie leczeni dinutuksymabem beta), populacja pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, porównanie II w ramach opracowania [52], analiza SENS.	258
Tabela 118. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (pacjenci nie leczeni dinutuksymabem beta), populacja pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, porównanie III w ramach opracowania [52], analiza COMP.	259
Tabela 119. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (pacjenci nie leczeni dinutuksymabem beta), populacja pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym, porównanie III w ramach opracowania [52], analiza SENS.	260
Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z nawrotem nerwiaka zarodkowego współczulnego łącznie dla badań APN311-202 i APN311-303 oraz historycznej grupy kontrolnej [55].	261
Tabela 121. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-303 i APN311-202) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Garaventa, pod względem OS; analiza wrażliwości [55].	261
Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z badania APN311-202 względem historycznej grupy kontrolnej z badania Garaventa [56].	262
Tabela 123. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka wykorzystana w ramach porównania MAIC pacjentów z badania APN311-302 względem historycznej grupy kontrolnej z badania Yu i wsp. 2010 przedstawiona przez Zamawiającego[57].	262
Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka wykorzystana w ramach porównania MAIC pacjentów z badania APN311-302 względem historycznej grupy kontrolnej z badania Yu i wsp. 2010 przedstawiona przez Zamawiającego oraz skorygowana przez DSU [127].	264
Tabela 125. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Yu i wsp. 2010, pod względem OS, w zależności od pojedynczych czynników dopasowujących; analiza wrażliwości; MAIC [58].	264
Tabela 126. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej Yu i wsp. 2010, pod względem EFS, w zależności od pojedynczych czynników dopasowujących; analiza wrażliwości; MAIC [58].	266
Tabela 127. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta dodanego do kwasu 13-cis retinowego (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do dinutuksymabu beta dodane o do kwasu 13-cis retinowego i IL-2, pod względem OS, w zależności od kombinacji 3 pojedynczych czynników dopasowujących; analiza wrażliwości; MAIC [58].	267
Tabela 128. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta dodanego do kwasu 13-cis retinowego (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do dinutuksymabu beta dodane o do kwasu 13-cis retinowego i IL-2, pod względem EFS, w zależności od kombinacji 3 pojedynczych czynników dopasowujących; analiza wrażliwości; MAIC [58].	268
Tabela 129. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta dodanego do kwasu 13-cis retinowego (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej z badania Yu i wsp. 2010 (bark immunoterapii), pod względem OS, w zależności od kombinacji 3 pojedynczych czynników dopasowujących; analiza wrażliwości; MAIC [58].	268

Tabela 130. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta dodanego do kwasu 13-cis retinowego (pacjenci z badania APN311-302) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej z badania Yu i wsp. 2010 (bark immunoterapii), pod względem EFS, w zależności od kombinacji 3 pojedynczych czynników dopasowujących; analiza wrażliwości; MAIC [58].....	269
Tabela 131. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania dinutuksymabu beta w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.....	270
Tabela 132. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania APN311-301/302 [1]–[11] (dla fazy w której podawano dinutuksymab beta) – ocena przeprowadzona na podstawie informacji z abstraktów konferencyjnych, danych z rejestru badań klinicznych, publikacji pełnotekstowej i CSR.....	272
Tabela 133. Ocena jakości badań: APN311-303 [24]–[33]; APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37]; APN311-201 [19]–[22]; APN311-202 [12]–[18] będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [105].....	273
Tabela 134. Ocena jakości badań: APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23]; Lang i wsp. 2011 [38]; będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [105].	274
Tabela 135. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badanie Lode i wsp. 2015 [39]–[40] (opisano w oparciu o abstrakty konferencyjne).	275
Tabela 136. Ocena metodologii przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2*.....	276
Tabela 137. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	278
Tabela 138. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	279
Tabela 139. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [99].....	279
Tabela 140. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	280
Tabela 141. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [105].	280
Tabela 142. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [106].....	281
Tabela 144. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	283
Tabela 145. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	284

Spis schematów

Schemat 1. Randomizacje przeprowadzone w ramach badania APN311-301/302. BuMel – chemioterapia busulfanem i melfalanem; CEM - terapia karboplatiną z etopozydem i melfalanem; Ch14.18/CHO – dinutuksymab beta; IL-2 interleukina-2.50	
Schemat 2. Dawkowanie i schemat podawania leków stosowanych w fazie podtrzymującej badania APN311-302 [8].	51
Schemat 3. Schemat podawania diutuksymabu beta, kwasu 13-cis retinowego i IL-2 w czasie badania [18].....	106
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.	201

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów (w wieku 12 miesięcy i starszych) z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [97] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [100]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7.02.2018, pierwszą aktualizację 12.06.2018, natomiast ostatnią aktualizację na wniosek AOTMiT dnia 10.05.2019 roku (data ostatniego wyszukania: 10.05.2019 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych, dotyczących dinutuksymabu beta (Qarziba®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów (w wieku 12 miesięcy i starszych) z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library* w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) i pierwotnych badań klinicznych.

Autorzy opracowania zdecydowali o wykonaniu możliwie szerokiego wyszukiwania opierając go jedynie o nazwę produktu leczniczego (w strategii wyszukiwania nie uwzględniono postaci podania leku, aby uniknąć pominięcia części doniesień naukowych będącego wynikiem nadmiernego zawężenia zakresu wyszukiwania), substancji czynnej oraz ich synonimów, jak również nakładając limity związane z językiem publikacji (język angielski i polski) oraz rodzajem podmiotu badanego (ang. „Humans”). Podejmując taką decyzję kierowano się obawą przed odnalezieniem małej liczby publikacji, która wynikała z analizy odnalezionych danych epidemiologicznych charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej oraz z faktu, że **nerwiak zarodkowy współczulny należy do grupy chorób ultraradkich**. Również z uwagi na to, że nerwiak jest chorobą ultraradką nie zdecydowano o włączeniu do wyszukiwania słów kluczowych charakterystycznych dla jednostki chorobowej (analizowanej populacji), co miało na celu zwiększenie liczby odnalezionych publikacji a badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem badań czy punktów końcowych.

Tabela 76. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Brak ograniczeń odnośnie populacji docelowej– pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej#	<i>dinutuximab beta OR dinutuximab OR OR Qarziba OR dinutuximab beta Apeiron OR ch14.18 OR monoclonal antibody ch14. 18 OR monoclonal antibody ch14.18</i>

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
	AND
Komparator	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora – pozwala to na możliwie szerokie przeszukanie baz danych.</i>
	AND
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
	AND
Metody badania	<i>Baza PubMed i Embase – Humans. Baza Embase: AND [embase]/lim NOT [medline]/lim Baza Cochrane – nie stosowano limitów. Nie zastosowano limitów dotyczących rodzaju wyszukiwanych badań, ze względu na spodziewaną małą liczbę odnalezionych publikacji</i>
	AND
Język	<i>English, Polish</i>

w opracowanej strategii wyszukiwania uwzględniono również synonimy właściwe dla dinutuksymabu, z obawy przed odnalezieniem małej liczby publikacji oraz aby nie ograniczać czułości przeszukiwania, natomiast selekcji właściwych badań dotyczących dinutuksymabu beta oraz właściwej populacji pacjentów dokonywano na etapie analizy abstraktów i pełnych tekstów odnalezionych publikacji.

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano w poniższej tabeli.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 77. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ostatnia aktualizacja: 10.05.2019 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed ¹			Embase ²			Cochrane ³		
		7.02.2018	Aktualizacja 12.06.2018	Aktualizacja 10.05.2019	7.02.2018	Aktualizacja 12.06.2018	Aktualizacja 10.05.2019	7.02.2018	Aktualizacja 12.06.2018	Aktualizacja 10.05.2019
Interwencja wnioskowana (dinutuximab beta)										
#1	<i>dinutuximab beta OR dinutuximab^{1,2,3} dinutuximab AND beta OR dinutuximab²</i>	82	82	97	212	227	288	16	17	27
#2	<i>dinutuximab beta EUSA OR dinutuximab beta Apeiron OR Qarziba^{1,2,3} dinutuximab AND beta AND eusa OR (dinutuximab AND beta AND apeiron) OR qarziba²</i>	1	1	3	2	3	9	0	0	1
#3	<i>ch14.18 OR monoclonal antibody ch14.18 OR monoclonal antibody ch14.18 OR ch14.18/CHO^{1,2,3} ch14.18 OR (monoclonal AND antibody AND ch14.18 AND 18) OR (monoclonal AND antibody AND ch14.18) OR (ch14.18 AND CHO)²</i>	123	124	134	228	232	257	14	16	25
#4	<i>#1 OR #2 OR #3</i>	153	143	159	342	358	430	24	27	44
#5	<i>#4*</i>	109	111	120	145	151	172	24	27	44

¹zastosowane filtry: baza PubMed – Humans; English, Polish; dodatkowo w bazie EMBASE – Humans; English, Polish, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim. ^ baza Cochrane = Word variations have been searched. W opracowanej strategii wyszukiwania uwzględniono również synonimy właściwe dla dinutuksymabu, z obawą przed odnalezieniem małej liczby publikacji oraz aby nie ograniczać czułości przeszukiwania, natomiast selekcji właściwych badań dotyczących dinutuksymabu beta oraz właściwej populacji pacjentów dokonywano na etapie analizy abstraktów i pełnych tekstów odnalezionych publikacji.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności (prospektywne obserwacyjne z grupą kontrolną, prospektywne i retrospektywne opisowe, opisy przypadków, analizy porównawcze przeprowadzone w oparciu o wyniki z kilku badań) dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) dinutuksymabu beta stosowanego w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego, które zostały włączone do niniejszej analizy.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH I PIERWOTNYCH W INNYCH BAZACH NAUKOWYCH

Przeprowadzono przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów (w wieku 12 miesięcy i starszych) z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Tabela 78. Strategia i wyniki wyszukiwania w innych medycznych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych i opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ostatnia aktualizacja: 10.05.2019).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe* ²	Wynik		
			7.06.2018	Aktualizacja 12.06.2018	Aktualizacja 10.05.2019
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	#1	„Dinutuximab beta”	2	0	0 (rezultaty wyszukiwania zaawansowanego „Results with the exact phrase”)
	#2	<i>Dinutuximab</i>	0	0	0
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	#1	<i>Dinutuximab</i>	0	0	2
IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)	#1	<i>Dinutuximab</i>	0	0	0
SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care)	#1	<i>Dinutuximab</i>	0	0	0
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	#1	<i>Dinutuximab</i>	0	1	1
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	#1	<i>Dinutuximab</i>	0	0	0
NICE (National Institute for Health Excellence)	#1	<i>Dinutuximab</i>	3	6	7
NIHR HTA (National Institute for Health Research HTA)	#1	<i>Dinutuximab</i>	0	0	0

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe* °	Wynik		
			7.06.2018	Aktualizacja 12.06.2018	Aktualizacja 10.05.2019
EMA (<i>European Medicines Agency</i>)	#1	<i>Dinutuximab beta</i>	320	325	110 (dla frazy „dinutuximab beta”)
FDA (<i>Food and Drug Administration</i>)	#1	<i>Dinutuximab</i>	14	28	34
Health Canada	#1	<i>Dinutuximab</i>	1	1	5
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Dinutuximab</i>	0	0	0
U.S. National of Health https://clinicaltrials.gov/	#1	<i>Dinutuximab beta OR ch14.18/CHO</i>	24	25	27
clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>Dinutuximab beta</i>	3	3	4
	#2	<i>ch14.18/CHO</i>	5	5	5
URPLW MiPB (<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</i>) www.urpl.gov.pl	#1	<i>Dinutuksymab</i>	0	0	0
	#2	<i>Dinutuximab</i>	0	0	0
Thomson Micromedex www.micromedex.com	#1	<i>Dinutuximab beta</i>	42	42	0
Trip Database	#1	<i>Dinutuximab beta</i>	9	9	20
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb www.lareb.nl	#1	<i>Dinutuximab beta</i>	0	0	0
American Society of Clinical Oncology (ASCO) https://www.asco.org/	#1	<i>Dinutuximab beta</i>	1	1	6
	#2	<i>ch14.18/CHO</i>	19	20	17
European Society for Medical Oncology (ESMO) http://www.esmo.org/	#1	<i>Dinutuximab beta</i>	15	16	16
	#2	<i>ch14.18/CHO</i>	23	24	32

*Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększenia czułości strategii wyszukiwania. # W większości dodatkowych baz danych z uwagi na dużą liczbę niespecyficznych wyników związanych ze słowem kluczowym „beta” wyszukiwanie ograniczono do słowa kluczowego „dinutuximab”, a selekcji właściwych badań/opracowań dotyczących dinutuksymabu beta oraz wnioskowanej populacji pacjentów dokonywano na etapie analizy abstraktów i pełnych tekstów odnalezionych publikacji.

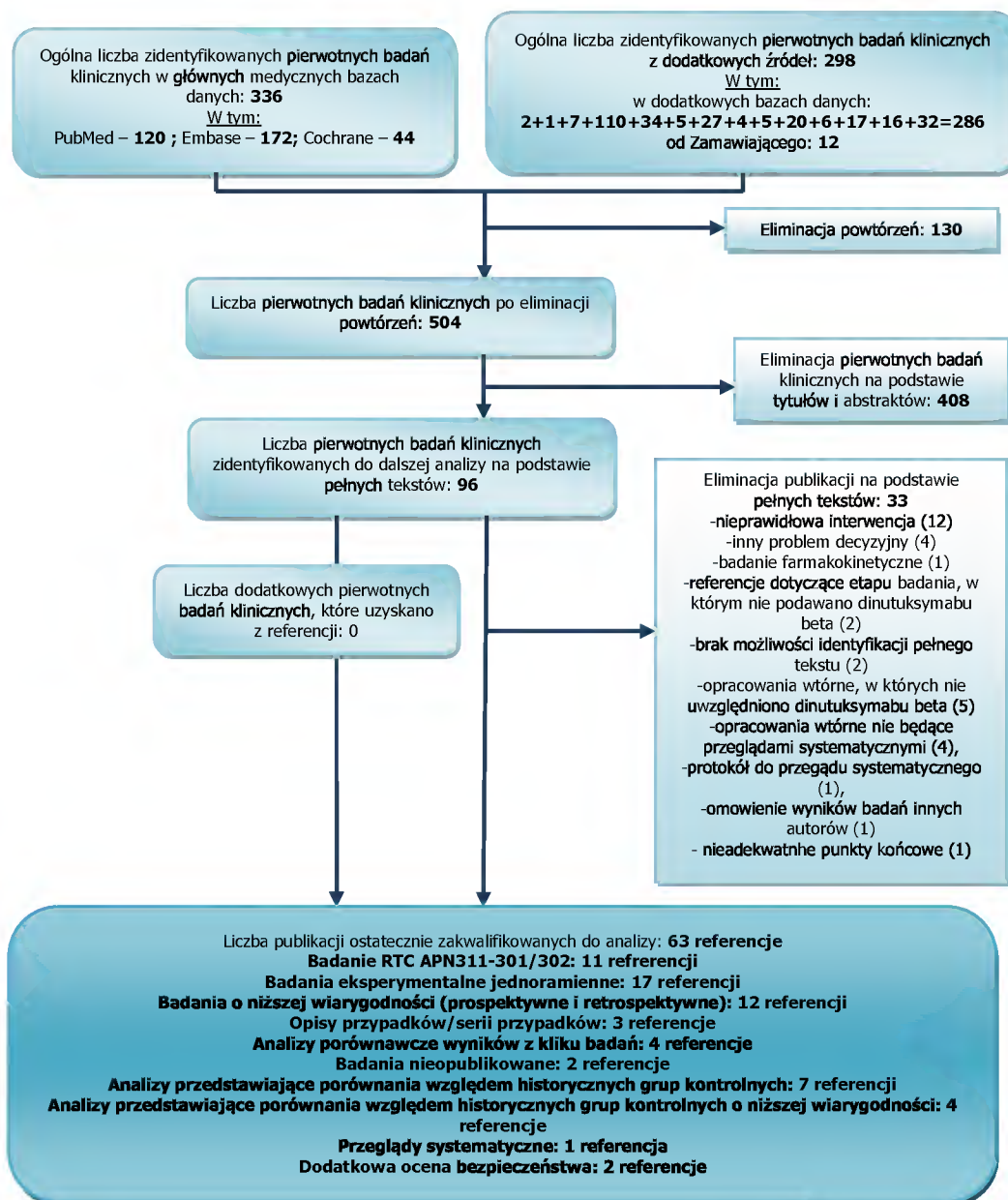
Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w innych bazach danych odnaleziono referencje włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa dinutuksymabu beta, 1 badanie nieopublikowane (opisane w 2 referencjach) oraz abstrakty konferencyjne.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych (aktualizacja 10.05.2019)



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEN) [1]–[11],
- 3 badania eksperymentalne, otwarte, jednoramienne: badanie APN311-201 [19]–[22], badanie APN311-202 [12]–[18], APN311-101- Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37],
- 1 badanie eksperymentalne jednoramienne, będące badaniem pomostowym (ang. *bridging study*): APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 (APN311-102) [23],
- 6 badań o niższej wiarygodności, w tym:
 - 1 badanie retrospektywne opisowe bez grupy kontrolnej o akronimie APN311-303 [24]–[33],
 - 1 badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną: Lode i wsp. 2015 [39]–[40]
 - 1 badanie prospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej: Lang i wsp. 2011 [38],
 - 3 opisy przypadku/serii przypadków: Bauters i wsp. 2013 [41], Levy i wsp. 2015 [42]; Lode i wsp. 2013 [43];
- 2 analizy porównawcze wyników z kilku badań: Ladenstein i wsp. 2015 [44]; Lode i wsp. 2015 [45]–[47];
- 2 analizy porównawcze o niższej wiarygodności: Holmes i wsp. 2018 [48]/Ladenstein i wsp. 2018 [49] i Ladenstein i wsp. 2018 [50]–[51];
- 1 badanie w toku, nieopublikowane (opisane w 2 referencjach): [62]–[63],
- 6 analiz przedstawiające porównanie wyników z badań: APN311-302 vs historyczna grupa kontrolna R1 [54]; APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [53], APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna R1 [52], APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [55], APN311-202 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa [56], APN311-302 vs grupa kontrolna Yu [57]–[58],
- 1 przegląd systematyczny Greenwood i Foster 2018 [59];
- 2 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Qarziba [60]; streszczenie i raport EPAR dla ogółu społeczeństwa [61].

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta) wskazanego w leczeniu pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których dinutuksymabu beta podawano:

- w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
- w populacji pacjentów w wieku poniżej 1 roku (12 miesięcy) życia,
- które dotyczyły zastosowania dinutuksymabu a nie dinutuksymabu beta,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 79. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badanie pierwotne dotyczące dinutuksymabu a nie dinutuksymabu beta	Barcikowski i wsp. 2016 [64]; Gilman i wsp. 2009 [78], Simon i wsp. 2004 [80], Coughlan i wsp. 2017 [81], Ding i wsp. 2018 [86], London i wsp. 2017 [87], Lust i wsp. 2018 [88], Kravaka i wsp. 2018 [89], Mowrer i wsp. 2018 [90], Bartholomew i wsp. 2018 [91], Ari i wsp. 2018 [92], Nassin i wsp. 2018 [93]
Inny problem decyzyjny – badania dotyczące oceny skutków podawania ketaminy u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym stosujących immunoterapię	McIntosh i wsp. 2014 [65]; Patton i wsp. 2014 [66]
Inny problem decyzyjny – publikacja dotycząca walidacji metod diagnostycznych u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym stosujących immunoterapię	Siebert i wsp. 2013 [67]; Siebert i wsp. 2014 [68]
Badanie farmakokinetyki i farmakodynamiki	Siebert i wsp. 2013 [69]
Referencje do badania APN311-301/302, przedstawiające wyniki z etapu, w którym pacjenci nie otrzymywali dinutuksymabu beta	Ladenstein i wsp. 2016 [70]; Ladenstein i wsp. 2012 [72]
Brak możliwości identyfikacji i dostępu pełnego tekstu	Lode i wsp. 2014 [73]; Greenwood i wsp. 2017 [71]
Opracowania wtórne, w których nie uwzględniono dinutuksymabu beta	Ploessl i wsp. 2016 [74]; Parsons i wsp. 2013 [76]; Yalcin i wsp. 2013 [82], Peinemenn i wsp. 2019 [83], Jeong i wsp. 2019 [84]
Opracowania wtórne nie będące przeglądami systematycznymi	Applebaum i wsp. 2017 [75]; Perez Horta i wsp. 2016 [77], Johnsen i wsp. 2018 [94], Almagro i wsp. 2018 [95]
Protokół do przeglądu systematycznego	Peinemann i wsp. 2016 [79]
Omówienie wyników badań innych autorów	McBride 2009 [85]
Nieadekwatne punkty końcowe – publikacja do badania APN311-303, w której przedstawiono jedynie wyniki dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki dinutuksymabu beta	Siebert i wsp. 2016 [96]

15.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Qarziba[®] (dinutuksymab beta) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [101].

Qarziba® (dinutuksymb beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH

Tabela 80. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania dinutuksymbu beta w leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego.

Referencja	Typ badania	W publikacji i schemat leczenia z	Okres leczenia i obserwacji	Osoby ułtroczone z okresu leczenia i obserwacji/ lub ileśw nich ukończyły badania	Najważniejsze ocenione punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEX) [1]–[11]	<p>Badanie RCT wielośrodkowe (175 ośrodków), fazy 3, otwarte, w układzie równoległym, celem badania było określenie czy stosowanie dinutuksymbu beta + IL-2 + kwas 13-cis-retinowy ma lepszy wpływ na EFS niż stosowanie dinutuksymbu beta z kwasem 13-cis-retinowym, nie podano podejścia do testowanej hipotezy, ale można założyć, że badanie było badanie typu <i>superiority</i> względem dinutuksymbu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym, badanie typu IIA[^].</p> <p>Badanie podzielone na kilka etapów, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki jedynie dla etapu, w którym pacjenci otrzymywali dinutuksymb beta i po</p>	<p>Pacjenci w wieku do 21 roku życia z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> dinutuksymb beta + kwas 13-cis-retinowy; N=200 <u>Grupa badana:</u> dinutuksymb beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=206.</p> <p>W dostarczonym przez Zamawiającego raporcie z badania APN311-302 [8] przedstawiono informację, że dane do analizy pozyskiwano retrospektywnie z dokumentacji sporządzanej w trakcie trwania badania w postaci formularza raportowania przypadku (ang. <i>case report form</i>: CRF) – takie dane dostępne były dla 385 pacjentów (187 pacjentów w grupie badanej i 198 pacjentów w grupie kontrolnej). 15/385 pacjentów nie otrzymało planowanego leczenia. W publikacji [9], zawierającej najnowsze dane zbierane do 31 lipca 2017 roku wyniki były dostępne dla 406 pacjentów, z których łącznie 23 nie otrzymało zaplanowanego leczenia dinutuksymbem beta.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa kontrolna:</u> pacjenci otrzymywali 5 cykli (każdy cykl co 4</p>	<p>Okres leczenia: 5 cykli terapii co 4 tygodnie. Okres obserwacji:</p> <p>z publikacji [9], zawierającej najnowsze wyniki zbierane do 31 lipca 2017 roku, mediana okresu obserwacji wyniosła 4,7 roku [IQR: 3,9; 5,3].</p>	<p>Zgodnie z danymi z publikacji [9], zawierającej najnowsze wyniki zbierane do 31 lipca 2017, 2 pacjentów (<1%) przerwało immunoterapię z nieznanej przyczyny; 160 chorych z grupy kontrolnej ukończyło immunoterapię, a 117 w grupie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>; OS); - wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>; EFS) – pierwszy rzędowy punkt końcowy stanowił 3-letni EFS, - 5-letni EFS, -skumulowana częstość nawrotów/progresji, -skumulowana częstość zgonów z powodu progresji choroby, infekcji czy innych przyczyn, -ogólna odpowiedź na leczenie przeprowadzana przez badacza, -toksyczność, -zależność pomiędzy wskaźnikiem odpowiedzi, przeżyciem, EFS, skumulowaną częstością nawrotów lub progresji choroby a potencjalnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak: amplifikacja MYCN, wiek (<1 rok; 1-1,5 roku; >1,5-5 lat; >5 lat), nasilenie choroby przed immunoterapią, -profil bezpieczeństwa. 	<p>Kryteria włączenia - ogólne dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu bez względu na etap badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku od 21 roku życia, - potwierdzona diagnoza nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami <i>International Neuroblastoma Staging System</i> (INSS); - stwierdzenie nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka definiowane jako jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • stopień 2,3,4 i 4s wg. INSS z amplifikacją MYCN i wiek poniżej 21 roku życia lub • stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku ≥ 12 miesięcy w momencie diagnozy i pacjenci w wieku 12-18 miesiąca życia, jedynie w przypadku obecności segmentowanych zmian chromosomalnych; - brak progresji choroby oraz objawów toksyczności po przeprowadzonym przeszczepie komórek macierzystych, - pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, z wyjątkiem 1 cyklu etopozydu z karboplatiną (VP/Carbo), w tej sytuacji pacjenci otrzymywali indukcyjną chemioterapię zgodnie z protokołem COJEC i pierwszy cykl COJEC mógł być zastąpiony przez pierwszy cykl VP/Carbo, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - materiał z nowotworu dostępny do badań biologicznych czynników prognostycznych,

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Określenie obszaru z obszaru leczenia i obserwacji/ lub kt.ś. in. ukończyły badania	Najważniejsze oceniamy punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>randomizacji R2).</p> <p>Sponsor badania: St. Anna Children's Hospital / CCR1</p> <p>Niejasne/wysokie ryzyko wystąpienia błędów systematycznego.</p>	<p>tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m² przez 5 kolejnych dni (20 mg/m²/dzień) jako 8-godzinne infuzje dożylnie oraz 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis retinowego doustnie w dawce 160 mg/m²/dzień przez 14 dni. Pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis retinowego.</p> <p>Grupa badana: pacjenci otrzymywali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m² przez 5 kolejnych dni (20 mg/m²/dzień) jako 8-godzinne infuzje dożylnie + 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis retinowego doustnie w dawce 160 mg/m²/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis retinowego) + IL-2 podskórnym w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień przez 5 kolejnych dni (w tygodniach 3., 7., 11., 15. i 19. IL-2 podawano w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień podskórnym; a w tygodniach: 4., 8., 12., 16. i 20. IL-2 podawano 2 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień podskórnym przez 5 kolejnych dni; IL-2 podawano z paracetamolem).</p> <p>Dodatkowo dozwolone było:</p> <ul style="list-style-type: none"> - profilaktyczne stosowanie leków przeciwbólowych doustnych (gabapentyny) i dożylnych (morfiny); - profilaktyczne stosowanie 		<p>badanej, stosującej dodatkowo IL-2.</p>		<ul style="list-style-type: none"> -negatywny wynik testów ciążowych u kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przerwanie karmienia piersią,* -spełnienie kryteriów kwalifikacji i zarejestrowanie do udziału w badaniu w ciągu 6 tygodni od zdiagnozowania, -zgoda na prowadzenie obserwacji przez 5 lat, -zgoda komisji etycznej. <p>Kryteria włączenia – do etapu, w którym podawano dinutuksymab beta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci po chemioterapii indukcyjnej o dużej intensywności dawki w czasie (protokół COJEC: cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna lub zmodyfikowana terapia N7 - wysoka dawka cyklofosfamidu i doksorubicyny / winkrystyny i duże dawki cisplatyny/etopozydu) z lub bez dwoma cyklami TVD (topotekan, winkrystyna, doksorubicyna), -pacjenci biorący udział w poprzedniej fazie badania porównującej efektywność kliniczną busulfanu i melfalanu (BuMel) względem karboplatyny z etopozydem i melfalanem (CEM), nawet jeśli otrzymali więcej niż jedną linię terapii indukcyjnej, jednak nie mogło minąć więcej niż 9 miesięcy od daty rozpoczęcia pierwszej chemioterapii indukcyjnej do wykonania przeszczepu komórek macierzystych, -pacjenci biorący udział w poprzedniej fazie badania którzy otrzymywali terapię mieloablastyczną opartą na busulfanie i melfalanie (BuMel), nawet jeśli otrzymali więcej niż 1 linię terapii indukcyjnej, jednak nie mogło minąć więcej niż 9 miesięcy od daty rozpoczęcia pierwszej chemioterapii indukcyjnej do podania komórek macierzystych krwi obwodowej, -nawrót choroby bez oznak progresji, po opanowaniu głównych skutków toksyczności związanych z przeszczepem, -liczba białych krwinek >2x10⁹/L (lub stabilna liczba neutrofilii > 0,5x10⁹/L) podczas dwóch

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia P	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p> <p>Modyfikacja dawki dinutuksymabu beta była dozwolona w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienia reakcji nadwrażliwości. <p>Przerwanie stosowania dinutuksymabu beta było dozwolone w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reakcji alergicznej 3. stopnia (skurczu oskrzeli) wg kryteriów National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC-2); - reakcji alergicznej 4. stopnia wg CTC-2 (anafilaksji); - choroby posurowiczej 3. stopnia; - poważnego, uporczywego bólu neuropatycznego 4. stopnia, opornego na leczenie; - neurotoksyczności stopnia 3, obejmującej zmiany neurosensoryczne zakłócające wykonywanie codziennych czynności, trwające ponad 2 tygodnie po zakończeniu leczenia dinutuksymabem beta lub obiektywne osłabienie motoryczne i toksyczność narządu wzroku 3. stopnia; - hiponatremia 4. stopnia pomimo odpowiedniego leczenia; - zespół przesiąkania włóknicek 4. stopnia; - toksyczność w obrębie skóry 4. stopnia. <p>Leczenie IL-2 przerwano, jeśli wystąpiła toksyczność stopnia 3 lub 4 i wznowiono ją w wysokości 50% dawki początkowej, gdy wartości powróciły do stanu wyjściowego lub stopnia 1 toksyczności. Jeśli</p>				<p>badani wykonanych 48 godzin od zakończenia podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF),</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu, - negatywny wynik testów ciążyowych u kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przerwanie karmienia piersią, - zakończenie radioterapii co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem immunoterapii, - rozpoczęcie immunoterapii nie później niż 120 dni od podania komórek maderzystych krwi obwodowej. <p><u>Kryteria wykluczenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niepełnienie jakiegokolwiek z kryteriów włączenia. <p><u>Kryteria wykluczenia - do etapu, w którym podawano dinutuksymab beta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 12-18 miesięcy z nerwiakiem zarodkowym współczulnym 4 stopnia, bez amplifikacji MYCN i bez segmentowych zmian chromosomalnych.

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Czy był utracony z okresu leczenia i obserwacji/ lub kt.ś. z nich ukończył badanie	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		toksyczność stopnia 3 lub 4 ponownie wystąpiła po wznowieniu 50% dawki IL-2, leczenie było trwale przerywane a pacjent był leczony samym dinutuksymabem beta.				
APN311-303 [24]–[33]	Badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej, jednośrodkowe, program eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „ <i>compassionate use</i> ”) typu IVC [^] . Sponsor: APEIRON Biologics AG Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, pierwotnie opornym na ≥ 2 linie konwencjonalnego leczenia lub nawrotowym. Grupa badana: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=54 (w części referencji wyniki podano dla populacji pacjentów liczącej 53 chorych). Schemat leczenia: pacjenci otrzymywali do 6 cykli IL-2 podskórnym w dawce 6x10 ⁶ jednostek międzynarodowych/m ² /dzień (dzień 1-5 i 8-12), dinutuksymab beta w formie ciągłej infuzji (do 6 cykli) w dawce 100 mg/m ² (dzień 8-18 lub dzień 1-11) oraz kwas 13-cis-retinowy doustnie w dawce 160 mg/m ² /dzień (dzień 22-35 lub 15-28).	Okres leczenia: do 6 cykli terapii (cykl 28-35 dni). Okres obserwacji: nie podano, ale obserwacja wynosiła 3,2 lata w przypadku oceny EFS oraz 3,9 lat w przypadku oceny OS.	Brak danych.	- wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i> ; OS); - wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> ; EFS), - odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą: scyntygrafii MIBG (ang. <i>metaiodobenzylguanidine</i>), obrazowania MRI lub na podstawie tomografii komputerowej, analizy szpiku kostnego i analizy katecholaminy przed rozpoczęciem terapii oraz po 2/3 i po 5/6 cyklach immunoterapii, - ocena bólu na podstawie zużycia morfiny, - profil farmakodynamiczny, - profil farmakokinetyczny, - korelacja pomiędzy ilością zaktwowanych komórek NK a stężeniem dinutuksymabu beta z ADCC - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: -pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami INSS, w wieku ≥ 11 ≤ 45 lat, z oszacowaną oczekiwaną długością życia wynoszącą co najmniej 12 tygodni oraz którzy mogli nie otrzymać adekwatnego leczenia choroby w ramach rutynowego leczenia i/lub nie zakwalifikowali się do udziału w żadnym badaniu klinicznym i zostali włączeni do leczenia w ramach programu eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „ <i>compassionate use</i> ”). Kryteria wykluczenia: -pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów włączenia lub nie wyrazili zgody na wykorzystanie ich danych.
APN311-101 Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37]	Badanie prospektywne, bez grupy kontrolnej, fazy I, otwarte, wielośrodkowe (3 ośrodki w Europie), badanie mające na celu określenie dawki (ang. <i>dose-finding study</i>), typu IVA [^] . Sponsor: badanie	Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym w wieku >12 miesięcy (większość pacjentów z nerwiakiem zarodkowym w stadium 4). Grupa badana: dinutuksymab beta; N=16 Schemat leczenia: pacjenci otrzymywali dinutuksymab	Okres leczenia: maksymalnie dopuszczalne 3 cykle terapii w odstępach 4-6 tygodni. Okres obserwacji: mediana 39 miesięcy	1 pacjenta utracono z okresu obserwacji, a 11 pacjentów zmarło w trakcie trwania okresu obserwacji.	-parametry laboratoryjne, -profil farmakokinetyczny, -odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą scyntygrafii MIBG (ang. <i>metaiodobenzylguanidine</i>), -toksyczność terapii/ profil bezpieczeństwa	Kryteria włączenia: -pacjenci z potwierdzonym w biopsji nerwiakiem zarodkowym współczulnym w wieku powyżej 12 miesięcy z nawrotową lub oporną postacią choroby, -pacjenci po pierwszej linii terapii musieli mieć przeprowadzoną ocenę choroby, -pacjenci po drugiej linii chemioterapii, u których nie stwierdzano objawów choroby; leczenie musiało być przerwane na 3 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>finansowane z grantów od różnych instytucji/organizacji międzynarodowych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6 punktów.</p>	<p>beta w dawce 10, 20 lub 30 mg/m²/dzień (w formie 8 godzinnych infuzji przez 5 kolejnych dni – dzień 0 – dzień 4). Planowany był jeden cykl terapii, ale u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby dopuszczalne było podanie jeszcze 2 cykli terapii. Maksymalnie dopuszczalne były 3 cykle terapii w odstępach 4-6 tygodniowych.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiły objawy toksyczności wymagające zmniejszenia dawki, infuzje dinutuksymabu beta były przerywane do czasu opanowania 50% objawów toksyczności, które wystąpiły. Pacjenci, u których objawy toksyczności nie zostały ograniczone do objawów co najwyżej stopnia 2 w ciągu dwóch tygodni oraz pacjenci z progresją choroby byli wyłączeni z badania.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>Pacjenci otrzymywali przeciwbólowo bolus chlorowodorku morfiny w dawce 0,5-1,0 mg/kg bezpośrednio przed rozpoczęciem infuzji dinutuksymabu beta, a następnie morfinę podawano w dawce 0,05 mg/kg/godzinę w postaci ciągłej infuzji. Leki immunosupresyjne (np. glukokortykosteroidy) były dozwolone tylko w przypadku objawów zagrażających życiu. Dozwolone były leki przeciwwrzapalne (np. metamizol, paracetamol, ibuprofen lub indometacyna). Świąd i pokrzywkę leczono doustnie lub dożylnie difenhydraminą w dawce 0,5-1,0 mg/kg. W przypadku obniżenia ciśnienia tętniczego podawano normalny roztwór soli</p>				<p>-przyjmowanie izotretynoiny (kwasu 13-cis-retinowego), czynnika wzrostu lub innej terapii immunomodulacyjnej musiało być zakończone co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem badania,</p> <p>-pacjenci ze stanem sprawności >70% i oczekiwaną długością życia co najmniej 12 tygodni,</p> <p>-zgoda pacjentów lub ich opiekunów na udział w badaniu,</p> <p>-zgoda komisji etycznej na przeprowadzenie badania w danej placówce.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>-pacjenci z progresją choroby lub leczeni wcześniej z zastosowaniem przeciwciał.</p>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Czy by utraceni z okresu leczenia i obserwacji/ lub kt.ś. nie ukończył badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
APN311-201 [19]–[22] (opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego i danych z rejestru badań klinicznych)	Badanie eksperymentalne, otwarte, prawdopodobnie wieloośrodkowe (na podstawie liczby lokalizacji na stronie rejestru badań klinicznych) jednoramienne, fazy I/II, typu IID ^Δ . Sponsor: University Children's Hospital Tuebingen Ocena w skali NICE: 6 punktów.	fizjologicznej, w dawce 20 ml/kg. Pacjenci (1-21 lat) z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych. Grupa badana: dinutuksymab beta + IL-2; N=34 [19]. Najnowsze wyniki dla: N=56 [20]. Schemat leczenia: pacjenci otrzymywali 6 cykli (co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 20 mg/m ² w postaci 8 godzinnej infuzji przez 5 kolejnych dni. IL-2 podawano w trakcie 4-6 cyklu dinutuksymabu w dniach 6., 8., i 10. cyklu w dawce 10 ⁶ jednostek międzynarodowych/m ² /dzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Infuzje dinutuksymabu beta rozpoczęto 60-180 dni po przeszczepie komórek macierzystych. Leczenie wspomagające: Pacjenci otrzymywali antyhistaminę i ranitydynę około 30 minut przed i w trakcie wlewu dinutuksymabu beta. Ból jako spodziewany efekt uboczny kontrolowano przez standardową profilaktykę bólu przy użyciu chlorowodorku morfiny.	Okres leczenia: 6 cykli dinutuksymabu beta co 4 tygodnie. Okres obserwacji: 1 rok	14 pacjentów nie ukończyło badania, brak informacji pacjentach utraconych z okresu obserwacji [19].	-sukces terapii definiowany jako ukończenie leczenia zgodnie z protokołem badania, utrzymanie przy życiu przez 180 dni od zakończenia terapii bez progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności leczenia oraz ostrej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi ≥stopnia III lub rozległej, przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, -odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie obrazowania MRI, scyntygrafii MIBG oraz analizy szpiku kostnego, - EFS, -przeżycie wolne od progresji choroby, -profil farmakokinetyczny, -aktywacja i proliferacja komórek NK (ang. <i>natural killer</i>), -profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: -pacjenci w wieku 1-21 lat z potwierdzonym histologicznie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, opornym na standardowe leczenie lub z nawrotem choroby po wcześniejszym autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, -pacjenci po haploidentycznym przeszczepie komórek macierzystych w okresie co najmniej 60 dni przed rozpoczęciem immunoterapii, -pacjenci z poziomem transaminazy pirogronianowej glutamianu w surowicy krwi < 2,5x górnej granicy normy dla danego wieku oraz poziomem całkowitej bilirubiny < 2x powyżej górnej granicy normy dla danego wieku, poziomem D-dimeru <2x powyżej górnej granicy normy, -kirens kreatyniny lub radioizotopowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 40 ml/min/1,73m², -wartość frakcji skracania ≥ 20% w badaniu echokardiograficznym, -wskaźnik sprawności (wg Karnofsky/Lansky) ≥50, -negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów w wieku rozrodczym, -przerwanie karmienia piersią, -pismenna zgodna na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: -znaczące wyjściowe wydłużenie odstępu QT/QTc, -pacjenci z objawami zastoinowej niewydolności serca lub niekontrolowanymi zaburzeniami rytmu serca, -pacjenci z poważnymi zaburzeniami psychicznymi lub niekontrolowanymi zaburzeniami drgawkowymi, -pacjenci z czynnymi infekcjami lub czynnym wrzodem trawiennym, chyba że objawy zostaną opanowane lub kontrolowane, -pacjenci z ostrą postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi stopnia III lub IV lub

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia P	Okres leczenia i obserwacji	Osoby ułaskawione z okresu leczenia i obserwacji/ lub któreś nie ułaskawizyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
APN311-202 [12]–[18]	<p>Prospektywne badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (10 ośrodków), fazy I/II, składające się dwóch etapów (etap I miał na celu określenie dawki, etap II stanowił fazę potwierdzającą), typu IID[^].</p> <p>Sponsor: Children's Cancer Research Institute, St. Anna Kinderkrebsforschung; Sponsor dla oceny danych: APEIRON Biologics AG.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Pacjenci w wieku 1-21 lat z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (opornym na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.</p> <p>Grupa badana: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=124 (przedstawiono również wyniki wstępnej analizy dla populacji pacjentów liczącej 44 chorych).</p> <p>Schemat leczenia: Etap I (faza określająca dawkę, w której wzięło udział 24 pacjentów) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 7 mg/m², 10 mg/m² lub 15 mg/m² w postaci ciągłej infuzji (czas infuzji wahał się w zakresie od 10-21 dni co ostatecznie</p>	<p>Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta (cykl po ustaleniu dawki w 1 etapie trwał 35 dni).</p> <p>Okres obserwacji: nie podano (w przypadku analizy wstępnej (N=44) czas trwania badania od włączenia 1. pacjenta do ostatniej wizyty kontrolnej w ramach analizy wstępnej wynosił od 25 stycznia 2012 roku do 29 czerwca 2015 roku).</p>	Brak danych (w przypadku analizy wstępnej wyniki przedstawiono dla wszystkich 44 pacjentów).	<p>-brak konieczności podania morfiny po pierwszych 5 dniach infuzji dinutuksymabu beta w trakcie pierwszego cyklu u ≥80% pacjentów, -wzrost o 500% i/lub bezwzględny minimalny wzrost liczby komórek NK wykazujących ekspresję receptorów CD16/CD56 do poziomu ≥100 komórek/μl w 15 dniu pierwszego cyklu u ≥80% pacjentów, -mierzalny poziom dinutuksymabu beta wynoszący co najmniej 1 μg/ml w 15 dniu pierwszego cyklu u ≥80% pacjentów, -wystąpienie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i>, ADCC) oraz poziom zaktywowanych komórek NK</p>	<p>przewlekłą postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, -pacjenci z istotnym klinicznie, objawowym wysiękiem opłucnowym, -pacjenci, u których wykonano znaczną operację (np. laparotomia lub torakotomia) w ciągu ostatnich dwóch tygodni, -pacjenci, po upływie więcej niż 12 miesięcy od przeszczepu komórek macierzystych w momencie rozpoczęcia pierwszego cyklu immunoterapii, -wcześniejsze podanie dinutuksymabu beta po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (wcześniejsze podanie po autologicznym przeszczepie będzie możliwe do przyjęcia), -pozytywny wynik zakażenia wirusem nabytego niedoboru (HIV) odporności lub zapalenia wątroby typu B (HBS).</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>-pacjenci w wieku 1-21 lat z zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym zgodnie z kryteriami INSS, -pacjenci po co najmniej 1 wcześniejszej wysokodawkowej terapii, po której wykonano przeszczep komórek macierzystych, -pacjenci spełniający jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nerwiakiem zarodkowym 4 stopnia, którzy brali udział w badaniu APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEN) z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po 2 lub więcej liniach leczenia lub pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do etapu badania APN311-302, w którym stosowano dinutuksymab beta z powodu zbyt dużego odstępu czasu od wysokodawkowej chemioterapii do rozpoczęcia immunoterapii lub pacjenci którzy otrzymywali standardową wysokodawkową pierwszą linię leczenia (inną niż w ramach badania APN311-302) składającą się z intensywnie

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Czy by utraceni z okresu leczenia i obserwacji/ lub kt.ś. nie ukończył badania	Najważniejsze oceniamy punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>dawała całkowitą dawkę dinutuksymabu beta na cykl odpowiednio: 100 mg/m²; 150 mg/m² lub 210 mg/m². W przypadku pacjentów ważących ≤12 kg, dinutuksymab beta podawano w dawce w przeliczeniu na mg/kg/dzień (czyli dawki 7; 10; 15 mg/m² = 0,23; 0,33; 0,5 mg/kg). Dinutuksymab beta podawano w postaci ciągłej infuzji w cyklach długości 35-49 dni (w zależności od czasu trwania infuzji) rozpoczynając każdego 8 dnia cyklu. Planowano podanie 5 cykli immunoterapii, ale jedynie w 1 cyklu testowano różne dawki leku.</p> <p>Etap II (faza potwierdzająca, w której wzięło udział 20 osób, w momencie analizy wstępnej) – pacjenci otrzymywali dinutuksymabu beta w dawce 10 mg/m² przez 10 dni (całkowita dawka na cykl: 100 mg/m²).</p> <p>W obu etapach dinutuksymab beta podawany był razem z IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym. IL-2 była podawana podskórnie w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień w dwóch 5-dniowych blokach (dzień 1-5 oraz dzień 8-12 każdego cyklu). W przypadku pacjentów ważących ≤12 kg, IL-2 podawano w dawce 0,2x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień w dwóch 5-dniowych blokach (dzień 1-5 oraz dzień 8-12 każdego cyklu). W celu miejscowego złagodzenia bólu stosowano plastry znieczulające 30 minut przez wstrzyknięciem.</p> <p>Kwas 13-cis-retinowy podawano wszystkim pacjentom w dawce 160 mg/m²/dzień (dwa razy dziennie</p>			<p>powyżej poziomu wyjściowego u ≥80% pacjentów, -stwierdzenie rozpuszczalnego receptora IL-2 oraz cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC), -stwierdzenie odpowiedzi antydiotypowej na podstawie obecności ludzkich przeciwciał anti-mysich (ang. <i>Human anti-mouse antibody</i>; HAMA) oraz ludzkich przeciwciał anti-chimericznych (ang. <i>Human anti-chimeric antibody</i>; HACA), -wzrost bezwzględnej liczby limfocytów o 50% względem wartości wyjściowej, -wzrost bezwzględnej liczby komórek NK >1000 komórek/μl u ≥80% pacjentów, -stężenie dinutuksymabu beta, -odpowiedź przeciwnowotworowa u pacjentów z mierzalną chorobą określaną za pomocą badań immunocytologicznych, scyntygrafii MIBG, tomografii komputerowej i/lub obrazowania MRI, - wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>; OS); - wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>; EFS), -profil bezpieczeństwa.</p>	<p>fazy indukcyjnej, wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepienia komórek macierzystych, • pacjenci z leczoną i odpowiadającą na terapię nawrotową postacią choroby (pierwotnie nerwiak zarodkowy 4 stopnia), bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania, • pacjenci z leczoną i odpowiadającą na leczenie nawrotową, rozlaną postacią nerwiaka zarodkowego współczulnego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania, - pacjenci ze stopniem sprawności ≥70% (wg Lansky lub Karnofsky), -pacjenci z oczekiwaną długością życia wynoszącą co najmniej 12 tygodni, -wyrażenie zgody na założenie centralnego dostępu żylnego (jeśli jeszcze nie został założony), -zakończenie innego standardowego lub eksperymentalnego leczenia co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania oraz wyeliminowanie głównych krótkoterminowych efektów toksyczności terapii, -pacjenci nie wymagający natychmiastowej chemioterapii paliatywnej, radioterapii lub operacji, - upłynięcie co najmniej 4 tygodni od dużych zabiegów chirurgicznych i całkowity powrót do zdrowia po ewentualnych powikłaniach pooperacyjnych, -negatywny wynik testów na obecność wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV) oraz wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), -negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów w wieku rozrodczym, -przerwanie karmienia piersią, -pacjenci, u których wystąpiły przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (CNS), musza</p>

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

Referencyjne	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby ustronione z okresu leczenia i obserwacji/ lub któreś nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>doustnie w dwóch równych częściach) przez 14 dni po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta. Pierwszy dzień podawania kwasu 13-cis retinowego zależał od czasu trwania infuzji dinutuksymabu beta i mógł to być dzień 19, 23, 24 lub 30 każdego cyklu. Pacjenci o masie ciała powyżej 12 kg, którzy nie byli w stanie połknąć kapsułki z kwasem 13-cis-retinowym otrzymywali go w dawce 200 mg/m².</p> <p>Do łagodzenia bólu neuropatycznego stosowano dodatkowo gabapentynę i morfinę.</p>				<p>dotatkowo spełnić następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniej leczona choroba ośrodkowego układu nerwowego, choroba ośrodkowego układu nerwowego klinicznie stabilna przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, pacjenci musi przerwać stosowanie steroidów na 4 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu i na cały okres badania, <p>-pacjenci z napadami padaczkowymi mogą być włączeni, jeśli stosują leki przeciwdrgawkowe i objawy są dobrze kontrolowane,</p> <p>-pisemna zgoda na udział w badaniu,</p> <p>-spełnienie przez ośrodek wymogów prowadzenia badań z udziałem ludzi,</p> <p>-pacjenci z wartością frakcji skracania $\geq 30\%$ w badaniu echokardiograficznym,</p> <p>-pacjenci z wymuszoną objętością wydechową w ciągu 1 sekundy oraz z maksymalną pojemnością życiową $>60\%$ wartości oczekiwanej w badaniu czynnościowym układu oddechowego; w przypadku pacjentów pediatrycznych niezdolnych do wykonania testu czynnościowego, dzieci nie powinny cierpieć na duszność oraz wynik pulsosymetrii $>94\%$,</p> <p>-pacjenci odpowiednią funkcją szpiku kostnego: z bezwzględną liczbą neutrofilii $>1 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz poziomem hemoglobiny $>9,0g/dl$,</p> <p>-pacjenci z adekwatną funkcją wątroby definiowaną jako poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej <5 razy powyżej normy oraz całkowitą bilirubiną $<1,0$ mg/dl,</p> <p>-pacjenci z adekwatną funkcją nerek definiowaną jako poziom kreatyniny w surowicy $<1,5$ mg/dl lub klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej >60 ml/minutę/1,73m².</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-pacjenci z progresywną chorobą,</p> <p>-pacjenci wcześniej leczeni dinutuksymabem lub</p>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Czy by utraciona z okresu leczenia i obserwacji/ lub kt.ś. in. ukończyły badania	Najważniejsze oceniamy punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>dinutuksymabem beta,</p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci wymagający transfuzji płytek krwi, -pacjenci z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi i/lub z objawami zastoinowej niewydolności serca czy zaburzeniami rytmu serca, pacjenci z poważnymi zaburzeniami psychicznymi lub niekontrolowanymi zaburzeniami padaczkowymi, pacjenci z czynnymi infekcjami, pacjenci z istotnymi klinicznie deficytami neurologicznymi lub neuropatią obwodową stopnia 2, pacjenci z istotnym klinicznie, objawowym wysiękiem optycznym, -pacjenci wymagający podawania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych, -pacjenci stosujący inne niż w badaniu terapie antynowotworowe.
<p>APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23] (opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Prospektywne badanie eksperymentalne, fazy I, jednoramienne, brak danych na temat liczby ośrodków, będące badaniem pomostowym (ang. <i>bridging study</i>), typ: IID^o.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci pediatriczni (2-9 lat) z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z Japonii.</p> <p>Grupa badana: dinutuksymab beta; N=10 (ale tylko u 9 pacjentów możliwa była ocena toksyczności i odpowiedzi na leczenie).</p> <p>Schemat leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl (w przypadku dzieci o wadze poniżej 12 kg lek w dawce 3,3 mg/kg/cykl) w postaci infuzji ciągłej przez 10 kolejnych dni, każdy cykl co 5 tygodni.</p>	<p>Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta (infuzje 10-dniowe), cykl co 5 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: mediana: 10 miesięcy; zakres: 7-17 miesięcy.</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - profil farmakokinetyczny, -stwierdzenie odpowiedzi na podstawie obecności ludzkich przeciwciał anti-chimericznych (ang. <i>Human anti-chimeric antibody</i>; HACA), -określenie immunofenotypu, - wystąpienie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i>, ADCC) oraz cytotoxyczności zależnej od dopełniacza (CDC), -analiza parametrów biochemicznych, -ocena polimorfizmu receptora Fc gamma, -ocena minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>Minimal residual disease</i>, MRD), -odpowiedź na leczenie, -toksyczność terapii. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci pediatriczni z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z Japonii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -brak danych.
<p>Lang i wsp. 2011 [38] *</p>	<p>Prospektywne badanie opisowe, brak danych na</p>	<p>Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, po</p>	<p>Okres leczenia: 6 cykli dinutuksymabu beta.</p>	<p>Brak danych (podano „ednie</p>	<ul style="list-style-type: none"> -profil bezpieczeństwa, -endogenna produkcja IL-2, 	<p>Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, po transplantacji komórek</p>

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia P	Okres leczenia i obserwacji	Osoby ustracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>(opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny)</p> <p>[prawdopodobnie referujące do badania APN311-202]</p>	<p>temat liczby ośrodków, bez grupy kontrolnej, typu IVA⁶.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 4 punkty.</p>	<p>transplantacji komórek macierzystych otrzymujący dinutuksymab beta wraz z IL-2; N=12.</p> <p>Schemat leczenia: 6 cykli dinutuksymabu beta w dawce 20 mg/m² przez 5 dni (całkowita dawka 100 mg/m²/ cykl), w czasie cyklu 4-6 pacjenci otrzymywali również IL-2 w dawce 1x10⁶ jednostek międzynarodowych/m² w dniach 6., 8. i 10. cyklu.</p>	<p>Okres obserwacji: nie podano.</p>	<p>informację, że do tej pory 5/12 pacjentów ukończyło 6 cykli dinutuksymabu beta zgodnie z protokołem badania).</p>	<p>-stymulacja komórek NK, -odpowiedź na leczenie (uzyskanie remisji – całkowitej lub częściowej; progresja).</p>	<p>macierzystych</p>
<p>Lode i wsp. 2015 [39]-[40]*</p> <p>(opisano w oparciu o abstrakty konferencyjne)</p> <p>[prawdopodobnie referujące do badania APN311-202]</p>	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, z grupą kontrolną, typu IIIB⁶.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia.</p>	<p>Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (brak informacji o wieku pacjentów).</p> <p>Grupa badana: dinutuksymab beta + IL-2 (N=53) Grupa kontrolna: dinutuksymab beta (N=21)</p> <p>Schemat leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl (podawany jako długotrwała infuzja – ang. <i>long term infusion</i>; LTI) w dniu 8-17 każdego cyklu wraz lub bez IL-2 w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m² podawaną podskórną w dniach 1-5 i 8-12 każdego cyklu. W ramach leczenia bólu pacjenci mogli otrzymywać morfinę.</p>	<p>Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta (6 miesięcy).</p> <p>Okres obserwacji: nie podano; analizę punktów końcowych przeprowadzono w dniach 1., 8., 15. oraz 8-17 cyklu oraz w 6. miesiącu.</p>	<p>Brak danych.</p>	<p>-ocena cytotoksyczności terapii, -ocena bólu na podstawie analizy zużycia morfiny</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym.</p> <p>Kryteria wykluczenia: -brak danych.</p>
<p>Ladenstein i wsp. 2015 [44]</p> <p>(opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny)</p>	<p>Analiza porównawcza wyników z badań APN311-301/302 [1]-[11] i APN311-202 [12]-[18] mająca na celu określenie który ze sposobów podawania dinutuksymabu beta</p>	<p>Analiza objęto: - 406 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (biorących udział w badaniu APN311-301/302), którzy otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 100 mg/m² (dawka na cały cykl) w postaci krótkoterminowych</p>	<p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wyniosła 2,1 lat (zakres: 0-4,5 lat) w przypadku pacjentów otrzymujących lek w schemacie ST1</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>-tolerancja terapii, -stopień sprawności wg Lansky, -ocena bólu na podstawie zużycia morfiny, -wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), -wczesne przerwanie</p>	<p>Kryteria włączenia i wykluczenia do badań uwzględnionych w analizie Ladenstein i wsp. 2015 [44] przedstawiono powyżej w niniejszej tabeli w wierszach dotyczących poszczególnych badań APN311-301/302 [1]-[11] i APN311-202 [12]-[18].</p>

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Czy był utracony z okresu leczenia i obserwacji/ lub kt.ś. na nią ukończył badania	Najważniejsze oceniamy punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	(krótkoterminowa infuzja – ang. <i>short term infusion</i> , STI vs długoterminowa infuzja – ang. <i>long term infusion</i> , LTI) jest skuteczniejsza i lepiej tolerowana przez pacjentów.	8-godzinnych infuzji (STI) przez 5 kolejnych dni (dzień 8-12 każdego cyklu) wraz z kwasem 13-cis-retinowym (160 mg/m ² w dniach 19-32 każdego cyklu) oraz z lub bez IL-2 w dawce 6x10 ⁶ jednostek międzynarodowych/m ² w dniach 1-5 i 8-12 każdego cyklu; -124 pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z badania APN311-202, otrzymujących dinutuksymab beta w postaci długoterminowych infuzji (LTI) przez 10 kolejnych dni (dzień 8-17 każdego cyklu) w dawce 100 mg/m ² (dawka całkowita na 1 cykl) w celu zmniejszenia bólu podczas podania, wraz z IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym (w dawkach jak opisano powyżej).	(pacjenci z badania APN311-301/302) i 0,8 lat (zakres: 0-3 lat) w przypadku pacjentów otrzymujących lek w schemacie LTI (pacjenci z badania APN311-202)		immunoterapii, -profil bezpieczeństwa.	
Lode i wsp. 2015 [45]–[47] (opisano w oparciu o abstrakty konferencyjne)	Analiza porównawcza wyników z badań APN311-202 [12]–[18] i APN311-303 [24]–[33] względem historycznej grupy kontrolnej stanowiącej złoty standard.	Pacjenci otrzymywali IL-2 podskórnym w dawce 6x10 ⁶ jednostek międzynarodowych/m ² (dzień 1-5 i 8-12), dinutuksymab beta w formie długotrwałej infuzji (LTI) w dawce 100 mg/m ² (dzień 8-17) oraz kwas 13-cis-retinowy doustnie w dawce 160 mg/m ² (dzień 19-32). Wyniki zestawiono względem historycznej grupy kontrolnej stanowiącej złoty standard (w referencjach nie przedstawiono żadnych dodatkowych informacji na temat tej grupy kontrolnej).	W referencjach [45]–[46] nie podano dla jakiego okresu obserwacji omawiane są wyniki z badań APN311-202 [12]–[18] i APN311-303 [24]–[33], jedynie dla 1-rocznych i 4-letnich OS i PFS podano, że mediana okresu obserwacji w badaniu APN311-303 wynosiła odpowiednio 2,9 lat (zakres: 0,7-5,2 lat) i 2,8 lat (zakres: 0,7-4,9 lat).	Nie dotyczy.	-ocena bólu na podstawie zużycia morfiny, -całkowita odpowiedź na leczenie, -wskaźnik przeżycia całkowitego (OS), -wskaźnik przeżycia wolnego od progresji (PFS), -czas do wystąpienia progresji (ang. <i>time to progression</i> ; TTP), -cytotoksyczność terapii, -profil farmakokinetyczny.	Kryteria włączenia i wykluczenia do badań uwzględnionych w analizie Lode i wsp. 2015 [45]–[47] przedstawiono powyżej w niniejszej tabeli w wierszach dotyczących poszczególnych badań APN311-202 [12]–[18] i APN311-303 [24]–[33].

Qarziba® (dinutuksymba beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

Referencje	Typ badania	Populacja i schemat leczenia P	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Holmes i wsp. 2018 [48]/Ladenstein i wsp. [49] (opisano w oparciu o abstrakty konferencyjne)	Analiza wyników z badania HR-NBL1/SIOPEX z lat 2002-2015, mająca na celu określenie wpływu chirurgicznej resekcji guza (całkowitej makroskopowej resekcji) na przeżycie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka przed i po wprowadzeniu immunoterapii dinutuksymba beta.	Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (N=1504). Chirurgiczna resekcja guza. Po zabiegu operacyjnym planowana terapia obejmowała: wysokodawkową chemioterapię/przeszczep komórek macierzystych (BuMel lub CEM, po 2011 roku BuMel); radioterapię miejsca lokalizacji guza pierwotnego w dawce 21 Gy; terapię różnicującą kwasem 13-cis-retinowym, po 2009 roku dinutuksymba beta z lub bez IL-2.	Okres leczenia: brak dokładnych danych . Okres obserwacji: 4,9 lat (0,1-14 lat).	Brak danych.	- odsetek pacjentów z całkowitą makroskopową resekcją, niecałkowitą makroskopową resekcją , odsetek pacjentów nieoperacyjnych; - zgony związane z operacją ; - wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) , - skumulowana częstość lokalnych nawrotów choroby .	Kryteria włączenia: - uczestnictwo w badaniu HR-NBL1/SIOPEX w latach 2002-2015; - choroba w stadium 4; - otrzymanie terapii indukcyjnej COJEC z lub bez dodatkowych cykli TVD; - brak progresji/nawrotu/zgonu; - pacjenci bez wcześniejszych operacji ; - kompletne dane dotyczące operacji .
Ladenstein i wsp. 2018 [50]-[50] (opisano w oparciu o abstrakty konferencyjne)	Analiza wyników z badania HR-NBL1/SIOPEX przed i po zastosowaniu dinutuksymba beta w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym .	Pacjenci z nerwiakiem współczulnym wysokiego ryzyka. Grupa badana: kwas 13-cis-retinowy + dinutuksymba beta z lub bez IL-2 (N=378), w latach 2009-2013. Historyczna grupa kontrolna: kwas 13-cis-retinowy - pacjenci nie otrzymywali immunoterapii (N=466), w latach 2002-2009. Schemat leczenia w grupie badanej: 5 cykli dinutuksymba beta z lub bez IL-2.	Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymba beta; Okres obserwacji: mediana 5,8 lat (0,05-13,8 lat).	Brak danych.	- wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) .	Kryteria włączenia: - pacjenci po chemioterapii indukcyjnej COJEC (w razie potrzeby po 2 cyklach chemioterapii TVD), operacji, wysokodawkowej chemioterapii (BuMel lub CEM)/przeszczepie komórek macierzystych, radioterapii; - ≤9 miesięcy pomiędzy diagnozą choroby a wysokodawkową chemioterapią/przeszczepem komórek macierzystych; co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie przed wysokodawkową chemioterapią/przeszczepem komórek macierzystych i bez progresji choroby po wysokodawkowej chemioterapii/przeszczepie komórek macierzystych do momentu rozpoczęcia leczenia choroby resztkowej .
Bauters i wsp. 2013 [41] (opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny)	Opis przypadku, typu IVD ^o .	Pacjent pediatryczny z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka , otrzymujący dinutuksymba beta (nie podano dawki leku, ani wieku pacjenta). Trzy dni przed każdym cyklem dinutuksymba beta pacjent otrzymywał doustnie gabapentynę, aż do końca każdego cyklu immunoterapii .	Nie podano, ale pacjent otrzymał 4 cykle immunoterapii.	Nie dotyczy.	-poziom aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej.	Nie dotyczy.
Lewy i wsp.	Opis przypadku, typu	Pacjent w wieku 1,5 roku z	Nie podano.	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy.

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia*	Okres leczenia i obserwacji	Czy był utracony z okresu leczenia i obserwacji/ lub kt.ś. nie ukończył badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
2015 [42]	IVD [^] .	nerwiakiem zarodkowym współczulnym 3 stopnia z amplifikacją genu n-Myc (wysokiego ryzyka). Pacjent otrzymywał dinutuksymab beta wraz z IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym w ramach badania APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEN) [1]-[11] (zastosowane dawkowanie najprawdopodobniej zgodne z opisem w ww. badaniu).			-parametry laboratoryjne.	
Lode i wsp. 2013 [43]	Opis przypadków, typu IVD [^] .	Pacjenci z nawrotowym/ opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym utrzymującym dinutuksymab beta w ramach leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „ <i>compassionate use</i> ”). Grupa badana: dinutuksymab beta + IL-2. Nie przedstawiono schematu dawkowania, ani nie podano liczby pacjentów.	Brak danych.	Brak danych.	-analiza bólu, -cytotoksyczność.	Brak danych.

[^] Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. *publikacje o niższej wiarygodności, opisane jedynie na podstawie abstraktów, które potencjalnie mogą być związane z głównymi badaniami (APN311-303, -202, -201), ale z uwagi na niewystarczający opis metodologii, brak danych na temat akronimu badania oraz różne liczby zrekrutowanych pacjentów, zostały przedstawione jako osobne badania. # zapis „+ kwas 13-cis-retinowy” lub „wraz z kwasem 13-cis-retinowym” oznaczają, że dinutuksymab beta z lub bez IL-2 (w zależności od badania) był stosowany wraz z kwasem 13-cis-retinowym, podawanym w ramach standardowej opieki.

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-302 przedstawiona w referencji [9], populacja ITT.

Cecha		Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy (N=200)	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (N=206)
Płeć – n(%)	Męska	126 (63)	128 (62)
	Żeńska	74 (37)	78 (38)
Wiek (lata)	Mediana (zakres)	3,01 [2,10-4,13]	2,77 [1,91-4,40]
Wiek (lata) – n(%)	<1	16 (8)	13 (6)
	1 -1,5	11 (6)	19 (9)
	>1,5 - 5	141 (71)	134 (65)
	>5	32 (16)	40 (19)
Stadium choroby według ang. <i>International Neuroblastoma Staging System (INSS)</i> , n (%)	Stadium 2 z amplifikacją MYCN i stadium 3.	17 (9)	18 (9)
	Stadium 4	179 (90)	185 (90)
	Stadium 4 z amplifikacją MYCN	4 (2)	3 (1)
Obecność amplifikacji MYCN w przypadku nowotworu w 4 stopniu zaawansowania, n (%)	NIE	104/170 (61)	103/177 (58)
	TAK	66/170 (39)	74 (177) (42)
Liczba miejsc przerzutów*, n (%)	1	17 (10)	20 (12)
	>1	156 (90)	153 (88)
Wcześniejsza chemioterapia TVD (topotekan, winkrystyna i doksorubicyna), n (%)	NIE	138/196 (62)	133/200 (67)
	TAK	58/196 (30)	67/200 (34)
Operacja, n (%)	Przed dniem 120. i wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią	116/186 (62)	111/194 (57)
	Po 120. dniu i wcześniejszej wysokodawkowej chemioterapii	50/186 (27)	53/194 (27)
	Po wysokodawkowej chemioterapii	20/186 (11)	30/194 (15)
Status choroby przed wysokodawkową chemioterapią, n	Całkowita odpowiedź na leczenie	69/189 (37)	55/183 (30)



Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

Cecha		Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy (N=200)	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (N=206)
(%)	Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	79/189 (42)	79/183 (43)
	Częściowa remisja	41/189 (22)	49/183 (27)
Rodzaj wysokodawkowej chemioterapii, n (%)	Busulfan, melfalan (BuMel)	188 (94)	187 (91)
	Karboplatyna, etopozyd, melfalan (CEM)	12 (6)	19 (9)
Status choroby przed immunoterapią, n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie	108/190 (57)	116/198 (59)
	Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	53/190 (28)	52/198 (26)
	Częściowa remisja	29/190 (15)	30/198 (15)
Dodatkowe informacje		46 z 406 (11%) zrandomizowanych pacjentów uczestniczyło w randomizacji do fazy porównującej wydokodawkowe chemioterapie; 20 (5%) otrzymywało wcześniej BuMel a 26 (6%) CEM. Po zamknięciu randomizacji do fazy oceniającej rodzaj stosowanej wysokodawkowej chemioterapii, pozostałych 360 pacjentów zrandomizowanych do fazy immunoterapii, w której był podawany dinutuksymab beta otrzymywało wcześniej BuMel.	
Komentarz		Charakterystyka wyjściowa pacjentów dobrze zbalansowana pomiędzy grupą badaną a kontrolną.	

* Zajęcie szpiku kostnego lub szkieletu lub inne miejsce przerzutu lub kombinacja dwóch lub trzech takich miejsc (obliczone post-hoc).

Cecha		Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy (N=200)	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 (N=206)
(%)	Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	79/189 (42)	79/183 (43)
	Częściowa remisja	41/189 (22)	49/183 (27)
Rodzaj wysokodawkowej chemioterapii, n (%)	Busulfan, melfalan (BuMel)	188 (94)	187 (91)
	Karboplatyna, etopozyd, melfalan (CEM)	12 (6)	19 (9)
Status choroby przed immunoterapią, n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie	108/190 (57)	116/198 (59)
	Bardzo dobra całkowita odpowiedź na leczenie	53/190 (28)	52/198 (26)
	Częściowa remisja	29/190 (15)	30/198 (15)
Dodatkowe informacje		46 z 406 (11%) zrandomizowanych pacjentów uczestniczyło w randomizacji do fazy porównującej wydokodawkowe chemioterapie; 20 (5%) otrzymywało wcześniej BuMel a 26 (6%) CEM. Po zamknięciu randomizacji do fazy oceniającej rodzaj stosowanej wysokodawkowej chemioterapii, pozostałych 360 pacjentów zrandomizowanych do fazy immunoterapii, w której był podawany dinutuksymab beta otrzymywało wcześniej BuMel.	
Komentarz		Charakterystyka wyjściowa pacjentów dobrze zbalansowana pomiędzy grupą badaną a kontrolną.	

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha		Grupa 1	Grupa 2
Płeć –n(%)	Żeńska		
	Męska		
Wiek – mediana (zakres) [lata]			

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23] (opisano w oparciu o abstrakt konferencyjny).

Cecha		Dinutuksymab beta N=9*
Płeć –n(%)	Żeńska	4 (55,5%)**
	Męska	5 (44,5%)**
Wiek – mediana (zakres) [lata]		4 (2; 9)

*Dane dla pacjentów, dla których możliwa była ocena toksyczności i odpowiedzi na leczenie; **Obliczone na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Cecha		Grupa 1	Grupa 2
Płeć –n(%)	Żeńska		
	Męska		
Wiek – mediana (zakres) [lata]			

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach

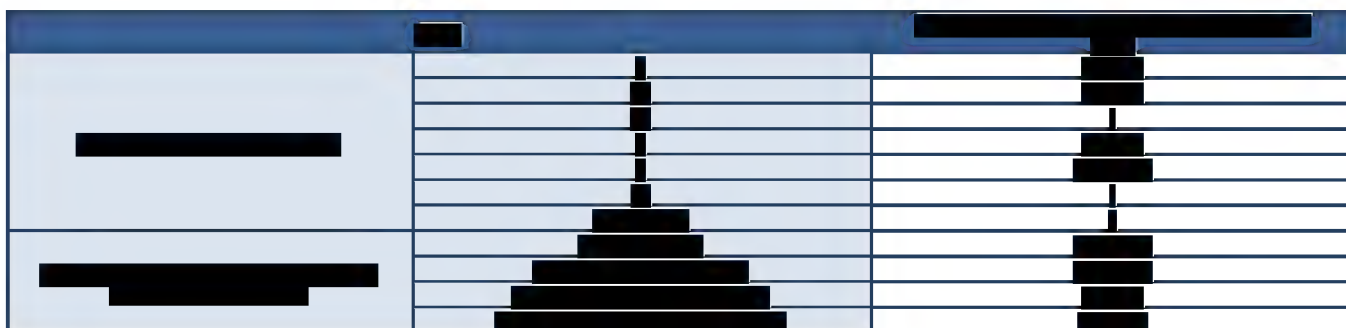


Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-303, dane z referencji [31].

Cecha		Dinutuksymab beta + IL-2 + kwas 13-cis-retinowy N=53
Wstępna charakterystyka		
Płeć – n(%)	Męska	33 (62)
	Żeńska	20 (38)
Wiek w momencie diagnozy (miesiące) – n(%)	< 18	11 (21)
	> 18	42 (79)
Stopień zaawansowania nerwiaka zarodkowego według ang. <i>International Neuroblastoma Staging System</i> – n(%)	1*	1 (2)
	2*	1 (2)
	3*	4 (8)
	4	47 (88)
Amplifikacja MYCN - n(%)	Obecna	13 (31) N=42#
	Brak	29 (69) N=42#
	Brak danych	11
Początkowe leczenie – n(%)	Intensywna terapia multimodalna	53 (100)
	Wysokodawkowa chemioterapia a następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych*	53 (100)
Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia infuzji dinutuksymabu beta		
Status choroby	Pacjenci po terapii pierwszego rzutu	5 (9)
	Pacjenci z opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym	19 (34)
	Pacjenci z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym	29 (55)
Zastosowane leczenie przy ostatnim nawrocie/progresji choroby	Irinotekan / temozolomid	17 (35) N=48##
	Topotekan / temozolomid	5 (10) N=48##
	Topotekan / winkrystyna / doksorubicyna	5 (10) N=48##
	Topotekan / cyklofosfamid / etopozyd	4 (8) N=48##
	Karboplatyna / etopozyd	2 (4) N=48##

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Dinutuksymab beta + IL-2 + kwas 13-cis-retinowy N=53
	Kolejna wysokodawkowa chemioterapia a następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych	13 (27) N=48##
	Przeszczep haploidentycznych komórek macierzystych	-
	Radioterapia	2 (4) N=48##
Miejscowa terapia w przypadku nawrotu/progresji	Operacja	7 (15) N=48##
		5 (10) N=48##
Pacjenci z mierzalną chorobą	Oczlonymi na podstawie scytygrafr MIBG I/lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego/ tomografii komputerowej	37 (77) N=48##

*uogólniony nawrót choroby; #całkowita liczba pacjentów z dostępnymi danymi na temat amplifikacji MYCN; ## całkowita liczba pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym.

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji badania APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37] (opisano w oparciu o publikację pełnotekstową [34]).

Pacjent	Kraj pochodzenia	Płeć	Wiek (lata)	Staż/lata choroby	Podział w ramach leczenia: otrzymali 1 linię leczenia	Wykazał operacja	Przyjął wzmoc. chemioterapii	Przyjął wzmoc. radioterapii	HDT	Przyjmowanie 2-liniowej terapii opartej na MIF-G	Liczba nawrotu	Czas od diagnozy do rozpoczęcia immunoterapii (miesiące)	Status choroby według INSS przed rozpoczęciem immunoterapii, n
1	Austria	K	8,5	4	HRNBL1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	bd	16	PR
2	Włochy	M	4,4	4	HRNBL1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	bd	28	PR
3	Włochy	M	13,1	4	HRNBL1	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	bd	34	PR
4	Austria	K	6,6	4	HRNBL1	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	bd	13	PR
5	Austria/Francja	K	5,3	4	HRNBL1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TVD	31	CR
6	Włochy	M	17,3	4	HRNBL1	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TVD	34	PR
7	Austria	K	13,8	4	HRNBL1	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	bd	20	CR
8	Włochy	K	10,8	4	HRNBL1	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TVD	29	PR
9	Austria	K	3,8	4	HRNBL1	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	bd	15	PR
10	Włochy	K	15,5	4	AIEOP NB92	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	TVD	131	PR
11	Austria	M	7,4	4	HRNBL1	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TVD	32	PR
12	Austria	K	5,8	4	HRNBL1	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	bd	8	CR
13	Niemcy	K	7,5	4	NB97	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK*	TCE	26	PR

15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Pacjent	Kraj pochodzenia	Płeć	Wiek (lata)	Stadium choroby	Badaniu w ramach którego otrzymali 1 linię leczenia	Wyleczono operacją	Przyjmowano chemioterapię	Przyjmowano radioterapię	HDT	Przyjmowano 2-liniową operację na MIB-G	Leczenie nawrotu	Czas od diagnozy do rozpoczęcia immunoterapii (miesiące)	Status choroby według INSS przed rozpoczęciem immunoterapii
14	Austria	M	15,3	2b	NBL 2000	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	MIBG-Topo	32	PR
15	Włochy	M	5,9	3	HRNBL1	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	bd	10	PR
16	Włochy	M	7,7	4	HRNBL1	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TVD	8	PR

Mediana czasu od diagnozy choroby do rozpoczęcia terapii dinutuksymabem beta wyniosła 27 miesięcy (zakres: 8-131 miesięcy); w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu mediana wieku wyniosła 7,6 lat (zakres: 3,8-17,3), a stan sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 90 .

HDT - przyjęcie wysokodawkowej terapii, po której nastąpił przeszczep komórek macierzystych; MIBG - leczenie metajodobenzylguanidyną z lub bez topotekanu; INSS – ang. *International Neuroblastoma Staging System*; K - kobieta; M - mężczyzna; HRNBL1 – ang. *High Risk Neuroblastoma 1 Study of the SIOPEN group*; NB97 - *German Pediatric Oncology-Hematology Society study trial for neuroblastoma 1997*; AEIOP NB92 - *Associazione Italiana Ematologica Oncologica Pediatrica Neuroblastoma Study Protocol 1992*; TVD - topotekan, winkrystyna, doksorubicyna; TCE - topotekan, cyklofosfamid, etopozyd; *odpowiedź oceniono po 2 cyklach; bd-brak danych; PR – częściowa remisja; CR-całkowita remisja.

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionych w analizie Ladenstein i wsp. [50] (opisano na podstawie abstraktu konferencyjnego) [data on file].

Cecha	Dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy z lub bez IL-2	Historyczna grupa kontrolna	wartość p dla porównania między grupami
Płeć, wiek, stadium 4 choroby, apmiifikacja MYCN	W referencji podano, że cechy dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.		
Cechy niezbalansowane pomiędzy grupami			
Przerzuty (<i>metastatic compartments</i>) >1	80%	71%	p=0,0034
Otrzymanie dodatkowo chemioterapii TVD	12%	32%	p<0,001
Choroba zlokalizowana z amplifikacją genu MYCN	8%	13%	p=0,0019
Typ wysokodawkowej chemioterapii przed przeszczepieniem komórek macierzystych - CEM	8%	45%	p<0,001
Czas od diagnozy do operacji <120 [dni]	60%	73%	p<0,0001
Otrzymanie radioterapii	94%	88%	p=0,0034

TVD- terapia topotekaniem, winkrystyną, doksorubicyną; CEM - terapia karboplatyną z etopozydem i melfalanem.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W badaniach APN311-201 [19]–[22], Lode i wsp. 2015 [39]–[40] (abstrakty konferencyjne), Lang i wsp. 2011 [38] (abstrakt konferencyjny), Bauters i wsp. 2013 [41], Levy i wsp. 2015 [42]; Lode i wsp. 2013 [43] (abstrakt konferencyjny), oraz analizach porównawczych [44], [45]–[47], [48] nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki pacjentów.

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących efektywności (w tym praktycznej) dinutuksymabu beta, stosowanego w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym oraz 2 badania eksperymentalne jednoramienne, które zostały omówione w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ dinutuksymab beta nie był podawany pacjentom wraz z kwasem 13-cis-retinowym, a więc reprezentatywność analizowanej interwencji była niska. Dodatkowo w niniejszym rozdziale omówiono 2 opracowania przedstawiające analizy porównawcze wyników z kilku badań pierwotnych dotyczących zastosowania dinutuksymabu beta w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym, opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.

Ostatecznie w niniejszym rozdziale omówiono:

- 1 badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne: badanie APN311-201 [19]–[22],
- 1 badanie eksperymentalne jednoramienne, będące badaniem pomostowym (ang. *bridging study*): Takahashi i wsp. 2016 [23],
- 1 badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne: badanie APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37]
- 1 badanie retrospektywne opisowe bez grupy kontrolnej o akronimie APN311-303 [24]–[33],
- 1 badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną: Lode i wsp. 2015 [39]–[40]*,
- 1 badanie prospektywne, opisowe, bez grupy kontrolnej: Lang i wsp. 2011 [38]*,
- 3 opisy przypadku/serii przypadków: Bauters i wsp. 2013 [41], Levy i wsp. 2015 [42]; Lode i wsp. 2013 [43],
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-302 i APN311-202 [44],
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-202 i APN311-303 względem historycznej grupy kontrolnej [45]–[47];

- 1 analizę porównawczą wpływu chirurgicznej resekcji neuroblastomy na przeżycie pacjentów przed i po wprowadzeniu immunoterapii dinutuksymabem beta w badaniu HR-NBL1/SIOPEN, Holmes i wsp. 2018 [48]/Ladenstein i wsp. 2018 [49];
- 1 analizę porównawczą wyników przed i po wprowadzeniu immunoterapii dinutuksymabem beta w badaniu HR-NBL1/SIOPEN, Ladenstein i wsp. 2018 [50]-[51].

*Lode i wsp. 2015 [39]-[40] i Lang i wsp. 2011 [38] - publikacje o niższej wiarygodności, opisane jedynie na podstawie abstraktów - potencjalnie mogą być związane z głównym badaniem (APN311-202), ale z uwagi na niewystarczający opis metodologii, brak danych na temat akronimu badania oraz różne liczby zrekrutowanych pacjentów, zostały przedstawione jako osobne badania.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

Tabela 89. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa dinutuksymabu beta.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p align="center">Badanie APN311-201 [19]-[22] (abstrakt konferencyjny i dane z rejestru badań klinicznych)</p> <p>W badaniu wzięli udział pacjenci (1-21 lat) z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych (N=34). Pacjenci otrzymywali 6 cykli (co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 20 mg/m² w postaci 8-godzinnej infuzji przez 5 kolejnych dni. IL-2 podawano w trakcie 4-6 cyklu dinutuksymabu w dniach 6., 8., i 10. cyklu w dawce 10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Infuzje dinutuksymabu beta rozpoczęto 60-180 dni po przeszczepie komórek macierzystych [19].</p> <p align="center">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA [19]</p> <p>W trakcie infuzji dinutuksymabu beta obserwowano wzrost sekrecji endogennej IL-2 (z 928 jednostek międzynarodowych/ml do 1690 jednostek międzynarodowych/ml; p<0,001), co skutkowało istotnym wzrostem liczby zaktywowanych komórek NK CD69+ (z 3% do 13%; p<0,01). 8 na 34 pacjentów utrzymało całkowitą odpowiedź na leczenie, 9 pacjentów uzyskało poprawę częściowej remisji i osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie, u 3 pacjentów raportowano stabilizację choroby. Sukces leczenia definiowany jako uzyskanie stabilnej choroby lub poprawy odnotowano u 59% pacjentów. Przeżycie wolne od progresji choroby po 2 i 3 latach wynosiło odpowiednio 55% i 38% (mediana okresu obserwacji: 550 dni).</p> <p align="center">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [19]</p> <p>14 z 34 pacjentów nie ukończyło badania zgodnie z protokołem – z powodu efektów ubocznych (2 pacjentów), zgonu związanego z leczeniem (1 pacjent), progresji lub nawrotu choroby (11 pacjentów). Częstym zdarzeniem niepożądanym był ból, gorączka, podwyższony poziom białek ostrej fazy. Rzadziej obserwowano objawy przypominające zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej lub zespół przesiąkania włóścińcek, napady padaczkowe i zaburzenia akomodacji oka. U 1 pacjenta rozwinęła się przemijająca, ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, stopnia II.</p> <p>Najnowsze wyniki badania opisano na podstawie abstraktu [20], zidentyfikowanego w czasie aktualizacji analizy klinicznej przeprowadzonej 10.05.2019 roku. W abstrakcie przedstawiono dane dla 56 pacjentów.</p> <p align="center">SKUTECZNOŚĆ [20]</p> <p>Przed rozpoczęciem immunoterapii 19 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, 31 częściową a 6 – mieszaną, 41% pacjentów z wyjściową mierzalną chorobą zareagowało na immunoterapię i uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie. 90% chorych z wyjściową całkowitą odpowiedzią na leczenie utrzymało ją w czasie immunoterapii. Łącznie leczenie</p>	<p>Infuzje dinutuksymabu beta z IL-2 po haploidentycznym przeszczepieniu komórek macierzystych są skuteczne bez większego ryzyka wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.</p>

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>zakończyło się sukcesem u 60% pacjentów. 3-letni OS oszacowano na 58% a EFS na 45%. Przyczyną 25% zgonów była progresja/nawrót choroby a 7% - toksyczność związana z leczeniem. Do czynników rakowniczych wpływających na EFS należały:</p> <ul style="list-style-type: none"> - status choroby [rodzaj uzyskanej odpowiedzi na leczenie] przed rozpoczęciem immunoterapii (w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie 3-letni EFS=70%; częściowej odpowiedzi na leczenie 3 letni EFS=45%, mieszanej odpowiedzi 3-letni EFS=11%); - zajęcie szpiku kostnego przed rozpoczęciem immunoterapii (w przypadku zajęcia 3-letni EFS=20%; w przypadku braku zajęcia 3-letni EFS=60%). <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA [20] – analogiczny jak w referencji [19]</p>	
APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23] (abstrakt konferencyjny)	
<p>W badaniu wzięli udział pacjenci pediatryczni (2-9 lat) z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z Japonii. Pacjenci otrzymali 5 cykli dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl (w przypadku dzieci o wadze poniżej 12 kg lek w dawce 3,3 mg/kg/cykl) w postaci infuzji ciągłej przez 10 kolejnych dni, każdy cykl co 5 tygodni.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>U 3 z 9 pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie (oceniona na podstawie scyntygrafii MIBG lub markerów nowotworowych). U jednego pacjenta wystąpiła progresja choroby z przerzutami do mózgu po 2 cyklach immunoterapii. 8 pacjentów żyło ze stabilną chorobą bez kolejnej chemioterapii (mediana okresu obserwacji wynosiła 10 miesięcy (zakres: 7-17 miesięcy) od momentu włączenia do badania). Profil farmakokinetyczny dinutuksymabu beta u pacjentów z Japonii był porównywalny z profilem obserwowanym u pacjentów rasy kaukaskiej.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U pacjentów obserwowano toksyczność co najmniej 3 stopnia obejmującą anemię, leukopenię, neutropenię, podwyższony poziom transaminaz wątrobowych, hiponatremia, pokrzywka. Wszystkie te zdarzenia były odwracalne przed następnym cyklem immunoterapii. Nie obserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń toksycznych podczas terapii.</p>	<p>Dinutuksymab beta jest równie skuteczny w terapii i podobnie tolerowany przez pacjentów rasy azjatyckiej jak i kaukaskiej.</p>
Lode i wsp. 2015 [39]-[40] (opisano w oparciu o abstrakty konferencyjne)	
<p>W badaniu wzięli udział pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (brak informacji o wieku pacjentów). Grupę badaną stanowili pacjenci przyjmujący dinutuksymab beta + IL-2 (N=53), a grupę kontrolną pacjenci otrzymujący dinutuksymab beta (N=21). Pacjenci otrzymywali 5 cykli dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m²/cykl (podawany jako długotrwała infuzja – ang. <i>long term infusion</i>; LTI) w dniu 8-17 każdego cyklu w skojarzeniu lub bez IL-2 w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m² podawaną podskórnie w dniach 1-5 i 8-12 każdego cyklu.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wraz z kolejnymi cyklami dinutuksymabu beta obserwowano wzrost cytotoksyczności terapii, a aktywność lityczna terapii utrzymywała się przez cały 6-miesięczny okres leczenia. Nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów pod względem cytotoksyczności terapii ukierunkowanej na komórki nerwiaka zarodkowego współczulnego. U pacjentów przyjmujących dinutuksymab beta wraz z IL-2 w 1 cyklu leczenia obserwowano zużycie morfiny na poziomie 2,5 mg/kg/cykl, podczas gdy u pacjentów stosujących sam dinutuksymab beta obserwowano zużycie morfiny na poziomie 1 mg/kg/cykl. Oznacza to >60% wzrost bólu związanego z terapią u pacjentów stosujących dodatkowo IL-2. Zmniejszenie zużycia morfiny w kolejnych cyklach było obserwowane w obu grupach pacjentów. Jednak w grupie pacjentów stosujących monoterapię dinutuksymabem beta, żaden z chorych nie potrzebował podania morfiny w 3 cyklu i kolejnych w przeciwieństwie do 29% pacjentów z grupy przyjmującej dodatkowo IL-2.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Nie oceniano.</p>	<p>Stosowanie dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2 może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia bólu u pacjentów niż podczas monoterapii dinutuksymabem beta.</p>
APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]-[37]	
<p>W badaniu wzięli udział pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym w wieku >12 miesięcy (większość pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w stadium 4). Wszyscy pacjenci otrzymywali monoterapię dinutuksymabem beta (N=16). Pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 10, 20 lub 30 mg/m²/dzień (w formie 8-godzinnych infuzji przez 5 kolejnych dni – dzień 0 –dzień 4). Planowany był jeden cykl terapii, ale u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby dopuszczalne było podanie jeszcze 2 cykli terapii. Maksymalnie dopuszczalne były 3 cykle terapii w odstępach 4-6 tygodniowych.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjenci otrzymali łącznie 41 cykli immunoterapii (10 pacjentów otrzymało 3 cykle; 5 pacjentów 2 cykle, a 1 pacjent 1 cykl). 16 pacjentów ukończyło pierwszy cykl terapii, z czego 3 chorych otrzymywało dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m²/dzień, 10 chorych w dawce 20 mg/m²/dzień, a 3 pacjentów w dawce 30 mg/m²/dzień. 15 pacjentów ukończyło 2 cykle</p>	<p>Przedstawione w badaniu wyniki wskazują, że profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa dinutuksymabu obserwowanym w innych badaniach klinicznych. Przewidywaną toksycznością związaną z terapią</p>

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa

immunoterapii, z czego 3 chorych otrzymywało dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m²/dzień, 9 chorych w dawce 20 mg/m²/dzień, a 3 pacjentów w dawce 30 mg/m²/dzień. Trzy cykle immunoterapii ukończyło 10 pacjentów, z czego 1 chory otrzymywał dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m²/dzień, 6 chorych w dawce 20 mg/m²/dzień, a 3 pacjentów w dawce 30 mg/m²/dzień.

U 7 pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie w oparciu o scyntyografię MIBG. U 2 pacjentów stwierdzono poprawę stanu choroby, w oparciu o scyntyografię MIBG. 11 z 16 analizowanych pacjentów zmarło, wszystkie zgony związane były z chorobą. Żaden z tych zgonów nie wystąpił w trakcie trwania leczenia ani w pierwszym miesiącu okresu obserwacji.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

U pacjentów przyjmujących dinutuksymab beta w dawce 30 mg/m²/dzień obserwowano większą częstość występowania gorączki, nieprawidłowego poziomu białek ostrej fazy oraz ostrych reakcji alergicznych. Gorączka i bóle były mniej poważne w kolejnych cyklach immunoterapii. Nie stwierdzono żadnych zgonów związanych z zastosowanym leczeniem, a wszystkie objawy toksyczności terapii były odwracalne. Nie stwierdzono również występowania toksyczności zależnej od dawki leku.

Wnioski

dinutuksymabem beta jest ból neuropatyczny wynikający z wiązania się przeciwciał anty-GD2 do włókien nerwowych. Innymi przewidywanymi zdarzeniami niepożądanymi są gorączka i dreszcze wynikające z uwolnienia cytokin pod wpływem przeciwciał.

Tabela 90. Profil bezpieczeństwa dinutuksymabu beta; podsumowanie toksyczności (dni 0-4) zgodnie z CTC dla wszystkich cykli terapii.

Punkt końcowy	Toksyčność/cykl		Toksyčność w zależności od dawki dinutuksymabu beta			Toksyčność/pacjenta	
	Toksyčność/wszystkie cykle	% cyklów z toksycznością	1) mg/m ²	2) mg/m ²	3) mg/m ²	Toksyčność/wszyscy pacjenci	% pacjentów z toksycznością
Gorączka	31/41	76%	5/7	17/25	9/9	15/16	94%
Podwyższony poziom cząstek c-reaktywnych	20/41	49%	2/7	12/25	6/9	8/16	50%
Ostra reakcja alergiczna	18/41	44%	0/7	12/25	6/9	7/16	44%
Objawy choroby posurowiczej	0/41	0%	0/7	0/25	0/9	0/16	0%
Objawy ze strony oczu	0/41	0%	0/7	0/25	0/9	0/16	0%
Nedociśnienie	0/40	0%	0/7	0/24	0/9	0/16	0%
Ból pomimo przyjmowania środków przeciwbólowych	12/41	29%	1/7	8/25	3/9	10/16	63%
Zatrzymanie moczu	14/41	34%	1/7	10/25	3/9	8/16	50%
Zaparcie	21/41	51%	2/7	14/25	5/9	8/16	50%
Biegunka	3/41	7%	0/7	1/25	2/9	3/16	19%
Nudności lub wymioty	14/41	34%	1/7	9/25	4/9	7/16	44%
Nieprawidłowy poziom bilirubiny	22/41	54%	3/7	13/25	6/9	10/16	63%
Nieprawidłowy poziom aminotransferazy alaninowej/asparaginianowej	26/41	63%	4/7	16/25	6/9	14/16	88%
Toksyčność w obrębie nerek	0/40	0%	0/7	0/24	0/9	0/16	0%
Leukopenia	25/41	61%	4/7	21/25	6/9	14/16	88%
Trombocytopenia	17/41	42%	2/7	11/25	4/9	10/16	44%
Anemia	36/41	88%	6/7	22/25	8/9	14/16	63%

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa								Wnioski
Neutropenia	29/41	71%	5/7	17/25	7/9	15/16	94%	
Infekcje	8/41	20%	2/7	4/25	2/9	6/16	38%	
Lang i wsp. 2011 [38]								Badanie potwierdziło antynowotworową aktywność dinutuksymabu beta.
<p>W badaniu wzięli udział pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, po transplantacji komórek macierzystych. Pacjenci otrzymywali 6 cykli dinutuksymabu beta w dawce 20 mg/m² przez 5 dni (całkowita dawka 100 mg/m²/ cykl), w czasie cyklu 4-6 pacjenci otrzymywali również IL-2 w dawce 1x10⁶ jednostek międzynarodowych/m² w dniach 6., 8. i 10. cyklu. W badaniu wzięło udział 12 pacjentów.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjenci biorący udział w badaniu otrzymali łącznie 42 cykle immunoterapii. W trakcie podawania dinutuksymabu beta obserwowano wzrost sekrecji endogennej IL-2 oraz wzrost liczby komórek NK. U 3/5 przeanalizowanych pacjentów obserwowano obecność komórek NK i równoczesny antynowotworowy efekt przeciwko komórkom nerwiaka zarodkowego współczulnego. Do momentu analizy wyników, 3 pacjentów ukończyło 6 cykli leczenia. Trzech na pięciu pacjentów odpowiedziało na leczenie i uzyskało całkowitą remisję lub poprawę częściowej remisji. Natomiast u 2 pacjentów wystąpiła progresja choroby.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Obserwowanymi podczas terapii zdarzeniami niepożądanymi były: objawy zapalenia (ból, gorączka, podwyższony poziom białek ostrej fazy), które zmniejszały się lub zanikały wraz z kolejnymi cyklami leczenia; zaburzenia akomodacji oka (n=3), drgawki (n=2), utrata masy ciała (n=2).</p> <p style="text-align: center;">Badanie retrospektywne</p> <p style="text-align: center;">APN311-303 [24]–[33], [61]</p> <p>W badaniu wzięli udział pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, opornym lub nawrotowym. Pacjenci otrzymywali do 6 cykli IL-2 podskórnym w dawce 6x10⁶ jednostek międzynarodowych/m²/dzień (dzień 1-5 i 8-12), dinutuksymab beta w formie ciągłej infuzji w dawce 100 mg/m² (dzień 8-18 lub 1-11) oraz kwas 13-cis-retinowy doustnie w dawce 160 mg/m² dzień (dzień 22-35 lub 15-28) [30]. Do badania zrekutowano i leczono 54 pacjentów w okresie od listopada 2009 roku do sierpnia 2013 roku. Analizę danych przeprowadzono w następujących populacjach pacjentów [61]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa - Safety Set (SAF) - obejmującej 54 (100%) chorych; - pełnej populacji pacjentów - Full Analysis Set (FAS/ITT) - obejmującej 54 (100%) chorych; - populacji zgodnej z protokołem badania w ramach oceny odpowiedzi na leczenie - Per Protocol Set (PP RESP) - obejmującej 37 (68,5%) chorych; - populacji zgodnej z protokołem badania w ramach oceny przeżycia - Per Protocol Set (PP SURV) - obejmującej 53 (98,1%) chorych. <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>5-letnie ogólne przeżycie wynosiło 56,4±7,1% (średnie O5= 4,35 lat; zakres: 0,3-6,2 lata). 5-letnie przeżycie wolne od progresji wynosiło 29,1±6,1% (średnie PFS=2,4 lata; zakres: 0,1-5,9 lat). Mediana czasu do wystąpienia progresji/przeżycia wolnego od progresji wynosiła 1,35 lat (95%CI: 0,21-2,48 lat) [25]. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 41,7% na podstawie scyntygrafii MIBG, 31,8% na podstawie rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej, 28,6% na podstawie analizy szpiku kostnego i 38,1% na podstawie oceny katecholamin [24]. Ogólna odpowiedź na leczenie wynosiła 30%. Przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 32,4% (okres obserwacji: 3,2 lata, średnio 1,6 lat) [24]. Analizę danych w zakresie skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PP; ang. <i>per protocol</i>) oraz w populacji objętej pełną analizą (FAS, ang. <i>full analysis set</i>).</p>								
<p>5-letnie ogólne przeżycie wynosiło 56,4±7,1% (średnie O5= 4,35 lat; zakres: 0,3-6,2 lata). 5-letnie przeżycie wolne od progresji wynosiło 29,1±6,1% (średnie PFS=2,4 lata; zakres: 0,1-5,9 lat). Mediana czasu do wystąpienia progresji/przeżycia wolnego od progresji wynosiła 1,35 lat (95%CI: 0,21-2,48 lat) [25]. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 41,7% na podstawie scyntygrafii MIBG, 31,8% na podstawie rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej, 28,6% na podstawie analizy szpiku kostnego i 38,1% na podstawie oceny katecholamin [24]. Ogólna odpowiedź na leczenie wynosiła 30%. Przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 32,4% (okres obserwacji: 3,2 lata, średnio 1,6 lat) [24]. Analizę danych w zakresie skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PP; ang. <i>per protocol</i>) oraz w populacji objętej pełną analizą (FAS, ang. <i>full analysis set</i>).</p>								<p>Wyniki badania potwierdzają skuteczność dinutuksymabu beta w terapii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Dinutuksymab beta podawany w postaci długoterminowych infuzji wraz z IL-2 i kwasem 13-cis-retinowym wykazuje znaczące klinicznie działanie przeciwnowotworowe. Dodatkowo porównanie względem historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii) wykazało, że stosowanie dinutuksymabu beta pozwala na uzyskanie istotnie dłuższego ogólnego przeżycia w porównaniu do braku immunoterapii.</p>

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

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa							Wnioski																											
<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA NA PODSTAWIE DANYCH Z REFERENCJI [31]</p> <p>Tabela 94. Odpowiedź na leczenia u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303, u których występowały objawy choroby na początku badania [31].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">Odpowiedź na końcu cyklu</th> <th rowspan="2">Najlepsza odpowiedź (N=37)</th> <th rowspan="2">Odpowiedź na końcu terapii (ostatnia ocena niezależnie od czasu – po 3. lut. 6 cyklu) (N=34)</th> </tr> <tr> <th>1-3 (N=35)</th> <th>5-6 (N=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź na leczenie - n (%)</td> <td>5 (14,3)</td> <td>3 (13,0)</td> <td>5 (13,5)</td> <td>3 (8,8)</td> </tr> <tr> <td>Częściowa odpowiedź na leczenie - n (%)</td> <td>7 (20,0)</td> <td>7 (30,4)</td> <td>10 (27,0)</td> <td>8 (23,5)</td> </tr> <tr> <td>Stabilna choroba/brak odpowiedzi - n (%)</td> <td>15 (42,9)</td> <td>6 (26,1)</td> <td>12 (32,4)</td> <td>6 (17,6)</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby - n (%)</td> <td>8 (22,9)</td> <td>7 (30,4)</td> <td>10 (27,0)</td> <td>17 (50,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>U 13,5% pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 27% pacjentów częściową odpowiedź na leczenie. W związku z tym, wskaźnik najlepszej odpowiedzi na leczenie wyniósł 40,5%. Przeżycie wolne od progresji wynosiło 33,1% po 4,9 latach (średnia: 2,2 lata, mediana: 1,6 lat, zakres: 0,1-4,9 lat). Ogólne przeżycie wynosiło 47,7% po 5,2 latach (średnia: 3,6 lat; mediana: 3,5 lat, zakres: 0,27-5,20 lat).</p> <p>Dodatkowo Autorzy omawianej publikacji przeprowadzili porównanie dotyczące ogólnego przeżycia pomiędzy subpopulacją pacjentów z nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (N=29) biorących udział w badaniu z historyczną grupą kontrolną wyodrębnioną z bazy danych <i>Italian Pediatric Ematology and Oncology Association</i> (N=27) - podobne porównanie przeprowadzono w ramach opracowania [53]. W grupie kontrolnej OS wynosiło 14,8% po 8,2 latach (średnia: 2,2 lata; mediana: 0,9 lat; zakres: 0,38-8,27 lat). 1-roczone, 2-letnie, 3-letnie i 4-letnie OS wynosiło w grupie badanej odpowiednio: 90%, 69%, 54%, 41%, a w grupie kontrolnej 48%, 30%, 26%, 15%. Wykazano, że w grupie stosującej dinutuksymab beta ogólne przeżycie było istotnie statystycznie dłuższe niż w grupie kontrolnej (p=0,002).</p>							Punkt końcowy	Odpowiedź na końcu cyklu		Najlepsza odpowiedź (N=37)	Odpowiedź na końcu terapii (ostatnia ocena niezależnie od czasu – po 3. lut. 6 cyklu) (N=34)	1-3 (N=35)	5-6 (N=23)	Całkowita odpowiedź na leczenie - n (%)	5 (14,3)	3 (13,0)	5 (13,5)	3 (8,8)	Częściowa odpowiedź na leczenie - n (%)	7 (20,0)	7 (30,4)	10 (27,0)	8 (23,5)	Stabilna choroba/brak odpowiedzi - n (%)	15 (42,9)	6 (26,1)	12 (32,4)	6 (17,6)	Progresja choroby - n (%)	8 (22,9)	7 (30,4)	10 (27,0)	17 (50,0)	
Punkt końcowy	Odpowiedź na końcu cyklu		Najlepsza odpowiedź (N=37)	Odpowiedź na końcu terapii (ostatnia ocena niezależnie od czasu – po 3. lut. 6 cyklu) (N=34)																														
	1-3 (N=35)	5-6 (N=23)																																
Całkowita odpowiedź na leczenie - n (%)	5 (14,3)	3 (13,0)	5 (13,5)	3 (8,8)																														
Częściowa odpowiedź na leczenie - n (%)	7 (20,0)	7 (30,4)	10 (27,0)	8 (23,5)																														
Stabilna choroba/brak odpowiedzi - n (%)	15 (42,9)	6 (26,1)	12 (32,4)	6 (17,6)																														
Progresja choroby - n (%)	8 (22,9)	7 (30,4)	10 (27,0)	17 (50,0)																														

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna na podstawie danych z EPAR [61]

Wnioski

Tabela 95. Przżycie wolne od zdarzeń (EFS) i ogólne przżycie (OS) u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303 na podstawie danych z EPAR.

Punkt końcowy		Pacjenci z nawrotnym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=29	Pacjenci z opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=15
EFS	1-roczy	44,8%	58,2%
	2-letni	31,0%	29,1%
	3-letni	24,1%	29,1%
OS	1-roczy	89,7%	92,9%
	2-letni	69,0%	69,8%
	3-letni	54,7%	69,8%

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA NA PODSTAWIE DANYCH Z [32]

Terapia IL-2 powodowała silny wzrost liczby cytotoksycznych komórek NK, cytotoksycznych i pomocniczych komórek T (limfocytów T) oraz Treg (limfocytów T-regulatorowych) w 8. dniu terapii w porównaniu do wartości wyjściowych 1. dnia (odnotowano odpowiednio 2,4-; 3,9; 2,6 i 15,0-krotny wzrost). Późniejsze skojarzone leczenie IL-2 i ch14.18/CHO nie zwiększyło dodatkowo liczby limfocytów w 15. dniu. Wystąpił natomiast wzrost liczby granulocytów podczas leczenia skojarzonego. Nie zaobserwowano żadnej korelacji między liczbą komórek a ADCC w 15. dniu terapii, jak również między cytotoksycznymi NK i cytotoksycznymi limfocytami T a PFS. Podobne obserwacje przeprowadzono dla granulocytów. Natomiast pacjenci z niską liczbą Treg (≤ 138 komórek / μ l) w 15. dniu terapii (n = 11) wykazywali lepsze PFS w porównaniu do pacjentów z wysoką liczbą Treg (n = 31) (p = 0,072). 5-letni PFS wynosił 44% (95% CI [0,13, 0,74]) i 19% (95% CI [0,05, 0,33]) odpowiednio dla pacjentów z niską i wysoką liczbą Treg. W przypadku pacjentów z niską liczbą komórek pomocniczych w 15 dniu terapii (n = 11, ≤ 365 komórek / μ l) wykazano także poprawę PFS w porównaniu z tymi, którzy mieli wysoką liczbę komórek pomocniczych T (n = 31; p = 0,013). 5-letni PFS wynosił 53% (95% CI [0,23, 0,83]) i 16% (95% CI [0,03, 0,29]) odpowiednio dla pacjentów z niską i wysoką liczebnością komórek pomocniczych T.

Punkt końcowy		Pacjenci z nawrotnym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=29	Pacjenci z opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym N=15
EFS	1-roczy	44,8%	58,2%
	2-letni	31,0%	29,1%
	3-letni	24,1%	29,1%
OS	1-roczy	89,7%	92,9%
	2-letni	69,0%	69,8%
	3-letni	54,7%	69,8%

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				Wnioski
Zespół przesiąkania włośniczek	7 (13,2)	0 (0,0)	7 (13,2)	
Gorączka	5 (9,4)	0 (0,0)	5 (9,4)	
Pokrzywka	4 (7,5)	0 (0,0)	4 (7,5)	
Podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy	4 (7,5)	0 (0,0)	4 (7,5)	
Skurcz oskrzeli	4 (7,5)	0 (0,0)	4 (7,5)	
Wymioty	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (5,7)	
Tachykardia	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (5,7)	
Leukopenia	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (5,7)	
Hipoksja	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (5,7)	
Podwyższony poziom białek ostrej fazy	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (5,7)	
Wzrost masy ciała	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Trombocytopenia	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Wysypka	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Wysięk opłucnowy	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Wysięk osierdziowy	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Zapalenie	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Ból głowy	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Biegunka	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	
Wodobrzusze	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Bóle stawów	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Wybroczyny	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Motoneuropatia obwodowa	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Neutropenia	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Bóle mięśni	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Skurcze mięśni	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Niedociśnienie	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Hipokalcemia	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Nedwrażliwość	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Zmęczenie	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Obrzęk	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Suchość skóry	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Napady drgawkowe	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,9)	
Ból w klatce piersiowej	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Niedrożność oskrzeli	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	

15.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>				Wnioski
Astenia	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Anemia	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Nudności	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
*stopnie nasilenia według NCI CTCAE				
<p>Tolerancja terapii dinutuksymabem beta na podstawie danych z referencji [29]</p> <p>W referencji [29] uwzględniono dane dla 53 pacjentów z pierwotnie opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Pacjenci od 8. dnia każdego cyklu byli przyjmowani do szpitala i z uwagi na ryzyko wystąpienia dolegliwości bólowych w czasie leczenia dinutuksymabem beta wraz z IL-2 i 13-cis-RA, otrzymywali leki przeciwbólowe (dożylną morfina, doustną gabapentynę czy dożylny metamizol). Tolerancję leczenia oceniano każdego dnia pobytu w szpitalu na podstawie: temperatury ciała, parametrów życiowych (ciśnienia krwi, pulsu, częstości oddechów, saturacji), ogólnego samopoczucia (stopnia sprawności w skali Lansky'ego), zużycia środków przeciwbólowych lub wymogu dodatkowego stosowania innych leków, ze względu na działania niepożądane. W przypadku uzyskania normalizacji wszystkich wymienionych powyżej parametrów, pacjent mógł kontynuować dalsze leczenie w danym cyklu w warunkach ambulatoryjnych. Przeprowadzona analiza wykazała, że terapia dinutuksymabem beta stosowanym wraz z IL-2 i 13-cis-RA charakteryzowała się akceptowalną tolerancją, dzięki czemu wszyscy pacjenci mieli możliwość odbycia części leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Tolerancja leczenia poprawiała się wraz z kolejnymi cyklami terapii - czas do rozpoczęcia leczenia w warunkach ambulatoryjnych skrócił się z 15. dnia do 13. dnia w kolejnych cyklach terapii. Maksymalną odpowiedź zapalną na leczenie, określoną na podstawie parametrów klinicznych i laboratoryjnych wykazano w 11. dniu każdego cyklu terapii.</p>				
Opis przypadku/serii przypadków				
Bauters i wsp. 2013 [41] (abstrakt konferencyjny)				
<p>Opis przypadku chłopca z nerwiakiem zarodkowym współczulnym, wysokiego ryzyka, otrzymującego dinutuksymab beta (nie podano dawki leku, ani wieku pacjenta). Trzy dni przed każdym cyklem dinutuksymabu beta pacjent otrzymywał doustnie gabapentynę, aż do końca każdego cyklu immunoterapii.</p> <p>W trakcie pierwszych 3 cykli immunoterapii obserwowano wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej do 285 jednostek międzynarodowych/l (norma: 11-40 jednostek międzynarodowych/l) oraz wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej do 312 jednostek międzynarodowych/l (norma: 7-40 jednostek międzynarodowych/l). Po 3 dniach od podania gabapentyny przed rozpoczęciem 4 cyklu immunoterapii obserwowano poważny wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej (502 jednostek międzynarodowych/l) oraz aminotransferazy alaninowej (500 jednostek międzynarodowych/l). Przypuszczano, że gabapentyna jest przyczyną wzrostu poziomu transaminaz. Jej podawanie zostało wstrzymane a wyniki parametrów laboratoryjnych uległy poprawie. W badaniu ultrasonograficznym nie stwierdzono zmian w obrazie wątroby.</p>				<p>Opis przypadku wskazuje na prawdopodobny związek pomiędzy dodatkowym zastosowaniem gabapentyny podczas immunoterapii dinutuksymabem a wzrostem poziomu enzymów wątrobowych.</p>
Levy i wsp. 2015 [42]				
<p>Opis przypadku pacjenta w wieku 1,5 roku z nerwiakiem zarodkowym współczulnym 3 stopnia z amplifikacją genu n-Myc (wysokiego ryzyka). Pacjent otrzymywał dinutuksymab beta wraz z IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym w ramach badania APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEN) [1]-[11] (zastosowane dawkowanie najprawdopodobniej zgodne z opisem w ww. badaniu).</p> <p>W trakcie pierwszego tygodnia podawania IL-2 u pacjenta wystąpiły objawy przypominające grype, gorączka II stopnia (która została opanowana po podaniu ibuprofenu). W 3 dniu podawania dinutuksymabu beta z IL-2 u pacjenta wystąpiły wzdęcia, biegunka, ostry krwotok odbytnicy i gorączka. Badania analityczne wykazały prawidłową liczbę leukocytów, rozlane wykrzepianie wewnątrzkrążniowe z czasem protrombinowym na poziomie 45%, wydłużony czas częściowej trombolastyny po aktywacji - 54/32 sekund, małą liczbę płytek krwi (45 000/mm³) i wzrost poziomu fibrynogenu (1,8 g/l). Pacjent był początkowo leczony piperacyliną / tazobaktamem i metronidazolem i otrzymał po jednej jednostce czerwonych krwinek i świeżo mrożonego osocza. Tomografia komputerowa wykazała objawy zapalenia jelit w prawej części okrężnicy i dystalnej części jelita krętego z pneumatyzacją, gaz w obrębie żyły wrotnej i wodobrzusze. Wykonano laparotomię. Chirurg opisał obszerne wodobrzusze i nekrotyczne zmiany w kątnicy oraz wykonał ileostomię. Pacjentowi przez 5 dni podawano antybiotyki. Ze względu na poważne zdarzenia niepożądane towarzyszące immunoterapii, u pacjenta wstrzymano podawanie IL-2 i dinutuksymabu beta, pacjent otrzymywał jedynie kwas 13-cis-retinowy w ramach leczenia podtrzymującego. Druga ocena chirurgiczna ujawniła zwężenie prawej strony i zwężenie poprzeczne okrężnicy. Wykonano zespolenie w celu przywrócenia drożności jelit.</p>				<p>Opis wskazuje na możliwość wystąpienia martwiczego zapalenia jelit związane z podawaniem interleukiny-2 i dinutuksymabu beta u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym i amplifikacją genu n-Myc.</p>
Lode i wsp. 2013 [43]				
<p>W badaniu wzięli udział pacjenci z nawrotowym/ opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym otrzymujący dinutuksymab beta w ramach leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use”). Pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta + IL-2 (nie podano schematu leczenia).</p>				<p>Immunoterapia dinutuksymabem beta jest skuteczna w terapii pacjentów z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym</p>

Qarziba® (dinutuksymb beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.



Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>Immunoterapia z zastosowaniem dinutuksymbu beta z IL-2 wykazuje cytotoksyczność względem komórek nerwiaka zarodkowego. Ciągłe infuzje dinutuksymbu beta pozwalają zmniejszyć ból.</p>	<p>współczulnym, a podawanie przeciwciała w formie ciągłych infuzji pozwala ograniczyć ból u pacjentów.</p>
Analizy porównawcze wyników z kilku badań	
Analiza porównawcza wyników z badań APN311-302 i APN311-202 [44] (abstrakt konferencyjny)	
<p>Celem analizy było określenie skutecznego i tolerowanego przez pacjentów schematu immunoterapii z zastosowaniem dinutuksymbu beta z/lub bez z IL-2. W analizie uwzględniono 406 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, biorących udział w badaniu APN311-302 [1]–[11]. Pacjenci ci otrzymywali dinutuksymb beta w postaci krótkich (8-godzinnych) infuzji przez 5 dni (100 mg/m²/cykl) wraz z kwasem 13-cis-retinowym (160 mg/m²/cykl) i lub bez IL-2 (6x10⁸ jednostek międzynarodowych/m²). Uwzględniono również 124 pacjentów z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym biorących udział w badaniu APN3011-202 [12]–[18], którzy otrzymywali dinutuksymbu beta w postaci długotrwałych infuzji przez 10 dni (100 mg/m²/cykl) wraz z kwasem 13-cis-retinowym (160 mg/m²/cykl) z lub bez IL-2 (6x10⁸ jednostek międzynarodowych/m²). W obu badaniach według protokołu pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 5 cykli immunoterapii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,1 lat (0-4,5 lat) w badaniu APN311-302 [1]–[11] i 0,8 lat (0-3 lat) w badaniu APN3011-202 [12]–[18].</p> <p>Autorzy opracowania [44] na podstawie wyników ww. badań stwierdzili, że ogólna tolerancja immunoterapii jest większa w przypadku długotrwałych infuzji dinutuksymbu beta (LTI) w porównaniu z krótkimi infuzjami (STI). Stopień sprawności wg Lansky'ego na poziomie ≤30% stwierdzano u 10% pacjentów stosujących długotrwałe infuzje dinutuksymbu beta oraz u 39% pacjentów i 17% pacjentów stosujących krótkie infuzje dinutuksymbu beta odpowiednio z lub bez IL-2 (p<0,001). Reakcje alergiczne 3 i 4 stopnia wystąpiły u 10% pacjentów stosujących długotrwałe infuzje dinutuksymbu beta oraz u 20% pacjentów i 9% pacjentów stosujących krótkie infuzje dinutuksymbu beta odpowiednio z lub bez IL-2 (p<0,001). Częstość występowania zespołu przesiąkania włócniczek i gorączki 3 i 4 stopnia nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami stosującymi długotrwałe infuzje dinutuksymbu beta z IL-2 (9% i 48% odpowiednio) a pacjentami przyjmującymi krótkie infuzje dinutuksymbu beta z IL-2 (9% i 40% odpowiednio), natomiast była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku pacjentów przyjmujących krótkie infuzje dinutuksymbu beta bez IL-2 (1% i 14% odpowiednio). U pacjentów stosujących długotrwałe infuzje dinutuksymbu beta obserwowano również znaczną redukcję bólu i zużycia morfiny. 2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń w przypadku pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z całkowitą odpowiedzią na leczenie (lub z bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie/przeżycie wolne od zdarzeń) w przypadku pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z całkowitą odpowiedzią na leczenie (lub z bardzo dobrą częściową odpowiedzią na leczenie) przyjmujących krótkie infuzje dinutuksymbu beta bez IL-2 wyniosło 65%±5% (58%±6%), a wraz z IL-2 67%±5% (59%±6%), wskazując na brak pozytywnego wpływu IL-2 w zakresie tego punktu końcowego. Natomiast 2-letnie przeżycie wolne od zdarzeń w przypadku pacjentów z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym przyjmujących długotrwałe infuzje dinutuksymbu beta wyniosło 50%±7%. Wcześniej zakończenie immunoterapii odnotowano u: 18% pacjentów przyjmujących dinutuksymbu beta w postaci krótkich infuzji bez IL-2, 44% pacjentów przyjmujących dinutuksymbu beta w postaci krótkich infuzji z IL-2 (u 36% wystąpiła toksyczność związana z leczeniem, a u 8% progresja) i u 42% pacjentów stosujących długotrwałe infuzje dinutuksymbu beta (u 21% wystąpiła toksyczność związana z leczeniem, a u 21% progresja). Przeprowadzone porównanie wyników z omówionych badań wskazuje na mniejszą toksyczność immunoterapii prowadzonej w schemacie długotrwałych infuzji [44].</p>	<p>Wykazano, że ogólna tolerancja immunoterapii jest większa w przypadku długotrwałych infuzji dinutuksymbu beta (10-dniowych) niż w przypadku krótkich infuzji (8-godzinnych wlewów przez 5 dni) [44].</p>
Analiza porównawcza wyników z badań APN311-202 i APN311-303 względem historycznej grupy kontrolnej [45]–[47] (abstrakty konferencyjne)	
<p>Celem badania było określenie, czy u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka opornym/nawrotowym korzystne jest podawanie dinutuksymbu beta w formie długich infuzji. Analizę objęło łącznie 97 pacjentów stosujących dinutuksymbu beta w formie długich infuzji (100 mg/m²/cykl) wraz z kwasem 13-cis-retinowym (160 mg/m²/cykl) i lub bez IL-2 (6x10⁸ jednostek międzynarodowych/m²) – z czego 44 pacjentów brało udział w badaniu APN311-202 [12]–[18], a 53 pacjentów w badaniu APN311-303 [24]–[33].</p> <p>Ogólna odpowiedź na leczenie u pacjentów biorących udział w badaniu APN311-303 wynosiła 30%, a w badaniu APN311-202 - 31%. 1-roczone i 4-letnie ogólne przeżycie w badaniu APN311-303 wynosiło odpowiednio 94,2%±3,2% i 60,9±9,0% (mediana okresu obserwacji wynosiła 2,9 lat; zakres: 0,7-5,2 lat), z kolei 1-roczone i 4-letnie przeżycie wolne od progresji choroby wynosiła 571 dni (95%CI: 232,7 dni). Jako grupę kontrolną rozpatrywano historyczną grupę stanowiącą złoty standard (brak innych informacji o tej populacji pacjentów), gdzie 1-roczone i 4-letnie przeżycie wolne od progresji wynosiło odpowiednio 19%±2% i 8%±3%. 1-roczone i 4-letnie ogólne przeżycie wynosiło odpowiednio 56%±3% i 14%±4%, a mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 63 dni (95%CI: 56,8 dni). Stwierdzono, że u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym z allelami FCGR o wysokim powinowactwie oraz wzrostem cytotoxyczności zależnej od przeciwciał (odcięcie na poziomie 15%) obserwowano dłuższe przeżycia wolne od progresji oraz ogólne przeżycie (odpowiednio: p<0,03; p<0,005). U 17 na 97 pacjentów (17,5%) obserwowano występowanie ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom chimerycznym (ang. <i>Human anti-chimeric antibodies</i> - HACA), z czego tylko u 9/97 pacjentów (9,3%) działały one neutralizująco w stosunku do dinutuksymbu beta. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności HACA dinutuksymb beta wykazywał aktywność skierowaną przeciwko komórkom nerwiaka współczulnego przez cały okres leczenia [45]–[47].</p>	<p>Stosowanie dinutuksymbu beta wiąże się z uzyskaniem dłuższego czasu przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej stanowiącej złoty standard (w publikacjach referencyjnych brak dokładniejszych informacji o grupie kontrolnej) [45]–[47].</p>



Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski																
<p>Analiza wpływu chirurgicznej resekcji neuroblastomy na przeżycia pacjentów, przed i po wprowadzeniu immunoterapii dinutuksymabem beta jako standardu leczenia – Holmes i wsp. 2018 [48]/ Ladenstein i wsp. 2018 [49] (abstrakty konferencyjne)</p> <p>Celem badania było określenie wpływu chirurgicznej resekcji guza (całkowitej makroskopowej resekcji, niecałkowitej makroskopowej resekcji, braku resekcji) na przeżycie pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, uczestniczących w latach 2002-2015 w badaniu HR-NBL1/SIOPEN, przed i po wprowadzeniu immunoterapii dinutuksymabem beta jako standardu leczenia podtrzymującego. Po zabiegu operacyjnym planowana terapia obejmowała: wysokodawkową chemioterapię/przeszczep komórek macierzystych (BuMel lub CEM, po 2011 roku BuMel); radioterapię miejsca lokalizacji guza pierwotnego w dawce 21 Gy; terapię różnicującą kwasem 13-cis-retinowym. Po 2009 roku do terapii podtrzymującej dołączono dinutuksymab beta (w formie krótkich infuzji) z lub bez IL-2. Analizę objęto łącznie 1504 pacjentów; 737 leczonych w latach 2002-2009 (przed dołączeniem do standardowego leczenia dinutuksymabu beta) i 767 pacjentów, którzy otrzymali immunoterapię dinutuksymabem beta z lub bez IL-2. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 lat (0,1-14 lat).</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkich pacjentów, całkowitą makroskopową resekcję guza przeprowadzono u 77% chorych; niecałkowitą makroskopową resekcję u 21% chorych, a u 2% pacjentów wykonanie operacji było niemożliwe. Śmiertelność związana z zabiegiem operacyjnym wynosiła 0,46% (7/1504 pacjentów).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-letni EFS (±SE): 39% (± 2%) dla pacjentów poddanych całkowitej makroskopowej resekcji guza vs 30% (±3%) dla pacjentów poddanych niecałkowitej makroskopowej resekcji lub pacjentów nieoperacyjnych (p=0,002); - skumulowana częstość lokalnych nawrotów choroby (±SE): 0,17 (±0,01) dla pacjentów poddanych całkowitej makroskopowej resekcji guza vs 0,31 (±0,03) dla pacjentów poddanych niecałkowitej makroskopowej chirurgicznej resekcji guza vs 0,42 (±0,10) dla pacjentów nieoperacyjnych (p<0,001). <p>88% pacjentów otrzymało radioterapię (78% pacjentów poddanych całkowitej makroskopowej resekcji guza; 21% pacjentów poddanych niecałkowitej makroskopowej resekcji guza i 1% pacjentów nieoperacyjnych). Radioterapię pominięto u niektórych bardzo młodych pacjentów i pacjentów z bardzo dużym guzem pierwotnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-letni EFS (±SE): 44% (±2%) dla pacjentów z całkowitą makroskopową resekcją guza, którzy otrzymali radioterapię vs 31% (±6%) dla pacjentów, którzy nie otrzymali radioterapii (p=0,013); 35% (±3%) dla pacjentów z inną resekcją niż całkowita makroskopowa, którzy otrzymali radioterapię vs 20% (±1%) dla pacjentów, którzy nie otrzymali radioterapii (p=NS); - skumulowana częstość lokalnych nawrotów choroby (±SE): 0,14 (±0,01) dla pacjentów z całkowitą makroskopową resekcją guza, którzy otrzymali radioterapię vs 0,28 (±0,06) dla pacjentów, którzy nie otrzymali radioterapii (p=0,005); - 5-letni EFS: 42% (±2%) dla pacjentów rekrutowanych do badania po 2009 roku (chorzy otrzymywali dinutuksymab beta) vs 32% (±2%) dla pacjentów rekrutowanych przed 2009 rokiem (nie otrzymali dinutuksymabu beta) (p=0,000); - 5-letni EFS (±SE) dla pacjentów rekrutowanych po 2009 roku: 45% (±2%) dla pacjentów, którzy przeszli całkowitą, makroskopową resekcję guza vs 36% (±2%) dla pacjentów, którzy przeszli niecałkowitą, makroskopową resekcję guza vs 26% (±13%) dla pacjentów nieoperacyjnych (p=0,034); - 5-letni EFS (±SE) dla pacjentów rekrutowanych przed 2009 rokiem: 33% (±2%) dla pacjentów, którzy przeszli całkowitą makroskopową resekcję guza vs 26% (±4%) dla pacjentów, którzy przeszli niecałkowitą makroskopową resekcję guza vs 17% (±11%) dla pacjentów nieoperacyjnych (p=0,059). 	<p>Po wprowadzeniu immunoterapii do leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego, całkowita makroskopowa resekcja guza u pacjentów w stadium 4 choroby, którzy otrzymali lokalną radioterapię, wpływa na poprawę 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS).</p>																
<p>Analiza porównawcza wyników badania HR-NBL-1/SIOPEN przed i po wprowadzeniu immunoterapii dinutuksymabem beta jako standardu leczenia – Ladenstein i wsp. 2018 [50], [51] (abstrakty konferencyjne+poster)</p> <p>Celem badania było porównanie wyników leczenia dla pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali immunoterapię dodaną do kwasu 13-cis-retinowego (pacjenci po randomizacji R2 w ramach badania HR-NBL-1/SIOPEN) względem historycznej grupy kontrolnej, która nie otrzymywała immunoterapii (pacjenci po randomizacji R1 w ramach badania HR-NBL-1/SIOPEN). W opracowaniu uwzględniono 378 pacjentów, leczonych dinutuksymabem beta (5 cykli) z lub bez IL-2, w latach 2009-2013 oraz 466 pacjentów z historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii), leczonych w latach 2002-2009. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,8 lat (0,05-13,8 lat).</p> <p>Tabela 100. Pacjenci uwzględnieni w analizie porównawczej względem historycznej grupy kontrolnej.</p> <table border="1" data-bbox="159 1318 1230 1457"> <thead> <tr> <th>Historyczna grupa kontrolna</th> <th>Liczba pacjentów</th> <th>Grupa otrzymująca immunoterapię</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci po randomacji R1</td> <td>598</td> <td>Pacjenci po randomacji R2</td> <td>406</td> </tr> <tr> <td>- pacjenci, którzy nie otrzymali wysokodawkowej chemioterapii</td> <td>-7</td> <td>- naruszenie protokołu badania</td> <td>-1</td> </tr> <tr> <td>- pacjenci z progresją choroby <109 dnia</td> <td>-61</td> <td>- progresja choroby przed rozpoczęciem immunoterapii</td> <td>-18</td> </tr> </tbody> </table>	Historyczna grupa kontrolna	Liczba pacjentów	Grupa otrzymująca immunoterapię	Liczba pacjentów	Pacjenci po randomacji R1	598	Pacjenci po randomacji R2	406	- pacjenci, którzy nie otrzymali wysokodawkowej chemioterapii	-7	- naruszenie protokołu badania	-1	- pacjenci z progresją choroby <109 dnia	-61	- progresja choroby przed rozpoczęciem immunoterapii	-18	<p>Dodanie immunoterapii do leczenia pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka spowodowało istotną poprawę wyników leczenia u chorych.</p>
Historyczna grupa kontrolna	Liczba pacjentów	Grupa otrzymująca immunoterapię	Liczba pacjentów														
Pacjenci po randomacji R1	598	Pacjenci po randomacji R2	406														
- pacjenci, którzy nie otrzymali wysokodawkowej chemioterapii	-7	- naruszenie protokołu badania	-1														
- pacjenci z progresją choroby <109 dnia	-61	- progresja choroby przed rozpoczęciem immunoterapii	-18														

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa				Wnioski																																															
- pacjenci uwzględnieni w randomizacji R2/R2	-64	- nieotrzymanie immunoterapii z innych powodów	-5																																																
Finalna liczba pacjentów uwzględnionych w ramach porównania	466	Finalna liczba pacjentów uwzględnionych w ramach porównania	378																																																
<p>Skuteczność:</p> <p>- 5-letni EFS: 57% (±3%) dla pacjentów otrzymujących dinutuksymab beta z lub bez IL-2 vs 42% (±2%) dla pacjentów nie otrzymujących immunoterapii. Analiza pod kątem czynników ryzyka: płci, stadium 4 choroby z lub bez amplifikacji MYCN, nie wykazała różnic w zakresie 5-letniego EFS; wynik na granicy istotności statystycznej ($p=0,073$) wykazano przy uwzględnieniu przebiegu radioterapii (5-letni EFS w przypadku otrzymania radioterapii vs brak radioterapii: $50\% \pm 2\%$ vs $38\% \pm 6\%$). Czynniki ryzyka wpływające na 5-letnie EFS to wiek, stadium choroby, przerzuty (metastatic components) >1, opóźniona resekcja chirurgiczna, odpowiedź przed wysokodawkową chemioterapią/przeszczepem komórek macierzystych i typ wysokodawkowej chemioterapii przed przeszczepem komórek macierzystych. Wieloczynnikowa analiza wykazała niekorzystny wpływ na przeżycie braku immunoterapii (HR=1,573; $p=0,0002$), przejścia megachemioterapii CEM przed przeszczepem (HR=1,431; $p=0,0029$), odpowiedzi na leczenie gorszej niż całkowita odpowiedź przed rozpoczęciem leczenia choroby resztkowej (HR=1,494; $p=0,0043$), obecności >1 przerzutu (metastatic components) w momencie diagnozy (HR=2,665; $p<0,001$). Po adjustacji względem wieku, stadium choroby, obecności przerzutów, chemioterapii indukcyjnej TVD i odpowiedzi na leczenie przed rozpoczęciem terapii choroby resztkowej, w grupie pacjentów, którzy otrzymali megachemioterapię BuMel, został potwierdzony korzystny wpływ immunoterapii na 5-letni EFS (HR=1,439; $p=0,0066$) względem braku immunoterapii ($56\% \pm 3\%$ vs $48\% \pm 3\%$). Również w grupie pacjentów, którzy otrzymali megachemioterapię CEM, wykazano korzystny wpływ immunoterapii na poprawę 5-letniego EFS (HR=2,334; $p=0,0107$) względem braku immunoterapii ($67\% \pm 9\%$ vs $35\% \pm 3\%$).</p>																																																			
<p>Tabela 101. Wyniki w zakresie 5-letniego EFS w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka otrzymujących immunoterapię w porównaniu z historyczną grupą kontrolną; populacja ITT [poster].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Liczba pacjentów</th> <th>Liczba zdarzeń</th> <th>5-letni EFS</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Randomizacja R1- historyczna grupa kontrolna (brak immunoterapii)</td> </tr> <tr> <td>BuMel</td> <td>296</td> <td>165</td> <td>0,45±0,03</td> <td rowspan="2">0,001</td> </tr> <tr> <td>CEM</td> <td>302</td> <td>204</td> <td>0,33±0,03</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Randomizacja R2- historyczna grupa badana (immunoterapia dinutuksymabem beta)</td> </tr> <tr> <td>Dinutuksymab beta</td> <td>200</td> <td>92</td> <td>0,53±0,04</td> <td rowspan="2">0,578</td> </tr> <tr> <td>Dinutuksymab beta + IL-2</td> <td>206</td> <td>88</td> <td>0,57±0,04</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Randomizacja R2- historyczna grupa badana (immunoterapia dinutuksymabem beta) – pacjenci bez choroby resztkowej przed rozpoczęciem immunoterapii</td> </tr> <tr> <td>Dinutuksymab beta</td> <td>106</td> <td>42</td> <td>0,59±0,05</td> <td rowspan="2">0,817</td> </tr> <tr> <td>Dinutuksymab beta + IL-2</td> <td>115</td> <td>45</td> <td>0,60±0,05</td> </tr> </tbody> </table>					Grupa	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	5-letni EFS	Wartość p	Randomizacja R1- historyczna grupa kontrolna (brak immunoterapii)					BuMel	296	165	0,45±0,03	0,001	CEM	302	204	0,33±0,03	Randomizacja R2- historyczna grupa badana (immunoterapia dinutuksymabem beta)					Dinutuksymab beta	200	92	0,53±0,04	0,578	Dinutuksymab beta + IL-2	206	88	0,57±0,04	Randomizacja R2- historyczna grupa badana (immunoterapia dinutuksymabem beta) – pacjenci bez choroby resztkowej przed rozpoczęciem immunoterapii					Dinutuksymab beta	106	42	0,59±0,05	0,817	Dinutuksymab beta + IL-2	115	45	0,60±0,05
Grupa	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	5-letni EFS	Wartość p																																															
Randomizacja R1- historyczna grupa kontrolna (brak immunoterapii)																																																			
BuMel	296	165	0,45±0,03	0,001																																															
CEM	302	204	0,33±0,03																																																
Randomizacja R2- historyczna grupa badana (immunoterapia dinutuksymabem beta)																																																			
Dinutuksymab beta	200	92	0,53±0,04	0,578																																															
Dinutuksymab beta + IL-2	206	88	0,57±0,04																																																
Randomizacja R2- historyczna grupa badana (immunoterapia dinutuksymabem beta) – pacjenci bez choroby resztkowej przed rozpoczęciem immunoterapii																																																			
Dinutuksymab beta	106	42	0,59±0,05	0,817																																															
Dinutuksymab beta + IL-2	115	45	0,60±0,05																																																

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa							Wnioski
Tabela 102. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii) – analiza 2-letniego i 5-letniego EFS w zależności od czynników ryzyka/cech demograficznych [poster].							
Czynnik ryzyka		Grupa kontrolna – brak immunoterapii, N=466, n (%)	Grupa badana – dinutuksymab beta, N=378, n (%)	Liczba zdarzeń	2-letni EFS	5-letni EFS	Wartość p
Wiek	<1 roku życia	6 (1)	28 (7)				0,007
	1-1,5 roku życia	58 (12)	27 (7)	48	0,64±0,04	0,60±0,05	
	1,5-5 roku życia	333 (71)	254 (67)	302	0,57±0,02	0,49±0,02	
	>5 roku życia	69 (15)	69 (18)	87	0,49±0,04	0,38±0,04	
Stadium choroby	Zlokalizowana	60 (13)	32 (8)	25	0,76±0,04	0,72±0,05	<0,001
	4.	406 (87)	339 (90)	410	0,54±0,02	0,45±0,02	
	4s	0 (0)	7 (2)	2	0,71±0,17	0,71±0,17	
Liczba miejsc przerzutów	1	70 (18)	35 (11)	42	0,66±0,05	0,60±0,05	<0,001
	>1	313 (82)	288 (89)	346	0,52±0,02	0,43±0,02	
Status choroby (rodzaj odpowiedzi na leczenie) przed rozpoczęciem leczenia choroby resztkowej	Całkowita odpowiedź	258 (63)	210 (58)	225	0,60±0,02	0,52±0,02	0,002
	Bardzo dobra częściowa odpowiedź	93 (23)	99 (27)	98	0,56±0,04	0,50±0,04	
	Częściowa odpowiedź	57 (14)	52 (14)	70	0,46±0,05	0,35±0,05	
Wcześniejsza chemioterapia TVD (topotekan, winkrystyna i doksorubicyna)	Nie	391 (88)	250 (68)	322	0,57±0,02	0,50±0,02	0,024
	Tak	52 (12)	118 (32)	100	0,51±0,04	0,39±0,04	
Rodzaj wysokodawkowej chemioterapii	BuMeI	257 (55)	348 (92)	288	0,61±0,02	0,52±0,02	<0,001
	CEM	209 (45)	30 (8)	149	0,45±0,03	0,39±0,03	
Tabela 103. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii) – analiza 2- i 5-letniego EFS [poster].							
Grupa	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	2-letni EFS	5-letni EFS	Wartość p		
Grupa kontrolna – brak immunoterapii	466	276	0,50±0,02	0,42±0,02	<0,001		
Grupa badana – dinutuksymab beta	378	161	0,65±0,02	0,57±0,03			

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>						Wnioski
Tabela 104. Skuteczność kliniczna dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak immunoterapii) – analiza 2- i 5-letniego OS [poster].						
Grupa	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	2-letni OS	5-letni OS	Wartość p	
Grupa kontrolna – brak immunoterapii	466	245	0,69±0,02	0,50±0,02	<0,001	
Grupa badana – dinutuksymab beta	378	127	0,77±0,02	0,64±0,03		

EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; CEM - terapia karboplatiną z etopozydem i melfalanem; TVD – terapia topotekanem, winkrystyną, doksorubicyną; BuMel - terapia busulfanem i melfalanem; IL-2 – interleukina-2.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		IL-2		Dinutuksymab	
		IL-2	IL-2 + Dinutuksymab	IL-2	IL-2 + Dinutuksymab
1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
	3	1	1	1	1
	4	1	1	1	1
	5	1	1	1	1
	6	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
	3	1	1	1	1
	4	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
	3	1	1	1	1
		1	1	1	1

		IL-2		Dinutuksymab	
		IL-2	IL-2 + Dinutuksymab	IL-2	IL-2 + Dinutuksymab
1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
	3	1	1	1	1
	4	1	1	1	1
	5	1	1	1	1
	6	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
	3	1	1	1	1
	4	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1
	3	1	1	1	1
		1	1	1	1

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[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]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

15.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 1 badanie nieopublikowane, dotyczące zastosowania dinutuksymabu beta w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Badanie to wydaje się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Qarziba® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 131. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania dinutuksymabu beta w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Ref.	Identyfikator / Tytuł / Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[62]- [63]	Identyfikator badania: NCT02743429, Oficjalny tytuł badania: <i>Phase II study of monoclonal antibody ch14.18/CHO continuous infusion in patients with primary refractory or relapsed neuroblastoma</i> Sponsor badania: <i>Medical University Greifswald</i>	Badanie interwencyjne, otwarte, fazy II, jednoramienne. Cel: leczenie. Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta po 35 dni. Okres obserwacji: 5 lat (dla PFS); 2 lata dla pozostałych punktów końcowych. Oceniane punkty końcowe: - odpowiedź na leczenie; - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - profil bezpieczeństwa; - farmakokinetyka.	Badanie w toku: rektutacja pacjentów.	Pacjenci z pierwotnie opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Kryteria włączenia: -pacjenci w wieku od 1 do 21 lat; - pierwotnie oporny lub nawrotowy nerwiak zarodkowy współczulny; - nowotwór kontrolowany przy zastosowaniu konwencjonalnej terapii (za wyjątkiem pacjentów z wczesnymi, minimalnymi wznowami w szpiku kostnym); - mierzalna i/lub możliwa do oceny choroba w każdym z miejsc chorobowych (układzie kostnym, tkankach miękkich, węzłach chłonnych i/lub miejscu lokalizacji guza pierwotnego i/lub szpiku	40 osób	5 cykli dinutuksymabu beta w formie LTI (długoterminowa infuzja przez 10 kolejnych dni) w dawce 10 mg/m ² /dzień (całkowita dawka na cykl 100 mg/m ²). Czas trwania jednego cyklu: 35 dni.	Marzec 2015/czerwiec 2020

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
 Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator / Tytuł / Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				kosztny) przy zastosowaniu skanu z mIBG, tomografii komputerowej, magnetycznego rezonansu jądrowego i/lub immunocytochemii; - przewidywana długość życia wynosząca co najmniej 12 miesięcy. Kryteria wykluczenia: - progresja choroby w momencie włączenia do badania; - obecność przeciwciał skierowanych przeciwko dinutuksymabowi (ADA) w związku z wcześniejszą terapią przeciwciałami anty-GD-2 (np. CH14.18/SP2/0; CH14.18/CHO).			

15.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 132. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania APN311-301/302 [1]–[11] (dla fazy w której podawano dinutuksymab beta) – ocena przeprowadzona na podstawie informacji z abstraktów konferencyjnych, danych z rejestru badań klinicznych, publikacji pełnotekstowej i CSR.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja komputerowa z zastosowaniem internetowego systemu SIOPEX-R-NET. Sekwencja randomizacji wygenerowana przez statystyka zaangażowanego w badanie i zaimplementowana do systemu (randomizacja blokowa, ze stratyfikacją ze względu na wcześniej stosowane leczenie – stratyfikacja stanowi ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie opisano dokładnie sposobu ukrycia kodu alokacji, podano natomiast, że było on nieznaną dla personelu uczestniczącego w badaniu i badaczy.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano przyczyny wycofania/przerwania badania przez pacjentów; w ref [9] przedstawiono informację, że 2 pacjentów przeowało terapię z nieznanymi przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE

Tabela 133. Ocena jakości badań: APN311-303 [24]–[33]; APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37]; APN311-201 [19]–[22]; APN311-202 [12]–[18] będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [105].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	APN311-303 [24]–[33]	APN311-101 - Ladenstein i wsp. 2013 [34]–[37]	APN311-201 [19]–[22]	APN311-202 [12]–[18]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – polimorfizm FCGR i rodzaj nerwiaka zarodkowego.	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) – ze względu na obecność objawów choroby w punkcie wyjściowym badania
Ocena maksymalna	0-8 punktów	5 punktów	6 punktów	6 punktów	7 punktów

Tabela 134. Ocena jakości badań: APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23]; Lang i wsp. 2011 [38]; będących serią przypadków (badania jednoramienne) zgodnie z kryteriami NICE [105].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	APN311-102 - Takahashi i wsp. 2016 [23]	Lang i wsp. 2011 [38]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów) –brak danych	NIE (0 punktów) –brak danych
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	4 punkty	4 punkty

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 135. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – badanie Lode i wsp. 2015 [39]-[40] (opisano w oparciu o abstrakty konferencyjne).

Pytanie		Lode i wsp. 2015 [39]-[40]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	Pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym.
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozowana	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozowanej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
Nie		*	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___(podać najbardziej istotny czynnik):	Brak podawania IL-2
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
Brak informacji		*	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

15.11. OCENA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO W SKALI AMSTAR 2

Tabela 136. Ocena metodologii przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Greenwood i Foster 2018 [59]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	TAK NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Greenwood i Foster 2018 [59]
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

15.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 137. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza		
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.		
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 1	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych. Skala o rozpiętości od działań niepożądanych stopnia 0 do 4, gdzie 4 oznacza najpoważniejsze działania niepożądane. http://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf		
System INSS (Międzynarodowej Klasyfikacji Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma; ang. International Neuroblastoma Staging System)	Stopień zaawansowania wg. INSS	Charakterystyka	
	Stopień 1	Guz zlokalizowany, całkowicie usunięty, z obecnością resztkowego guza w badaniu mikroskopowym lub bez niego; reprezentatywne, nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie guza w badaniu mikroskopowym bez cech <i>neuroblastoma</i> (węzły chłonne przylegające do guza pierwotnego i wraz z nim usunięte mogą być zajęte)	
	Stopień 2A	Guz zlokalizowany, niekompletnie usunięty; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie mikroskopowo bez zmian	
	Stopień 2B	Guz zlokalizowany, całkowicie lub niecałkowicie usunięty, z mikroskopowo zajętymi węzłami chłonnymi nieprzylegającymi do ogniska pierwotnego. Powiększone węzły chłonne po przeciwnej stronie muszą być mikroskopowo ujemne	
	Stopień 3	Nieoperacyjny guz jednostronny przekraczający linię środkową z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych lub bez ich zajęcia albo zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej bądź guz w linii środkowej	
	Stopień 4	Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby i/lub innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako stadium 4S)	
	Stopień 4S	Zlokalizowany guz pierwotny (jak w definicji dla stadiów 1, 2A lub 2B) z rozsiewem do wątroby, skóry i/lub nieznacznym rozsiewem do szpiku kostnego, u dzieci <1. roku życia.	
	<i>Źródło: Analiza Problemu Decyzyjnego Qarziba.</i>		
Międzynarodowe kryteria odpowiedzi na leczenie dla nerwiaka zarodkowego współczulnego wg. INRC (ang. International Neuroblastoma Response Criteria);	Odpowiedź	Pierwotny guz	Miejsca przerzutowania
	Całkowita odpowiedź; CR	Brak guza.	Brak guza, prawidłowy poziom katecholamin.
	Bardzo dobra częściowa odpowiedź; VGPR	Zmniejszenie o 90-99%.	Brak guza, dopuszczalna resztkowa aktywność izotopu ⁹⁹ Tc w kościach.
	Częściowa odpowiedź; PR	Zmniejszenie o >50%.	Guzy we wszystkich ocenianych miejscach przerzutowania zmniejszone >50% Kości i szpik kostny: liczba zmian zmniejszona o >50%, nie więcej niż jedna zmiana w obrębie szpiku kostnego.
	Mieszana odpowiedź; MR	Brak nowych zmian; >50% redukcja każdej mierzalnej zmiany (pierwotnej lub w miejscu przerzutów) z <50% redukcją jakiegokolwiek innej zmiany; <25% wzrost jakiegokolwiek zmiany.	
	Brak odpowiedzi; NR	Brak nowych zmian; <50% redukcja ale równocześnie >25% wzrost jakiegokolwiek innej zmiany.	
	Progresja choroby; PD	Jakiegokolwiek nowa zmiana, wzrost jakiegokolwiek mierzalnej zmiany o >25%, zmiany w obrębie szpiku kostnego.	
	<i>Źródło: [8].</i>		

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 138. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeгляд 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 (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд 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.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*; ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 139. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [99].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu	Błąd systematyczny raportowania wyników

	zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 140. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

		Pytanie	Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów	Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu	
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
	Wybór grupy kontrolnej	Brak opisu	
		Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu	
		Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 141. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [105].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 142. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [106].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p>TAK, jeśli jest zawarta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p>Opcjonalnie (rekomendowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli:</p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p>TAK, jeśli:</p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p>TAK, jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; 	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Dla badań RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p>TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p>Dla badań RCT:</p> <p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</p>	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	<p>TAK NIE</p>
<p>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</p>	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	<p>TAK NIE</p>
<p>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową</p>	<p>Tak, jeśli:</p>	<p>TAK</p>

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 143. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 144. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 145. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDACTED]

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.		
Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.		
Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: czerwiec 2018)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 10.05.2019)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3. oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Brak jest technologii opcjonalnej dla zastosowania dinutuksymabu beta, porównanie przeprowadzono względem braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki (wraz z kwasem 13-cis-retinowym)) - rozdz. 6; rozdz. 15.6.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2; rozdz. 15.4.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 15.1.</p>

bibliograficznych?	
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1 i rozdz. 15.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 15.4 i rozdz. 15.7. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 15.4 i rozdz. 15.7. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 15.4 i rozdz. 15.7. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 15.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 15.4 i rozdz. 15.7. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 15.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 15.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4, i rozdz. 15.7.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 15.5; rozdz. 15.6.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8. Data ostatniego wyszukiwania: 10.05.2019.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Ze względu na brak technologii opcjonalnej dla dinutuksymabu beta, porównanie przeprowadzono względem braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki (wraz z kwasem 13-cis-retinowym)) - rozdz. 6; rozdz. 15.6.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 13.

15.15. Ankieta zgodności przeprowadzenia Analizy klinicznej z „Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji”, opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku

15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym
Autorzy analizy klinicznej:	[REDAKOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	22.05.2019

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4, rozdz. 2.6; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4, rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4; rozdz. 15.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 15.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględni następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 15.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i 15.1.2.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 4.2, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 7.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1; rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.12 i 15.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której</i>	Tak, rozdz. 10.

15.15. Ankieta zgodności przeprowadzenia Analizy klinicznej z „Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji”, opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku

<i>dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.8.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.9.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 9.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6.; rozdz. 7, rozdz. 15.5; rozdz. 15.6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja.
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2; rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 4.2; rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2; rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8; rozdz. 15.13.
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 15.5; rozdz. 15.6.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 15.5; rozdz. 5.2.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 15.5; rozdz. 15.6.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 15.5; rozdz. 15.6.

<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6 oraz streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6, rozdz. 15.5, rozdz. 15.6.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, względem historycznych grup kontrolnych, rozdz. 6, rozdz. 15.6.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 6, rozdz. 15.6.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6, rozdz. 15.6.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Tak, względem historycznych grup kontrolnych, rozdz. 6, rozdz. 15.6.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 15.6.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	

15.15. Ankieta zgodności przeprowadzenia Analizy klinicznej z „Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji”, opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5.1.2; rozdz. 5.2.2; rozdz. 8.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5.1.2; rozdz. 5.2.2; rozdz. 8.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5.1.2; rozdz. 5.2.2; rozdz. 8.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji analizowanej
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 6, rozdz. 15.6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 15.5, rozdz. 15.6.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 7; rozdz. 15.5.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6; Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5.1.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów</i>	Tak, rozdz. 11.

Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Nie dotyczy
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.