

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Besponsa[®] (inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wersja 1.0
Kraków 2018

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 października 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Metodyka	23
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	24
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	27
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	27
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	28
2.2 Ocena bezpieczeństwa	28
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	28
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	28
2.5 Analiza statystyczna.....	29
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	38
5 Inotuzumab ozogamycyny vs SOC – badania z randomizacją.....	40
5.1 Opis metodyki włączonych badań	40
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	46
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	46
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	49
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	53
5.4 Zgodność populacji badania <i>INO-VATE</i> z wnioskowanym programem lekowym.....	55
5.5 Skuteczność kliniczna.....	58
5.5.1 Odsetek chorych z remisją całkowitą (CR lub CRi).....	61
5.5.1.1 Analiza w podgrupach.....	64
5.5.2 Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD)	69
5.5.2.1 Analiza w podgrupach.....	71

5.5.3	Czas trwania remisji choroby (DOR)	73
5.5.4	Przeżycie całkowite (OS).....	75
5.5.4.1	Analiza w podgrupach.....	77
5.5.5	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	80
5.5.5.1	Analiza w podgrupach.....	81
5.5.6	Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii	84
5.5.7	Ocena jakości życia.....	85
5.5.7.1	Ocena EORTC QLQ-C30.....	86
5.5.7.2	Ocena EQ-5D	87
5.5.7.3	Ocena jakości życia w wybranych podgrupach	88
5.6	Bezpieczeństwo	89
5.6.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	89
5.6.2	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	90
5.6.3	Zgony.....	94
5.6.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane	94
5.6.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym	97
5.6.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	100
5.6.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 stopnia lub większym	103
5.6.8	Hospitalizacje	105
5.6.9	Ocena bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek	106
5.6.10	Ocena bezpieczeństwa w dalszym okresie obserwacji.....	117
5.6.10.1	Dane z publikacji Kantarjian 2017	117
5.6.10.2	Dane z publikacji McDonald 2018.....	119
5.6.10.3	Dane z <i>CSR INO-VATE 2018</i> oraz <i>Cassaday 2018</i>	121
5.6.10.3.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	122
5.6.10.3.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	123
5.6.10.3.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym	126
5.6.10.3.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	127
5.6.10.3.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 stopnia lub większym	129
6	Inotuzumab ozogamycyny – badania bez randomizacji	131

6.1.1	Opis metodyki włączonych badań	131
6.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	134
6.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	134
6.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	135
6.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	138
6.1.4	Skuteczność kliniczna	140
6.1.4.1	Odsetek chorych z remisją choroby.....	140
6.1.4.1	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	142
6.1.4.2	Remisja z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD).....	142
6.1.4.3	Przeżycie całkowite (OS)	143
6.1.4.4	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	144
6.1.4.5	Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii	145
6.1.4.6	Analiza w podgrupach w badaniu <i>DeAngelo 2017</i>	145
6.1.5	Bezpieczeństwo.....	146
7	Inotuzumab ozogamycyny vs blinatumomab – porównanie pośrednie	152
7.1.1	Porównanie badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	152
7.1.1.1	Metodyka badań.....	152
7.1.1.2	Charakterystyka włączonych populacji	154
7.1.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane	160
7.1.2	Zakres analiz.....	162
7.1.1	Wyniki porównania pośredniego.....	163
7.1.1.1	Skuteczność kliniczna.....	163
7.1.1.1.1	Przeżycie całkowite (OS)	163
7.1.1.1.1.1	Analiza odsetka pacjentów z remisją choroby w wybranych podgrupach.....	164
7.1.1.1.2	Odsetek pacjentów z remisją całkowitą.....	165
7.1.1.1.2.1	Analiza odsetka pacjentów z remisją choroby w wybranych podgrupach.....	167
7.1.1.1.3	Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD)	172
7.1.1.1.3.1	Analiza odsetka chorych z CR lub CRi bez MRD w podgrupach	173
7.1.1.1.4	Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii	174
7.1.1.2	Bezpieczeństwo	175
7.1.1.2.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	175

7.1.1.2.2	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	178
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	182
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	187
10	Badania w toku.....	189
11	Wyniki.....	191
12	Dyskusja.....	202
13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	207
14	Wnioski końcowe.....	209
15	Załączniki.....	210
15.1	Ocena komparatora (blinatumomab) – badanie <i>TOWER</i>	210
15.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	210
15.1.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	215
15.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	215
15.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	217
15.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	219
15.1.4	Skuteczność kliniczna.....	222
15.1.4.1	Odsetek chorych z remisją choroby (CR, CRh lub CRi).....	222
15.1.4.1.1	Odsetek chorych z remisją choroby w wybranych podgrupach.....	223
15.1.4.2	Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD).....	225
15.1.4.3	Czas trwania remisji choroby.....	225
15.1.4.4	Przeżycie całkowite (OS).....	225
15.1.4.4.1	Przeżycie całkowite w wybranych podgrupach.....	226
15.1.4.5	Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii.....	227
15.1.4.6	Jakość życia.....	227
15.1.5	Bezpieczeństwo.....	229
15.1.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych.....	229
15.1.5.2	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AEs).....	230
15.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	234
15.2.1	Kwestionariusz AMSTAR 2.....	234
15.2.2	Skala Jadad.....	241
15.2.3	Skala NICE.....	242

15.2.4	EORTC QLQ-C30	242
15.2.5	EQ-5D	243
15.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	244
15.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	247
15.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 249	
15.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	251
15.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	251
15.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	255
15.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	256
15.9.1	Badania z randomizacją	256
15.9.2	Badania bez randomizacji	264
	Wkład autorów w opracowanie raportu	271
	Spis Tabel	272
	Spis Wykresów	278
	Piśmiennictwo	280

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ANC	Liczba neutrofilów (z ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Całkowita remisja (z ang. <i>Complete Remission</i>) = Całkowita odpowiedź kliniczna (z ang. <i>Complete Responce</i>)
CRh	Całkowita remisja z częściowym przywróceniem czynności hematologicznych (z ang. <i>CR with partial hematologic recovery</i>)
CRI	Całkowita odpowiedź kliniczna z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (z ang. <i>bone marrow CR with incomplete recovery</i>)
CRp	Całkowita odpowiedź kliniczna z niepełnym przywróceniem liczby płytek krwi (z ang. <i>bone marrow CR with incomplete recovery of platelets</i>)
DOR	Czas trwania remisji choroby (z ang. <i>Duration Of Remission</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (z ang. <i>Haematopoetic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
InO	Inotuzumab ozogamycyny
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie

OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
RAP	Zmniejszona populacja ITT, służąca do oceny remisji choroby w badaniu <i>INO-VATE</i> (z ang. <i>Remission Analysis Population</i>)
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SOC	Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard Of Care</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VOD	Choroba zarostowa żył (z ang. <i>Veno-Occlusive Disease</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
BCR	<i>breakpoint cluster region protein</i> , białko docelowe inhibitorów kinazy tyrozynowej
ABL	abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1, białko docelowe inhibitorów kinazy tyrozynowej
PRISMA	Wytyczne dotyczące sposobu prezentacji wyników w przeglądach systematycznych, preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
IS	Istotnie statystycznie
CRS	zespół uwalniania cytokin, <i>cytokine release syndrome</i>
EKG	elektrokardiogram
GGN	górną granicę normy
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginowa
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca, <i>left ventricular ejection fraction</i>
IV	podanie dożylnie
NYHA	nowojorskie stowarzyszenie chorób serca, <i>new york heart association</i>

IQR	odstęp międzykwartyłowy, interquartile range
SCT	przeszczep komórek maciejzystych
VAS	wizualna skala analogowa, <i>visual analog scale</i>
GGT	glutamylotransferaza, <i>gamma-glutamyltransferase</i>
ALP	fosfataza alkaliczna, <i>alkaline phosphatase</i>

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamycyny (InO) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (R/R ALL, z ang. *relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, uszczegółowionymi w projekcie programu lekowego, w przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej II lub III generacji (TKI, z ang. *tyrosine kinase inhibitor*) BCR/ABL.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego,

które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny inotuzumabu ozogamycyny w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej produktu Besponsa włączano poprawnie przeprowadzone eksperymentalne badania kliniczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, w stanie sprawności 0-2 wg ECOG, uwzględniono chorych z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia – w tym drugim przypadku wymagano, by chorzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) II lub III generacji (w przypadku badań bez randomizacji dopuszczano spełnienie zapisów rejestracyjnych w przypadku chorych na ALL Ph+, czyli wcześniejsze zastosowanie co najmniej jednego TKI, jak również włączano takie badania uwzględniające populacje w szerszym zakresie sprawności);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – inotuzumab ozogamycyny (InO) w zalecanym schemacie dawkowania; wykluczano inotuzumab ozogamycyny w skojarzeniu z inną terapią, lub

podawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania;

- **Komparator** (C, z ang. *comparator*) – **standardowe protokoły chemioterapii (SOC)** lub **blinatumomab (Blin)**;
- **Punkty końcowe** (O, z ang. *outcome*):
 - przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
 - przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression free survival*)
 - remisja całkowita (CR, z ang. *complete remission*; z pełną odnową hematologiczną) lub remisja całkowita z niepełną odnową hematologiczną (CRi)
 - czas trwania remisji całkowitej (DOR, z ang. *duration of remission*)
 - remisja całkowita (CR/CRi) z liczbą błastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MDR-)
 - odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii
 - jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta
 - bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne).

W przypadku oceny InO włączano badania RCT, jak i badania bez randomizacji i grupy kontrolnej – nie włączano jedynie opisów pojedynczych przypadków.

Celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator z blinatumomabem przegląd systematyczny objął także próby z randomizacją dla tego leku w docelowej populacji chorych.

Założono, że dodatkowe publikacje (artykuły pełnotekstowe), materiały konferencyjne i inne

źródła niepublikowane będą włączane, jeżeli będą zawierały dodatkowe (nieuwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono trzy przeglądy systematyczne: *Al-Salama 2018*, *Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*. Pierwszy z nich był celowany na opis skuteczności i bezpieczeństwa InO w populacji dorosłych chorych na R/R ALL. W dwóch pozostałych przeglądach opisano szerzej różne terapie ukierunkowane molekularnie stosowane u pacjentów z ALL, w tym inotuzumab ozogamycyny. Opisane opracowania wskazują, że InO w porównaniu do SOC charakteryzuje się istotnie większą częstością uzyskiwania przez chorych remisji całkowitej oraz remisji całkowitej bez MRD, co przekłada się na możliwość przeprowadzenia HSCT u większego odsetka chorych. Dane dla najnowszej odcięcia danych

z próby *INO-VATE* dowodzą, że InO wydłuża także przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby. Podkreślono też, że inotuzumab ozogamycyny posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Odnalezione opracowania potwierdziły poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie.

Ostatecznie, w analizie uwzględniono 11 publikacji:

- 5 publikacji opisujących próbę RCT *INO-VATE*, w której porównano inotuzumab ozogamycyny ze standardowym leczeniem stosowanym w ALL: *Kantarjian 2016* (główna publikacja), *Kantarjian 2017* i *McDonald 2018* (szczegółowa ocena hepatologicznych zdarzeń niepożądanych), *Kantarjian 2018* (ocena punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów, w tym jakości życia), oraz *Jabbour 2018* (wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek);
- 4 publikacje przedstawiające wyniki badań bez randomizacji: badania *Kantarjian 2013* opisanego w publikacjach *Kantarjian 2012*, *Kantarjian 2013* oraz *Jabbour 2015*, oraz badania *DeAngelo 2017*;
- 2 publikacje opisujące badanie RCT *TOWER*, przedstawiające ocenę skuteczności blinatumomabu, komparatora dla ocenianego inotuzumabu ozogamycyny, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – standardową chemioterapię: *Kantarjian 2017a* (główna publikacja) oraz *Topp 2018* (ocena jakości życia).

Ponadto, zidentyfikowano 10 doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla odnalezionych badań: *Advani 2016*, *Advani 2018*, *Cassaday 2018*, *Jabbour 2018a*, *Stock 2018*, *Advani 2017*, *Jabbour 2017*, *Kantarjian 2017b*, *Su 2017* oraz *Kantarjian 2017c*. Dodatkowo, niektóre wyniki (głównie analizy bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji) zaczerpnięto z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Zleceniodawcę (*CSR INO-VATE 2018*).

Inotuzumab ozogamycyny versus standardowa chemioterapia – badanie RCT *INO-VATE*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie RCT porównujące inotuzumab ozogamycyny (InO) ze standardową chemioterapią (SOC) – badanie *INO-VATE*. Była to wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy bez zaślepienia, prowadzona w populacji chorych z nawrotową lub oporną ALL, planowanych do pierwszej lub drugiej linii terapii ratunkowej; w badaniu dopuszczono udział chorych z chromosomem Philadelphia (15%) pod warunkiem niepowodzenia ≥ 1 inhibitora kinazy tyrozynowej co najmniej 2 generacji. Populacja ITT, w której oceniano większość punktów końcowych obejmowała 326 chorych (164 vs 162, InO vs SOC), natomiast główną analizę odpowiedzi na leczenie (remisji całkowitych) wykonano w populacji pierwszych 218 chorych biorących udział w badaniu (109 vs 109) (RAP). Ocenę bezpieczeństwa wykonano dla 259 chorych (139 vs 120 – chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku).

Skuteczność kliniczna

Remisja całkowita. Zarówno w populacji RAP, jak również w populacji ITT, chorzy otrzymujący InO znacząco częściej uzyskiwali remisję choroby, zarówno całkowitą (CR) z pełną odnową czynności układu krwiotwórczego, jak i remisję całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej szpiku (CRi), **InO vs SOC:**

- Populacja RAP (109 vs 109):
 - **CR lub CRi:** 80,7% vs 29,4%, różnica odsetków: 51,4 (95% CI: 38,4; 64,3) p.p., $p < 0,001$; **RB = 2,75 (95% CI: 2,03; 3,73), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3);**
 - **CR:** 35,8% vs 17,4%, różnica odsetków: 18,3 (95% CI: 5,2; 31,5) p.p., $p = 0,002$; **RB = 2,05 (95% CI: 1,27; 3,32), $p = 0,0033$, NNT = 6 (95% CI: 4; 15);**
 - **CRi:** 45,0% vs 11,9%, różnica odsetków: 33,0 (95% CI: 20,3; 45,8) p.p., $p < 0,001$; **RB = 3,77 (95% CI: 2,17; 6,54), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 5).**
- Populacja ITT (164 vs 162):
 - **CR lub CRi:** 73,2% vs 30,9%, **RB = 2,37 (95% CI: 1,85; 3,04), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 2; 4).**

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD) była istotnie częstsza w grupie stosującej InO w porównaniu do SOC, wyniki przedstawiono w zależności od rodzaju remisji:

- **CR lub CRi** (N = 88 vs N = 32): 78,4% vs 28,1%, różnica odsetków: 50,3 (95% CI: 29,9; 70,6) p.p., $p < 0,001$;

RB = 2,79 (95% CI: 1,59; 4,90), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 4);

- **CR** (N = 39 vs N = 19): 89,7% vs 31,6%, różnica odsetków: 58,2 (95% CI: 31,9; 84,4) p.p., $p < 0,001$; **RB = 2,84 (95% CI: 1,45; 5,56), $p = 0,0023$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3);**
- **CRi** (N = 49 vs N = 13): 69,4% vs 23,1%, różnica odsetków: 46,3 (95% CI: 16,2; 76,4) p.p., $p = 0,004$; **RB = 3,01 (95% CI: 1,10; 8,25), $p < 0,0326$, NNT = 3 (95% CI: 2; 5).**

Znamienne różnice potwierdzono w analizie podgrup (zarówno w RAP, jak i ITT, gdy dostępne wyniki) uwzględniając wiek, czas trwania pierwszej remisji, linię terapii ratunkowej, odsetek blastów w szpiku, ekspresję CD22, wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych oraz obecność chromosomu Philadelphia (w przypadku Ph+ wyniki istotne dla CR z MRD-, natomiast graniczne ogółem dla CR, przy czym w tej ocenie niewielka liczebność podgrupy: 14 vs 18).

Czas trwania remisji choroby (DOR). Wśród chorych którzy uzyskali CR lub CRi (N = 85 vs N = 31), mediana czasu trwania remisji choroby wyniosła 4,6 (95% CI: 3,9; 5,4) miesiąca w grupie InO oraz 3,1 (95% CI: 1,4; 4,9) miesiąca w grupie SOC; prawdopodobieństwo nawrotu choroby w danym czasie było znacząco niższe u chorych poddanych terapii InO: **HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,96), $p = 0,03$.**

Przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu przeżycia całkowitego (odcięcie danych 8 marca 2016 roku) była wyższa wśród chorych otrzymujących InO w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią: 7,7 (95% CI: 6,0; 9,2) vs 6,7 (95% CI: 4,9; 8,3) miesięcy, jednak obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: **HR = 0,77 (97,5% CI: 0,58; 1,03),**

$p = 0,04$. Dwuletnie przeżycie wyniosło 23% (95% CI: 16%; 30%) w grupie InO oraz 10% (95% CI: 5%; 16%) w grupie SOC. Stwierdzono także, że obserwowane dane odnośnie przeżycia nie zachowywały wymaganego założenia o proporcjonalności hazardów, więc wykonano dodatkową analizę *post-hoc*, w której wykorzystano metodę ograniczenia średniego czasu przeżycia (ang. *restricted mean survival time analysis*) do określonej wartości (37,7 miesiący). W analizie tej średni czas przeżycia całkowitego był istotnie wyższy u chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię: 13,9 (SE: 1,10) miesiący vs 9,9 (SE: 0,85) miesiący, $p = 0,005$. Dane z doniesienia *Kantarjian 2017c* (dla daty odcięcia danych 5 stycznia 2017 r.) pokazują, że mediana przeżycia całkowitego w grupie InO wyniosła 7,7 (95% CI: 6,0; 9,2) miesiąca, a w grupie SOC 6,2 (95% CI: 4,7; 8,3) miesiąca. Prawdopodobieństwo zgonu okazało się istotnie, o 25% niższe podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny, **HR = 0,751 (97,5% CI: 0,568; 0,993), $p = 0,0105$** . Jednoroczne przeżycie wyniosło 33,6% (95% CI: 26,4%; 40,9%) w grupie InO oraz 32,0% (95% CI: 24,7%; 39,6%) w grupie SOC, natomiast 2-letnie przeżycie odpowiednio w tych grupach wyniosło 22,8% (95% CI: 16,7%; 29,6%) oraz 10,0% (95% CI: 5,7%; 15,5%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa u chorych leczonych InO, niż u chorych otrzymujących standardowe leczenie – 5,0 (95% CI: 3,7; 5,6) vs 1,8 (95% CI: 1,5; 2,2) miesiący (odcięcie danych 8 marca 2016 roku). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby było ponad dwukrotnie mniejsze w przypadku zastosowania InO względem SOC: **HR = 0,45 (97,5% CI: 0,34; 0,61)** i wynik ten był znamien-

ny statystycznie ($p < 0,0001$). Dane z najnowszej daty odcięcia danych (5 stycznia 2017 r., doniesienie konferencyjne *Kantarjian 2017c*) potwierdziły to wnioskowanie – HR wyliczony przez badaczy na ich podstawie wyniósł 0,450 (97,5% CI: 0,366; 0,602), $p < 0,0001$. Znamienne różnice potwierdzono w analizie podgrup uwzględniając wiek, linię terapii ratunkowej oraz odsetek blastów w szpiku.

Odsetek chorych z HSCT. Przeszczep komórek macierzystych był możliwy u istotnie większego odsetka chorych otrzymujących InO, niż u chorych otrzymujących SOC: 41,3% vs 11,0%, **RB = 3,75 (95% CI: 2,10; 6,69), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**. Większość pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu komórek macierzystych po terapii stanowili chorzy uzyskujących CR lub CRi (41/45 [91%] chorych w grupie InO oraz 10/12 [83%] w grupie SOC). Według danych z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 5 stycznia 2017 r., doniesienie konferencyjne *Kantarjian 2017c*), odsetek chorych otrzymujących HSCT wyniósł 48,2% w grupie InO oraz 21,6% w grupie SOC, **RB = 2,23 (95% CI: 1,60; 3,11), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 7)**.

Ocena jakości życia. Ogółem, jakość życia u chorych otrzymujących InO była liczbowo lepsza w większości ocenianych domen kwestionariusza QLQ-C30 (z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego oraz oceny zapań) w porównaniu do SOC. Istotnie statystycznie wyniki w ocenie funkcjonowania stwierdzono dla domeny oceniającej **funkcjonowanie fizyczne**: MD = 6,9 (95% CI: 1,4; 12,3), $p < 0,05$, domeny oceniającej **zdolność do wypełniania określonej roli społecznej**: MD = 11,4 (3,2; 19,5), $p < 0,05$ oraz domeny oceniającej **funkcjonowanie socjalne**: MD = 8,4 (95% CI: 0,7; 16,1), $p < 0,05$ – wszystkie te wyniki wskazywa-

ty na poprawę jakości życia po zastosowaniu InO. Z kolei, w ocenie objawów istotne wyniki, również wskazujące na korzyść InO, stwierdzono w ocenie występowania **utrąty apetytu**: MD = -8,7 (95% CI: -16,0; -1,4); $p < 0,05$. We wszystkich domenach, w których odnotowano znamienne statystycznie różnice, stwierdzono również istotność kliniczną wyniku (różnica wynosząca 5 lub więcej). W żadnej z domen kwestionariusza nie odnotowano istotnie gorszego wyniku dla grupy InO.

Wynik oceny jakości życia według skali EQ-5D wskazywał na liczbowo wyższy efekt terapeutyczny InO, jednak różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie. W żadnej z domen kwestionariusza nie odnotowano istotnie gorszego wyniku dla grupy InO.

Bezpieczeństwo

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona wśród chorych otrzymujących InO oraz wśród chorych leczonych standardową terapią: 97,8% vs 99,2%; odsetki te były również zbliżone, gdy brano pod uwagę jedynie zdarzenia związane z leczeniem: 85,6% vs 90,8%. Nie wykazano istotności statystycznej różnic między analizowanymi grupami, odpowiednio RR = 0,99 (95% CI: 0,96; 1,02), $p = 0,3738$ oraz RR = 0,94 (95% CI: 0,86; 1,03), $p = 0,1910$. Podobnie nie stwierdzono różnic między grupami analizując AEs w 3 stopniu nasilenia lub wyższym: 90,6% vs 95,0%, RR = 0,95 (95% CI: 0,89; 1,02), $p = 0,1723$ dla AEs bez względu na związek z leczeniem, oraz 69,1% vs 77,5%, RR = 0,89 (95% CI: 0,77; 1,03), $p = 0,1250$ dla AEs związanych z leczeniem.

Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ogółem między analizowanymi grupami. Jedyne SAEs występującym istotnie częściej w grupie InO była choroba zatorowa żył wątrobowych: RR = 12,95 (95% CI: 1,74; 96,59), $p = 0,0125$, NNH = 17 (95% CI: 7; 22). Również ryzyko zgonu było zbliżone w obu grupach.

Wśród poszczególnych AEs najczęściej obserwowano (InO vs SOC): trombocytopenię (44,6% vs 60,8%), neutropenię (48,2% vs 44,2%) oraz niedokrwistość (30,2% vs 53,3%); leukopenia (27,3% vs 39,2%) i limfopenia (17,3% vs 28,3%) występowały z nieco mniejszą częstością w obu grupach. Poza neutropenią, w przypadku której nie wykazano różnic w ryzyku jej wystąpienia między analizowanymi grupami ($p = 0,5177$), ryzyko pojawienia się wymienionych zdarzeń niepożądanych było istotnie mniejsze u chorych leczonych InO. Gorączka neutropeniczna również występowała istotnie rzadziej u chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych leczonych standardowo: 26,6% vs 51,7%. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowanych najczęściej, istotne różnice między grupami odnotowano dla ryzyka wystąpienia nudności, gorączki oraz biegunki i w każdym przypadku ryzyko to było istotnie mniejsze wśród chorych otrzymujących InO.

W przypadku czterech zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie wyższe ryzyko ich wystąpienia u chorych poddanych leczeniu InO, w porównaniu do SOC: wzrostu aktywności AST oraz GGT, odpowiednio RR = 2,01 (95% CI: 1,07; 3,78), $p = 0,0295$, NNH = 10 (95% CI: 6; 64) oraz RR = 2,30 (95% CI: 1,11; 4,76), $p = 0,0244$, NNH = 11 (95% CI: 6; 53), rozwoju choroby zarostowej żył wątrobowych, RR = 12,95 (95% CI: 1,74; 96; 59), $p = 0,0125$,

NNH = 11 (95% CI: 7; 22) oraz wzrostu aktywności lipazy: RR = 25,06 (95% CI: 1,51; 415,76), p = 0,0246, NNH = 10 (95% CI: 7; 21).

Rozpatrując zdarzenia niepożądane w 3 stopniu nasilenia lub większym, w większości przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Istotne różnice, wskazujące na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w przypadku zastosowania InO, odnotowano dla trombocytopenii (InO vs SOC, 36,7% vs 59,2%, p = 0,0004), niedokrwistości (18,7% vs 40,0%, p = 0,0003), gorączki neutropenicznej (23,7% vs 49,2%, p < 0,0001), leukopenii (25,2% vs 39,2%, p = 0,0171) oraz limfopenii (15,8% vs 28,3%, p = 0,0168). Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD) była jedynym zdarzeniem o nasileniu 3 lub więcej występującym istotnie częściej w grupie InO: RR = 11,22 (95% CI: 1,49; 84,54), p = 0,0189, NNH = 12 (95% CI: 8; 30). Wyniki w podgrupach, oraz w dalszym okresie obserwacji potwierdzały wyniki uzyskane w głównej analizie.

Inotuzumab ozogamycyny – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

Odnaleziono dwa prospektywne badania bez randomizacji oraz grupy kontrolnej: *Kantarjian 2013* (opisane w publikacjach *Kantarjian 2012*, *Kantarjian 2013* i *Jabbour 2015*) oraz *DeAngelo 2017*. Badanie *DeAngelo 2017* (N = 72) było wieloośrodkową próbą 1/2 fazy – w pierwszej części określano dawkowanie inotuzumabu ozogamycyny, natomiast w drugiej części (N = 35) oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczną wybranego schematu dawkowania w dłuższym okresie obserwacji (do 2 lat). W przypadku *Kantarjian 2013* opisano chorych leczonych zalecanym schematem InO (N = 40). Oba badania oceniały dorosłych chorych z nawro-

tową lub oporną ALL z komórek prekursorowych limfocytów B, z $\geq 5\%$ limfoblastów w szpiku kostnym, oraz stopniem sprawności ECOG 0-3 (ECOG 0-1: 74-90%). Odsetek chorych Ph+ wyniósł 20% i 22% (odpowiednio *Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017*), natomiast pacjentów w 3 i dalszych liniach leczenia (uzupełniające dane dla *INO-VATE*) 37% i 39%.

Skuteczność kliniczna

Remisja choroby. W badaniu *Kantarjian 2013* remisja wystąpiła u 60% pacjentów, z czego CR z pełną odnową hematologiczną u 20% chorych, CR z niepełnym przywróceniem liczby płytek krwi u 33%, a CRi – 8%. W badaniu *DeAngelo 2017* CR lub CRi uzyskało 68% chorych, z czego w 2 fazie badania 24 (69%). Odsetek CR z pełną odnową hematologiczną wyniósł 32%, natomiast CRi – 36% chorych. Mediana czasu do uzyskania CR lub CRi wyniosła ogółem 27 (zakres: 15-91) dni, a w trakcie 2 fazy badania – 25,5 (zakres: 15-91) dni.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Ten punkt rozpatrywano w badaniu *DeAngelo 2017*. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem wyniosła 4,6 miesiące (95% CI: 3,8; 6,6), oraz 3,8 (95% CI: 2,2; 5,8) miesiące w 2 fazie badania.

Pełna remisja z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD). Ogółem w badaniu *DeAngelo 2017* u większości chorych z remisją liczba blastów była poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (41/49 [84%]; oraz 18/24 [75%] w 2 fazie badania). Wśród chorych z CR odsetek ten wyniósł 83% (70% druga faza), natomiast wśród chorych z CRi był zbliżony – 85% (79% druga faza). Ogółem, mediana czasu do wystąpienia MRD(-) wyniosła 29 (zakres: 21-141) dni, a wśród chorych uczestni-

czących w drugiej fazie badania – 25,5 (zakres: 21-80) dni.

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu *Kantarjian 2013* mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,5 miesiąca. W badaniu *DeAngelo 2017* mediana ta wyniosła 6,4 (95% CI: 4,5; 7,9) miesięcy w fazie drugiej, oraz ogółem 7,4 (95% CI: 5,7; 9,2) miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia rocznego wyniosło 30% (95% CI: 20; 40) ogółem, oraz 18% (95% CI: 10; 30) wśród chorych uwzględnionych w drugiej fazie badania.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ten punkt końcowy rozpatrywano w badaniu *DeAngelo 2017*. Mediana przeżycia bez progresji wyniosła ogółem 3,9 (95% CI: 2,9; 5,4) miesięcy, a wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania – 3,7 (95% CI: 2,6; 4,7) miesięcy. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez progresji ogółem wyniosło 20% (95% CI: 10; 30), natomiast w grupie uczestniczącej w 2 fazie badania – 8% (95% CI: 0; 20).

Odsetek chorych z HSCT po leczeniu. Ten punkt końcowy rozpatrywano w badaniu *DeAngelo 2017*. HSCT ogółem wykonano u 24 (33%) chorych, z czego 8/35 (23%) w drugiej fazie badania. Mediana czasu do HSCT wyniosła ogółem 45,5 dni (zakres: 20-148) oraz 40 dni (zakres: 27-1148) wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania.

Bezpieczeństwo

W próbie *Kantarjian 2013* do najczęstszych AEs należały: w 1. lub 2. stopniu nasilenia zwiększenie aktywności aminotransferaz (22,0%), niedociśnienie związane z leczeniem (14,6%) i nudności (12,2%), natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia gorączka związana z leczeniem (14,6%) i zwiększenie aktywności aminotrans-

feraz (4,9%). Jak podali autorzy badania zdarzenia niepożądane związane z stężeniem bilirubiny lub aktywnością enzymów wątrobowych występowały w ciągu 1-2 tygodni.

W badaniu *DeAngelo 2017* podano bardziej szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie było częste – ogółem, stwierdzono je u 17% chorych uczestniczących w badaniu, w tym również u 17% chorych biorących udział w 2 fazie badania. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami, bez względu na stopień nasilenia, były: trombocytopenia (46% ogółem, 54% w drugiej fazie), nudności (35% oraz 34%), neutropenia (31% w obu przypadkach), gorączka neutropeniczna (31% oraz 37%) oraz wymioty (28% oraz 31%). Wśród zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub wyższym również najczęściej obserwowanym była trombocytopenia (42% ogółem, 51% w drugiej fazie), a w dalszej kolejności neutropenia (29% w obu przypadkach), gorączka neutropeniczna (26% oraz 29%), niedokrwistość (24% oraz 31%) oraz spadek liczby białych krwinek (10% oraz 20%). Pozostałe zdarzenia o wysokim stopniu nasilenia występowały rzadko (w całej badanej populacji nie przekraczały 5%).

Rozpatrując AEs związane z leczeniem (TRAEs), najczęściej obserwowanymi była trombocytopenia (36% w populacji ogólnej i 34% w 2 fazie badania), a w dalszej kolejności neutropenia (28% oraz 26%), wzrost aktywności AST (26% oraz 23%) oraz nudności (21% oraz 23%) i wymioty (po 17%). Wśród TRAEs w stopniu nasilenia przynajmniej 3, najczęściej stwierdzano trombocytopenię (33% oraz 34%) i neutropenię (25% oraz 20%), natomiast w dalszej kolejności stwierdzano gorączkę neutropeniczną (13% i 20%) oraz niedokrwistość (po 11%).

Porównanie pośrednie inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem

Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio inotuzumab ozogamycyny (InO) z blinatumomabem (Blin), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Bucher'a poprzez wspólny komparator. Odnaleziono dwie próby (*INO-VATE* i *TOWER*), w których InO lub Blin porównywano z grupą kontrolną w postaci standardowej chemioterapii (SOC).

Ogólnie metodyka badań obu prób włączonych do porównania była zbliżona – były to wieloośrodkowe badania prowadzone bez zaślepienia i uwzględniające ponad 300 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfatyczną (ALL), wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, u których w analizie morfologii szpiku występowało $\geq 5\%$ komórek blastycznych, a ocena ECOG wskazywała na dobry stan sprawności. Próby różniły się odsetkiem pacjentów bez chromosomu Philadelphia – zgodnie z rejestracją blinatumomabu i kryteriami włączenia w badaniu *TOWER* wszyscy pacjenci byli Ph-, natomiast w próbie *INO-VATE* stanowili oni tylko 85%. W dodatku w badaniu *INO-VATE* uwzględniono jedynie chorych, którzy byli zaplanowani do 1 lub 2 linii leczenia ratunkowego, a w badaniu *TOWER* uczestniczyli także pacjenci będący w 3 lub dalszych liniach (blisko 25%). Dwa razy więcej pacjentów w badaniu *TOWER* niż w próbie *INO-VATE* otrzymało wcześniejsze HSCT, odpowiednio 35% vs 17%.

W obliczeniach posłużono się metodą Bucher'a. Ponieważ populacje analizowanych badań różniły się między sobą zaplanowaną linią leczenia ratunkowego, obecnością chromosomu Philadelphia, jak i odsetkiem chorych,

u których wykonano HSCT, przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach, celem zwiększenia wiarygodności otrzymywanych wyników.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Ryzyko wystąpienia zgonu nie różniło się znamienne między analizowanymi interwencjami, HR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,51), NS. Podobnie było w podgrupach wyróżnionych z uwagi na linię leczenia ratunkowego (1 lub 2), odpowiednio HR = 1,15 (95% CI: 0,68; 1,95), NS i 1,59 (0,87; 2,93), NS.

Remisja całkowita. Nie stwierdzono istotnych różnic między InO a Blin:

- w częstości uzyskiwania remisji całkowitej: RB = 0,96 (95% CI: 0,50; 1,82), NS, a także remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją czynności układu krwiotwórczego (CR+CRi): RB = 1,54 (95% CI: 0,99; 2,41), NS (w obrębie populacji RAP w badaniu *INO-VATE*);
- w częstości uzyskiwania remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją czynności układu krwiotwórczego (w obrębie populacji ITT w badaniu *INO-VATE* dla daty odcięcia danych 8 marca 2016 r.): RB = 1,33 (95% CI: 0,88; 2,00), NS.

Dodatkowa analiza z uwzględnieniem podgrup z poszczególnymi wyjściowymi charakterystykami klinicznymi, którymi różniły się analizowane badania, wykazała, że InO w porównaniu do Blin charakteryzował się istotnie większym odsetkiem uzyskiwania remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem

czynności układu krwiotwórczego wśród chorych:

- w obrębie populacji ITT z badania *INO-VATE*:
 - z karyotypem Ph-: **RB = 1,57 (95% CI: 1,01; 2,45), NNT = 4 (95% CI: 3; 8), IS;**
 - w 1 linii leczenia ratunkowego: **RB = 1,73 (95% CI: 1,07; 2,80), NNT = 4 (95% CI: 2; 10), IS;**
- a w obrębie populacji RAP z badania *INO-VATE*:
 - w 1 linii leczenia ratunkowego: **RB = 2,05 (95% CI: 1,21; 3,46), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), IS;**
 - w 1 lub 2 linii leczenia ratunkowego: **RB = 1,63 (95% CI: 1,03; 2,57), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), IS;**
 - z $\geq 50\%$ komórek blastycznych w szpiku: **RB = 1,94 (95% CI: 1,06; 3,52), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), IS;**
 - oraz bez wcześniejszego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych: **RB = 1,90 (95% CI: 1,17; 3,07), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), IS.**

Remisja całkowita lub remisja całkowita z niepełną regeneracją czynności hematologicznych z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (CR/CRi bez MRD). Nie stwierdzono istotnych różnic w prawdopodobieństwie występowania u pacjentów CR/CRi bez MRD między inotuzumabem ozogamycyny a blinatumomabem, **RB = 1,79 (95% CI: 0,91; 3,50), NS.** Podobnie dane dała również analiza wrażliwości z uwzględnieniem podgrupy chorych Ph- z próby *INO-VATE*: **RB = 1,22 (95% CI: 0,70; 2,13), NS.**

Odsetek chorych z HSCT. Uzyskane wyniki wskazują na znamienne zwiększenie prawdo-

podobieństwa otrzymania przeszczepienia komórek macierzystych po zakończeniu terapii InO w porównaniu do leczenia Blin, **RB = 2,22 (95% CI: 1,35; 3,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 8), IS.**

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych różnic między inotuzumabem ozogamycyny i blinatumomabem pod względem częstości występowania AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do zgonu (dla obu dat odcięcia danych), jak i AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (w populacji oceny bezpieczeństwa *INO-VATE* z głównej publikacji) oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia (dla najnowszej daty odcięcia danych).

W przypadku większości najczęstszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w obu uwzględnionych badaniach, w tym trombocytopenii, nudności czy bólu głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w ich częstości występowania między InO a Blin. Odnotowano natomiast, że ryzyko wystąpienia gorączki było znamienne, o ponad połowę mniejsze podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny niż podczas leczenia blinatumomabem, **RR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,72), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), IS.** Z kolei częstość występowania neutropenii była istotnie większa podczas leczenia InO, **RR = 1,66 (95% CI: 1,05; 2,63), NNH = 7 (95% CI: 4; 84), IS.**

Wnioski końcowe

Inotuzumab ozogamycyny jest innowacyjnym lekiem ukierunkowanym molekularnie będącym koniugatem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD22 oraz

silnie cytotoksycznej kalicheamycyny, która po internalizacji kompleksu do docelowych komórek z ekspresją CD22 wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. Ta terapia celowana w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22 (bez względu na obecność chromosomu Philadelphia) wykazuje w porównaniu do standardowej chemioterapii znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa remisji całkowitej z pełną odnową hematologiczną, jak i z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej, wydłużając również przeżycie bez progresji choroby. Co istotne, inotuzumab ozogamycyny kilkakrotnie zwiększa prawdopodobieństwo przeszczepienia komórek krwiotwórczych, będącego jedyną opcją terapeutyczną mogącą zapewnić pełne wyleczenie chorych. Lek nie pogarsza przy tym jakości życia chorych w porównaniu ze standardową terapią, a obserwowany profil bezpieczeństwa jest akceptowalny i w większości przypadków zgodny z profilem bezpieczeństwa standardowego postępowania.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamycyny stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (R/R ALL, z ang. *relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi, uszczegółowionymi w projekcie programu lekowego, w przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej II lub III generacji (TKI, z ang. *tyrosine kinase inhibitor*) *BCR/ABL*.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące

osoby (P.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Dodatkowo, przejrano abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie od 2016 roku do 8 października 2018):

- ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) do 2018 roku;
- AACR (*American Association for Cancer Research*) do 2018 roku;
- ASH (*American Society of Hematology*) z 2016 i 2017 roku;
- ASTRO (*American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*) do 2017 roku;
- ECCO (*European Cancer Organization*) do 2017 roku.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skutecz-

ności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	inotuzumab ozogamicin[all]
2	acute lymphoblastic leukemia[all]
3	acute lymphocytic leukemia[all]
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	blinatumomab[all]
7	(#6 AND #4)
8	(#5 OR #7)

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

Nr	Kwerendy
1	'inotuzumab ozogamicin'/exp AND [embase]/lim
2	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim
3	'acute lymphoblastic leukemia' AND [embase]/lim
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	'blinatumomab'/exp AND [embase]/lim
7	#4 AND #6
8	#5 OR #7

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

Nr	Kwerendy
1	inotuzumab ozogamicin
2	acute lymphoblastic leukemia
3	acute lymphocytic leukemia
4	#2 or #3
5	#1 and #4
6	blinatumomab in Trials

Nr	Kwerendy
7	#6 AND #4 in Trials
8	#5 OR #7

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 października 2018 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Besponsa 2018*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, w stanie sprawności 0-2 wg WHO Uwzględniono chorych z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia – w tym drugim przypadku wymagano, by chorzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej II lub III generacji	Populacje inne niż dorośli chorzy z ALL Pacjenci z chromosomem Philadelphia nie otrzymujący wcześniejszego leczenia TKI (w przypadku badań bez randomizacji dopuszczano spełnienie zapisów rejestracyjnych w przypadku chorych na ALL Ph+, czyli wcześniejsze zastosowanie co najmniej jednego TKI) W przypadku badań bez randomizacji dopuszczano próby uwzględniające populacje w szerszym zakresie sprawności wg WHO
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Inotuzumab ozogamycyny w zalecanej schemacie dawkowania	Inotuzumab ozogamycyny w skojarzeniu z inną terapią, lub podawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Standardowe protokoły chemioterapii Blinatumomab	Inne schematy leczenia nie wskazane jako komparator
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) • przeżycie bez progresji (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>) • remisja całkowita (CR, z ang. <i>complete remission</i>; z pełną odnową hematologiczną) lub remisja całkowita z niepełną odnową hematologiczną (CRi) • czas trwania remisji całkowitej (DOR, z ang. <i>duration of remission</i>) • remisja całkowita (CR/CRi) z liczbą blastów poniżej minimalnej choroby resztkowej (MDR-) • odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii • jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta • bezpieczeństwo (zgon, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące 	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla połączonych populacji badań już uwzględnianych w analizie • farmakokinetyka

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	AEs, ciężkie AEs, zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne)	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	Badania kliniczne z randomizacją (RCT) Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej	Opisy pojedynczych przypadków

Celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator z blinatumo-
mabem przegląd systematyczny objął także próby z randomizacją dla tego leku w docelowej populacji
chorych.

Założono, że dodatkowe publikacje (artykuły pełnotekstowe), materiały konferencyjne i inne źródła
niepublikowane będą włączane, jeżeli będą zawierały dodatkowe (nie uwzględnione w publikacjach)
wyniki badań opublikowanych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku
polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati*
2009, Moher 2009).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. rapor-
tów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji me-
dycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamycyny, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketin- gowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycz-

nych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią me-

Wzrost Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano ogółem 556 opracowań wtórnych, które następnie analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń w poszukiwaniu przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inotuzumabu ozogamycyny (InO, produkt Besponsa). Do dalszej analizy zakwalifikowano 28 opracowania, wśród których zidentyfikowano i opisano 3 przeglądy systematyczne: *Al-Salama 2018*, *Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*.

Pierwszy z nich był celowany na opis skuteczności i bezpieczeństwa InO w populacji dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (R/R ALL, z ang. *relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia*). W dwóch pozostałych przeglądach (*Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*) opisano różne terapie celowane stosowane u pacjentów z ALL, w tym inotuzumab ozogamycyny (jeśli w przeglądach uwzględniających różne terapie opisano porównanie Blin z InO w niniejszym opisie prezentowano także wyniki dla blinatumomabu – w przeciwnym razie przedstawiono jedynie informacje na temat badań uwzględnionych dla Blin w celu zweryfikowania zastosowanej w raporcie strategii wyszukiwania).

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić (podano najbardziej szczegółowe i najnowsze dane odnośnie próby RCT *INO-VATE* uwzględnione w opracowaniach), że InO w odniesieniu do standardowego leczenia (SOC) charakteryzuje się:

- istotnie większym odsetkiem CR/CRi, odpowiednio 80,7% vs 29,4%, $p < 0,001$ (*Al-Salama 2018*, *Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*);
- znamienne dłuższym czasem trwania remisji choroby, odpowiednio 3,7 vs 0,0 miesiąca, HR = 0,47 (95% CI: 0,36; 0,60), $p < 0,0001$ (*Al-Salama 2018*);
- znamienne większym odsetkiem CR/CRi bez MRD, odpowiednio 78,4% vs 28,1%, $p < 0,001$ (*Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*);
- znamienym wydłużeniem przeżycia całkowitego, odpowiednio 7,7 vs 6,2 miesiąca, HR = 0,751 (97,5% CI: 0,568; 0,993), $p = 0,0105$ (*Al-Salama 2018*, dane dla najnowszej daty odcięcia danych: 4 stycznia 2017 r., punkt końcowy opisano także w *Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*);
- istotnie większą medianą przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiednio 5,0 vs 1,7 miesiąca, HR = 0,45 (97,5% CI: 0,34; 0,60), $p < 0,0001$ (*Al-Salama 2018*, dane dla najnowszej

daty odcięcia danych: 4 stycznia 2017 r., punkt końcowy opisano także w *Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*);

- znamienne większym odsetkiem chorych, u których wykonano HSCT, odpowiednio 41% vs 11%, $p < 0,001$ (*Al-Salama 2018* i *Horvat 2018*).

Dane z opracowań wskazują, że InO charakteryzuje się też akceptowalnym profilem bezpieczeństwa – do najczęstszych AEs należą zdarzenia hematologiczne. Ponadto wysoki odsetek remisji całkowitej oraz remisji całkowitej bez MRD potwierdziły badania bez randomizacji uwzględnione w przeglądach.

Włączono przeglądy potwierdzają trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. Nie odnaleziono w nich żadnych innych badań, które spełniłyby kryteria włączenia niniejszej analizy, a nie zostałyby w niej uwzględnione. Opisywane przeglądy systematyczne informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa InO opierały głównie na badaniach: *INO-VATE*, *DeAngelo 2017* i *Kantarjian 2013* (w niniejszym raporcie opisano wszystkie publikacje do tych badań, które uwzględniały przeglądy systematyczne, z wyjątkiem doniesienia *van Oostrum 2017*, które przedstawiało dane ekonomiczne). Dodatkowo w opracowaniu *Jabbour 2018b* dla InO opisano też próby *Jabbour 2018c* i *Jabbour 2017a*, które zostały wykluczone w niniejszym raporcie odpowiednio z uwagi na nieprawidłową interwencję i brak poszukiwanych punktów końcowych. Przeglądy potwierdziły również czułość strategii wyszukiwania odnośnie uwzględnionych w raporcie prób, w których oceniono blinatumomab.

Ocenę jakości włączonych opracowań przeprowadzono z użyciem narzędzia AMSTAR 2. W poniższej tabeli zamieszczono ocenę 5 kluczowych domen tej skali (a także końcową ocenę jakości – szczegółową analizę na podstawie wszystkich 16 pytań narzędzia AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu), mających zastosowanie w ocenie przeglądów systematycznych, w których nie wykonano metaanalizy, a mianowicie:

Tabela 5. Ocena jakości przeglądów systematycznych bez metaanalizy uwzględnionych w analizie na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.

Przegląd systematyczny	Uwzględnienie komponentów PICO (pyt. 1)	Pisemny protokół (pyt. 2)	Wyczerpująca strategia wyszukiwania (pyt 4)	Wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków (pyt. 5)	Dostarczenie listy publikacji wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia (pyt. 7)	Ocena końcowa wiarygodności wyników analizowanych przeglądów systematycznych
<i>Al-Salama 2018</i>	+	-	+	-	-	krytycznie niska
<i>Horvat 2018</i>	+	-	+	-	-	krytycznie niska
<i>Jabbour 2018</i>	-	-	-	-	-	krytycznie niska

Jakość metodologiczna wszystkich przeglądów systematycznych opisano jako krytycznie niską. We wszystkich nie podano informacji o pisemnym protokole sporządzonym przed wykonaniem przeglądu, o wykonaniu selekcji badań przez minimum dwóch analityków oraz o liście publikacji wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami ich nieuwzględnienia. Dodatkowo w publikacji *Jabbour 2018* nie odnaleziono informacji pozwalających stwierdzić, że w opracowaniu sprecyzowano komponenty PICO, jak i że zastosowana strategia wyszukiwania była wyczerpująca.

W kolejnej tabeli przedstawiono szczegółowy opis przeglądów systematycznych włączonych do analizy.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.

Nazwa badania; cel, konflikt interesów i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Al-Salama 2018</p> <p>Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz skuteczności i bezpieczeństwa InO w populacji chorych z R/R ALL.</p> <p>Autor zgłosił konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak źródeł zewnętrznych.</p>	<p>• Przegląd systematyczny:</p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, PubMed (od 1946).</p> <p>Dodatkowo: rejestry/bazy danych badań klinicznych oraz strony internetowe dotyczące prób klinicznych.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: 9 lipca 2018 r.</p> <p>Kryteria językowe: j. angielski.</p> <p>• Oceniana interwencja: InO.</p> <p>• Oceniana populacja: R/R ALL.</p> <p>• Rodzaj badań: RCT (wykluczano próby z małą liczbą chorych, badania przedkliniczne, opisy przypadków, próby nie-RCT, badania I i II fazy oraz opracowania wtórne).</p> <p>• Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska.</p>	<p>Badania włączone dla:</p> <p>• InO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ badania RCT: <i>INO-VATE</i> (publikacje: <i>Kantarjian 2016</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Advani 2017</i>, <i>Advani 2016</i>, <i>Jabbour 2017</i>, <i>Kantarjian 2017b</i>, <i>Su 2017</i>, <i>van Oostrum 2017</i> i <i>Kantarjian 2017</i>) ○ wspomniano także badanie nie-RCT (I/II fazy): <i>DeAngelo 2017</i> <p>W przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby w nim opisane.</p>	<p>InO (<i>DeAngelo 2017</i>, N=35)</p> <p>• Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CR/CRi: 69% <p>InO vs SOC (<i>INO-VATE</i>, odpowiednio N=109 lub 164 vs N=109 lub 162)</p> <p>• Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CR/CRi (% chorych): 80,7% vs 29,4%, p<0,001 (wyniki potwierdziła analiza w podgrupach ze względu na czynniki stratyfikacji czy charakterystyki wyjściowe – różnice między grupami nie były istotne tylko w obrębie kariotypu Ph+ i t(4;11)+) ○ CR (%): 35,8% vs 17,4%, p<0,01 ○ OS [miesiące]: 7,7 vs 6,7, HR=0,77 (95% CI: 0,60; 0,99), p=0,0407 (wynik nie osiągnął przyjętego w badaniu progu istotności statystycznej [p=0,0208], dodatkowa analiza <i>post-hoc</i>, w której wykorzystano metodę ograniczenia średniego czasu przeżycia [ang. <i>restricted mean survival time analysis</i>], wykazała istotne wydłużenie czasu przeżycia podczas terapii InO w porównaniu do SOC, odpowiednio 13,9 vs 9,9 miesiąca [p=0,005]) <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla daty odcięcia danych 4 stycznia 2017 r.: 7,7 vs 6,2 miesiąca, HR=0,751 (97,5% CI: 0,568; 0,993), p=0,0105; odsetki 2-letniego przeżycia wyniosły 23% w grupie InO oraz 10% w grupie SOC ○ PFS [miesiące]: 5,0 vs 1,8, HR=0,45 (95% CI: 0,35; 0,59), p<0,0001 <ul style="list-style-type: none"> ▪ dla daty odcięcia danych 4 stycznia 2017 r.: 5,0 vs 1,7 miesiąca, HR=0,45 (97,5% CI: 0,34; 0,60), p<0,0001; ○ DOR [miesiące]: 3,7 vs 0,0, HR=0,47 (95% CI: 0,36; 0,60), p<0,0001 ○ Przeszczepienie HSCT (%): 41% vs 11%, p<0,001 ○ Jakość życia – podczas terapii InO odnotowano istotną poprawę w ocenie pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania fizycz- 	<p>Autorzy wskazali, że zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do SOC jest związane z istotnie większym odsetkiem remisji całkowitej, a także zmiennym wydłużeniem przeżycia bez progresji.</p> <p>U chorych, którzy stosowali InO stwierdzono także istotnie dłuższy czas trwania remisji, a także wyższe odsetek przeszczepień komórek macierzystych wykonanych po terapii. Lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa – najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były hematologiczne AEs. Zalecono monitorowanie wystąpienia VOD oraz planowanych do przeszczepienia. Ogółem uznano, że InO jest istotną nową opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z R/R ALL.</p>

Nazwa badania; cel, konflikt interesów i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Horvat 2018</p> <p>Ocena profilu farmakologicznego, skuteczności oraz bezpieczeństwa</p>	<p>•Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: MEDLINE i Pubmed (od 1950 do lipca 2017). Dodatkowo: doniesienia</p>	<p>Badania włączone dla:</p> <p>•InO: o badania RCT: <i>INO-VATE</i> (publikacje: <i>Kantarjian 2016</i>)</p>	<p>nego i socjalnego, a także oceny apetytu</p> <ul style="list-style-type: none"> o terapia InO wiązała się także z mniejszą długością hospitalizacji (mediana i średnia liczba dni) w porównaniu do SOC (dane dla Stanów Zjednoczonych i Europy) <p>•Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> o AEs ogółem: 99% vs 100% o AEs w 3 lub 4 stopniu: 90% vs 96% o zakończenie leczenia z powodu AEs: 18% vs 8% o redukcja dawki: 3% vs 2% o przerwanie leczenia z powodu AEs: 44% vs 12% o najczęstsze AEs (≥ 20% chorych): trombocytopenia (51% vs 61%), neutropenia (49% vs 45%), zakażenia (48% vs 76%) i anemia (36% vs 59%) o najczęstsze hematologiczne AEs w stopniu ≥3: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość i limfopenia o najczęstsze SAEs (≥ 2% chorych): zakażenia (23%), gorączka neutropeniczna (11%), krwotoki (5%), ból brzucha i gorączka (3% dla oby), VOD i zmęczenie (2% dla obu) o zgony: 16% vs 11%, najczęściej z powodu zakażeń i progresji choroby (9 zgonów w grupie InO oraz 3 w SOC zostały uznane za związane z leczeniem) o AEs specjalnego znaczenia wystąpiły w większości (poza wydłużeniem odstępu QT) u ≤ 10% chorych: reakcje związane z wlewem (10%, wszystkie w stopniu ≤ 2), zwiększona aktywność lipazy (9%), zwiększona aktywność amylazy (5%), VOD (3%, przed HSCT) oraz zespół rozpadu guza (2%) <p>InO (Kantarjian 2013)</p> <p>•Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ORR: 59% <p>•Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> o choroba zarostowa żył (VOD): 7% 	<p>InO w porównaniu do SOC charakteryzuje się wysoką częstością CR/CRi oraz CR/CRi bez MRD, co przekłada się na możliwość wykonania przeszczepienia HSCT u większego odsetka cho-</p>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Nazwa badania; cel, konflikt interesów i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>terapii celowanych u chorych na ALL.</p> <p>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak źródeł zewnętrznych.</p>	<p>konferencyjne <i>the American Society of Hematology</i> i <i>the American Society of Clinical Oncology</i>, a także strony <i>National Institutes of Health</i>, <i>FDA</i> i <i>Clinicaltrials.gov</i>, a także ulotki dla pacjentów oraz ogłoszenia prasowe.</p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd.</p> <p>Kryteria językowe: j. angielski.</p> <p>Włączono próby, w których uwzględniano ludzi.</p> <p>• Oceniana interwencja: immunoterapie (zatwierdzone przez FDA oraz w fazie badań) stosowane w leczeniu ALL, w tym InO.</p> <p>• Oceniana populacja: dorośli chorzy na ALL, oporni na tradycyjną chemioterapię.</p> <p>• Rodzaj badań: RCT i nie-RCT.</p> <p>• Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska.</p>	<p>o badania nie-RCT: <i>Kantarjian 2013</i> (publikacje: <i>Kantarjian 2012</i> i <i>Kantarjian 2013</i> – w raporcie opisano jedynie dawkowanie InO zgodne z zalecaniem w charakterystyce produktu leczniczego)</p> <p>• Blin:</p> <p>o badania RCT: <i>TOWER (Kantarjian 2017)</i>, uwzględnione w niniejszym raporcie)</p> <p>o badania nie-RCT: <i>Topp 2014</i>, <i>Topp 2015</i> (nie spełniały kryteriów włączenia niniejszego raportu)</p> <p>W przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby w nim opisane.</p>	<p>InO vs SOC (INO-VATE, N = 326)</p> <p>• Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> o CR/CRi (% chorych): 80,7% vs 29,4%, p < 0,001 o CR/CRi bez MRD (%): 78,4% vs 28,1%, p < 0,001 o Przeszczepienie HSCT (%): 41% vs 11%, p < 0,001 o PFS [miesiące]: 5,0 vs 1,8, HR = 0,45 (97,5% CI: 0,34; 0,61) o OS [miesiące]: 7,7 vs 6,7, HR = 0,77 (97,5% CI: 0,58; 1,03), p = 0,04 (wynik nie osiągnął przyjętego w badaniu progu istotności statystycznej - dodatkowa analiza <i>post-hoc</i>, w której wykorzystano metodę ograniczenia średniego czasu przeżycia [ang. <i>restricted mean survival time analysis</i>], wykazała istotne wydłużenie czasu przeżycia podczas terapii InO [p = 0,005]) <p>• Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> o najczęstsze niehematologiczne AEs: nudności (jakiegokolwiek nasilenie: 32% chorych, ≥ 3 stopień nasilenia: 2%) i ból głowy (jakiegokolwiek nasilenie: 28% chorych, ≥ 3 stopień nasilenia: 1%) o choroba zarostowa żył (VOD) wystąpiła u 11% chorych (2 zgony w grupie InO i 1 w grupie SOC) 	<p>rych.</p>
<p>Jabbour 2018b</p> <p>Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii celo-</p>	<p>• Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: MEDLINE (1990-2018). Dodatkowo: strony <i>the</i></p>	<p>Badania włączone dla:</p> <p>• InO:</p> <ul style="list-style-type: none"> o badania RCT: <i>INO-VATE</i> (publikacje: <i>Kantarjian</i> 	<p>InO (Kantarjian 2013)</p> <p>• Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> o ORR: 59% o mediana OS [miesiące]: 9,5 	<p>Autorzy podkreślili, że terapie celowane na specyficzne transkrypty lub antygenowe powierzchniowe komórek białaczkowych są istotnym przełomem</p>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Nazwa badania; cel, konflikt interesów i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>wanych u chorych na ALL.</p> <p>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</p> <p>Źródło finansowania: granty MD Anderson Cancer Center Support Grant CA016672, the Charif Souki Cancer Research Fund, St Jude Cancer Center Support Grant CA21765, CA36401 i GM115279 oraz the American Lebanese Syrian Associated Charities.</p>	<p><i>American Society of Clinical Oncology i the American Society of Hematology.</i></p> <p>Data przeprowadzonego wyszukiwania: bd.</p> <p>Kryteria językowe: bd.</p> <p>•Oceniana interwencja: terapie celowane u chorych na ALL, w tym InO.</p> <p>•Oceniana populacja: chorzy na ALL.</p> <p>•Rodzaj badań: jak podali autorzy opracowania, uwzględniali przede wszystkim badania, które opisane były w publikacjach w ciągu ostatnich 5 lat, ale nie wykluczali powszechnie przywoływanych i bardzo popularnych informacji opublikowanych wcześniej.</p> <p>•Ocena AMSTAR 2: wiarygodność krytycznie niska.</p>	<p>2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> o badania nie-RCT: <i>Kantarjian 2013</i> (publikacja <i>Kantarjian 2013</i> – w raporcie opisano jedynie dawkowanie InO zgodne z zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego), <i>DeAngelo 2017</i> <p>Ponadto dla InO opisano też próby <i>Jabbour 2018c</i> i <i>Jabbour 2017a</i>, które zostały wykluczone w niniejszym raporcie odpowiednio z uwagi na nieprawidłową interwencję i brak poszukiwanych punktów końcowych.</p> <p>•Blin:</p> <ul style="list-style-type: none"> o badania RCT: <i>TOWER (Kantarjian 2017)</i>, uwzględnione w niniejszym raporcie) o badania nie-RCT: <i>Martinelli 2015</i>, <i>Topp 2015</i>, <i>Gökbuget 2018</i> i <i>Assi 2017</i> (nie spełniały kryteriów włączenia niniejszego raportu - nieprawidłowa interwencja lub rodzaj badania) <p>W przeglądzie nie uwzględniono żadnego badania spełniającego kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby w nim opisane.</p>	<p>•Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> o w porównaniu do InO podawanego co 3-4 tyg. odnotowano mniej AEs, w tym VOD <p>InO (DeAngelo 2017)</p> <p>•Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> o CR: 66%, w tym 78% chorych bez MRD o mediana OS [miesiące]: 7,4 <p>InO vs SOC (INO-VATE, odpowiednio N = 109 lub 164 vs N = 109 lub 162)</p> <p>•Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> o CR/CRi (% chorych): 81% vs 29%, p < 0,001 o CR/CRi bez MRD (%): 78% vs 28%, p < 0,001 o OS [miesiące]: 7,7 vs 6,7, HR = 0,77, p = 0,02 <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetki 2-letniego przeżycia wyniosły 23% w grupie InO oraz 10% w grupie SOC <p>•Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> o SAEs obejmowały m.in. VOD po przeszczepieniu HSCT 	<p>w leczeniu dorosłych z ALL.</p> <p>Wskazano, że takie opcje terapeutyczne mogą zwiększyć skuteczność leczenia osób dorosłych do poziomu osiągniętego u dzieci z ALL oraz zmniejszyć konieczność stosowania intensywnych i długotrwałych chemioterapii.</p>

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania wykonanego 22 października 2018 r. w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1193 trafień, 256 w Pubmed, 866 w Embase i 71 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 227 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 966 pozycji, spośród których 934 wykluczono na tym etapie – 16 było opublikowanych w języku innym niż polski lub angielski, 239 były doniesieniami konferencyjnymi, a 556 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 94 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 18 oceniało niewłaściwa interwencję, natomiast w 11 uwzględniono nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 32 publikacje, spośród których 21 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Cztery publikacje oceniały badania przedstawiające wyniki dla punktów końcowych nie uwzględnianych w niniejszej analizie, a 17 publikacji oceniało badania o nieodpowiedniej metodyce. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

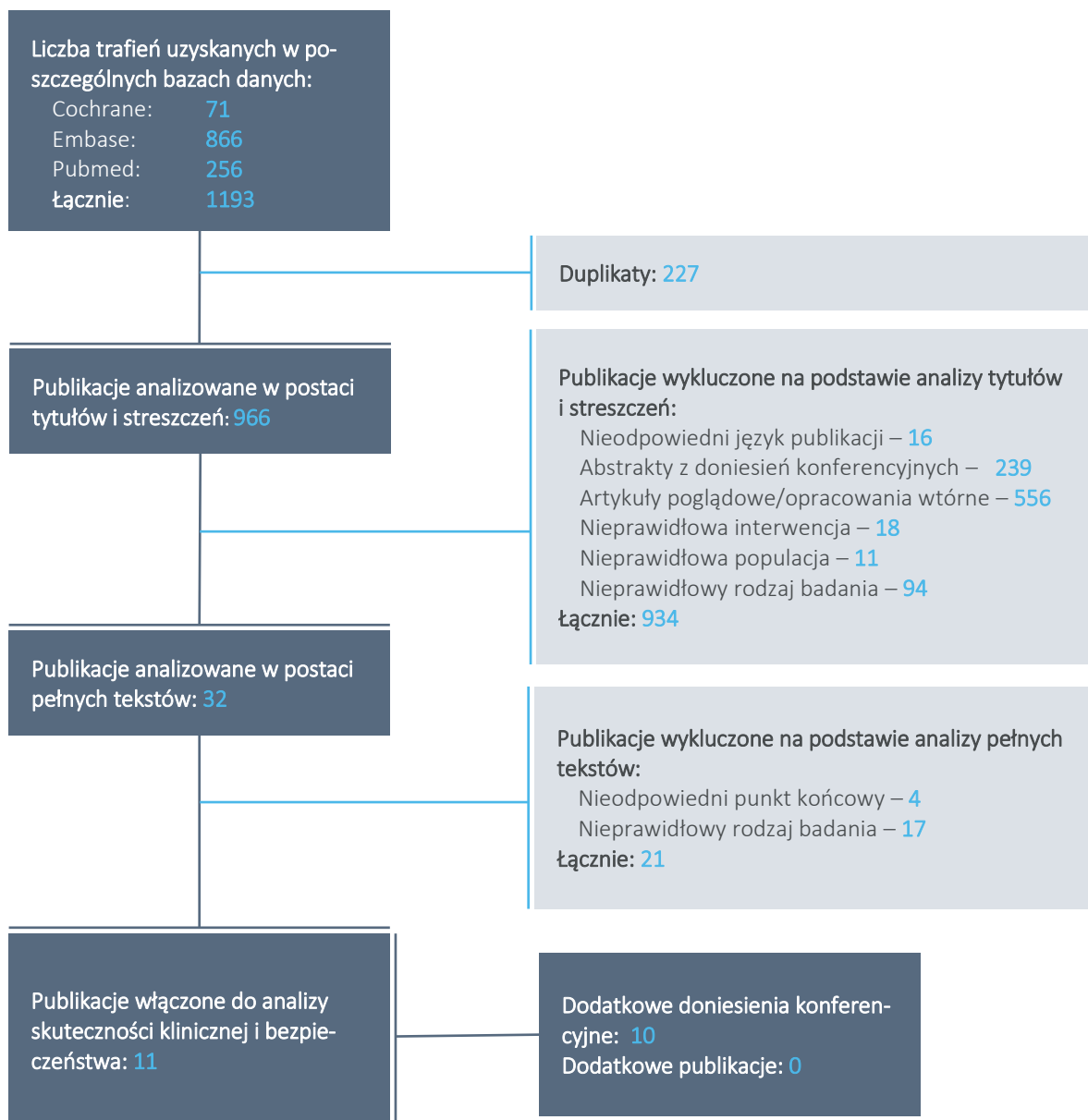
Ostatecznie, w analizie uwzględniono 11 publikacji:

- 5 publikacji opisujących próbę RCT *INO-VATE*, w której porównano inotuzumab ozogamycyny ze standardowym leczeniem stosowanym w ALL: *Kantarjian 2016* (główna publikacja), *Kantarjian 2017* i *McDonald 2018* (szczegółowa ocena hepatologicznych zdarzeń niepożądanych), *Kantarjian 2018* (ocena punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów, w tym jakości życia), oraz *Jabbour 2018* (wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek);
- 4 publikacje przedstawiające wyniki badań bez randomizacji: badania *Kantarjian 2013* opisanego w publikacjach *Kantarjian 2012*, *Kantarjian 2013* oraz *Jabbour 2015*, oraz badania *DeAngelis 2017*;
- 2 publikacje opisujące badanie RCT *TOWER*, przedstawiające ocenę skuteczności blinatumomabu, komparatora dla ocenianego inotuzumabu ozogamycyny, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – standardową chemioterapię: *Kantarjian 2017a* (główna publikacja) oraz *Topp 2018* (ocena jakości życia).

Ponadto, zidentyfikowano 10 doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla odnalezionych badań: *Advani 2016, Advani 2018, Cassaday 2018, Jabbour 2018a, Stock 2018, Advani 2017, Jabbour 2017, Kantarjian 2017b, Su 2017 oraz Kantarjian 2017c*. Dodatkowo, niektóre wyniki (głównie analizy bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji) zaczerpnięto z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Zleceniodawcę (*CSR INO-VATE 2018*).

Współczynnik zgodności Kappa wyniósł 0,95, co świadczy o dużej zgodności analityków. Na wykresie poniżej przedstawiono diagram wyszukiwania.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Inotuzumab ozogamycyny vs SOC – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją, oceniające inotuzumab ozogamycyny (InO) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie

nie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22 – próbę *INO-VATE*, opisaną w publikacjach *Kantarjian 2016* (główna publikacja) oraz *Kantarjian 2017* (szczegółowa ocena hepatologicznych zdarzeń niepożądanych), *Kantarjian 2018* (analiza punktów końcowych ocenianych przez pacjentów [PROs], w tym jakości życia), oraz *Jabbour 2018* (wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek). Dodatkowe dane odnośnie badania *INO-VATE* odnaleziono również w doniesieniach konferencyjnych – uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji odnaleziono w doniesieniu *Kantarjian 2017c*. natomiast pozostałe doniesienia prezentowały najczęściej analizy w podgrupach oraz dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa: *Advani 2016* (ocena w podgrupach wyróżnionych względem linii leczenia ratunkowego), *Advani 2018* (ocena w podgrupach wyróżnionych względem odsetka blastów), *Cassaday 2018* (wyniki oceny bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji), *Jabbour 2018a* (ocena wpływu MRD na wyniki kliniczne chorych z badania *INO-VATE*), *Stock 2018* (dodatkowe wyniki w podgrupach wyróżnionych względem obecności chromosomu Ph), *Advani 2017* (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na zmiany w genie MLL), *Jabbour 2017* (ocena w podgrupach wyróżnionych na podstawie analizy kariotypu), *Kantarjian 2017b* (ocena w podgrupach wyróżnionych względem ekspresji CD22), *Su 2017* (ocena częstości hospitalizacji).

Badanie *INO-VATE* było wieloośrodkową próbą III fazy, prowadzoną bez zaślepienia, w której pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących InO lub standardowe leczenie stosowane w ALL (SOC). Szczegóły odnośnie metodyki opisywanego badania podsumowano w tabelce poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania RCT *INO-VATE* włączonego do oceny efektywności inotuzumabu ozogamycyny.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>INO-VATE</i> , NCT01564784	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	różny dla poszczególnych punktów końcowych*	tak	ITT: 164 vs 162, RAP: 109 vs 109, Bezpieczeństwo: 139 vs 120	ITT, RAP, Bezpieczeństwo [^]	wieloośrodkowe (18 krajów, w tym Polska)	Pfizer

* w badaniu oceniano różny okres obserwacji w zależności od punktu końcowego; ogółem założono analizę przeżycia po uzyskaniu 248 zdarzeń; badanie rozpoczęto 27 sierpnia 2012 roku, natomiast analiza przedstawiona w publikacji *Kantarjian 2016* dotyczy odcięcia danych 2 października 2014 roku;

ITT populacja chorych poddanych randomizacji – analiza przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), jakości życia;
RAP populacja uwzględniająca pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji do populacji ITT (*Remission Analysis Population*) – analiza częstości uzyskiwania remisji, czasu trwania remisji;

[^] populacja oceny bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku do daty odcięcia danych (2.10.2014 r.).

Celem badania było wykazanie wyższości terapii InO nad standardową terapią stosowaną w ALL (SOC). Założono dwa główne punkty końcowe – całkowitą remisję choroby (CR, z ang. *complete remission*) (wraz z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, CRi, z ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) oraz przeżycie całkowite (OS). Dodatkowo oceniano również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania remisji (DOR), odsetek przeszczepień hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) po zakończeniu terapii, oraz odsetek chorych (wśród chorych uzyskujących remisję) bez minimalnej choroby resztkowej (MRD) (uzyskujących zmniejszenie liczby limfoblastów szpikowych poniżej progu 0,01%), wykonano również ocenę jakości życia oraz bezpieczeństwa. Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w dalszej części raportu, w rozdziałach prezentujących wyniki dla tych punktów końcowych. Ogółem, próba *INO-VATE* była badaniem dobrej jakości, uzyskując 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych – ocenę obniżono z uwagi na brak zaślepienia stosowanej interwencji (jednak wprowadzenie zaślepienia tak różnorodnych interwencji byłoby niezwykle trudne do realizacji w praktyce oraz bardzo uciążliwe dla pacjentów ze względu na zróżnicowane protokoły terapii w porównywanych ramionach oraz możliwość stosowania zróżnicowanych schematów chemioterapii w grupie kontrolnej). Badanie opisano jako wieloośrodkowe, ale nie podano dokładnej liczby ośrodków – podano jednak, że ośrodki te rozmieszczone były w 18 krajach (w tym 4 ośrodki w Polsce). Próba była sponsorowana przez firmę Pfizer.

Ocenę jakości badania uwzględnionego w analizie wykonano zarówno przy pomocy skali Jadad, jak również przy pomocy narzędzia *risk of bias*. Szczegółowy wynik oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Wynik oceny jakości badania *INO-VATE* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>INO-VATE</i>	tak	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem czasu trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy vs ≥12 miesięcy), fazy terapii ratunkowej (pierwsza vs druga) oraz wieku (<55 lat vs ≥55 lat)	brak	nie dotyczy	tak

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Element oceny	Uzasadnienie oceny
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem czasu trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy vs ≥12 miesięcy), fazy terapii ratunkowej (pierwsza vs druga) oraz wieku (<55 lat vs ≥55 lat), za pomocą cen-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

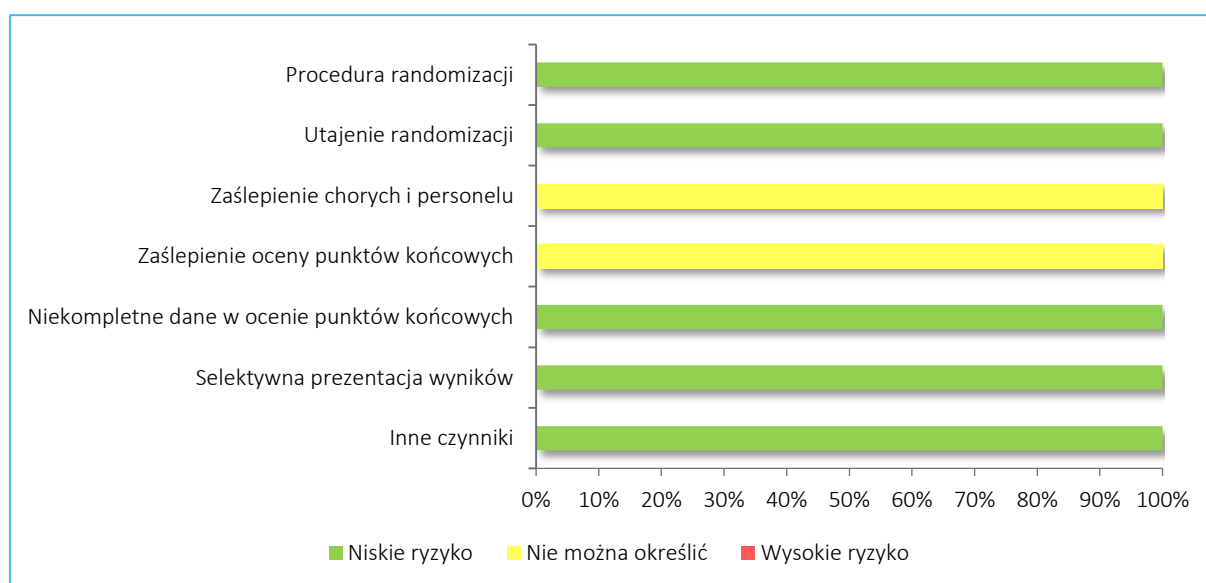
w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Element oceny		Uzasadnienie oceny
		tralnego systemu
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)		Kod randomizacji pozyskiwany z centralnego systemu według ustalonej procedury
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)		Badanie bez zaślepienia pacjentów oraz personelu medycznego, ale interwencje były zaślepienie dla wszystkich pracowników firmy Pfizer bezpośrednio związanych z prowadzeniem badania, w tym członków niezależnej komisji oceniającej remisję/progresję choroby
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	OS	Badanie bez zaślepienia (<i>open label study</i>) – z uwagi na obiektywny charakter oceny ryzyka zgonu, brak zaślepienia nie będzie istotnie wpływał na ocenę tego punktu końcowego
	PFS	W badaniu zaznaczono, że ocena kliniczna i hematologiczna odpowiadzi będzie potwierdzana przez niezależną, zewnętrzną komisję, podlegającą zaślepieniu względem stosowanych interwencji, a także zaślepieniu względem oceny lokalnych badaczy; komisja będzie składała się z przynajmniej 3 członków (2 hematologów oraz 1 patolog)
	CR, CRi	
	jakość życia	Z powodu braku zaślepienia, ocena jakości życia mogła być zaburzona, z uwagi na subiektywny charakter (kwestionariusze samodzielnie wypełniane przez pacjentów)
	bezpieczeństwo	Ocena bezpieczeństwa wykonana przez zewnętrzną komisję powołaną do monitorowania danych zbieranych w trakcie badania, na podstawie badań fizykalnych, oceny laboratoryjnej, EKG oraz zgłoszeń AE przez pacjentów – z uwagi na fakt, że ocena bezpieczeństwa częściowo polegała na subiektywnych odczuciach pacjenta, wpływ braku zaślepienia nie jest do końca jasny
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)		Najczęściej chorzy przerywali leczenie z powodu uzyskania całkowitej remisji lub progresji choroby – wynikało to z różnic w skuteczności ocenianych terapii i nie wpływało na błąd związany z niekompletnością wyników Przerwanie leczenia z innych przyczyn następowało stosunkowo rzadko i nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w obrębie poszczególnych przyczyn przerwania leczenia
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)		Wyniki dla wszystkich punktów końcowych zadeklarowanych w publikacji opisującej wyniki badania zostały przedstawione
Inne czynniki (<i>other bias</i>)		Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego

W badaniu przeprowadzono poprawną ocenę randomizacji, wprowadzając randomizację 1:1 ze stratyfikacją pod względem czasu trwania pierwszej remisji choroby, fazy terapii ratunkowej oraz wieku. Procedurę przeprowadzono za pomocą centralnego systemu – w związku z tym, możliwe ryzyko błędu wynikającego z selekcji pacjentów uznano za niskie. Z kolei niejasne było ryzyko błędu wynikające ze sposobu przeprowadzenia oceny (*performance bias*) – analizowana próba była badaniem klinicznym bez zaślepienia i zarówno pacjenci, jak i personel medyczny byli świadomi przepisanej oceny. Pomimo braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, osoby przeprowadzające ocenę po stronie

sponsora, w tym członkowie niezależnej komisji oceniający progresję choroby nie byli świadomi przepisanej interwencji, dlatego uznano ryzyko wystąpienia błędu wynikającego z braku zaślepienia oceny wyników za niskie. Ryzyko błędu wynikające z niekompletności wyników uznano również za niskie, gdyż przerwanie leczenia z przyczyn innych niż uzyskanie remisji/progresja choroby występowało rzadko i z podobną częstością między analizowanymi grupami. Dodatkowe przyczyny mogące wpływać na ryzyko błędu systematycznego w analizowanej publikacji nie zostały zidentyfikowane. Na wykresie poniżej podsumowano wyniki oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*.

Wykres 2. Podsumowanie oceny według narzędzia *Cochrane Risk of Bias*, badanie INO-VATE.



Z uwagi na charakter badania (próba w populacji chorych z nowotworami) oraz prowadzoną w ramach próby oceną przeżycia, okres obserwacji nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń – założono, że przy uwzględnieniu 325 chorych i uzyskaniu około 248 zdarzeń ocenianych w ramach przeżycia całkowitego, będzie można z mocą statystyczną 80% wykazać zwiększenie o przynajmniej 50% przeżycia całkowitego, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,025$ (jednostronny poziom istotności 0,0125, co odpowiadało 97,5% przedziałowi ufności). Z kolei, próba 218 chorych powinna z mocą statystyczną 88,5% pozwolić na wykazanie różnic między analizowanymi grupami w odsetku remisji, również przy założeniu 0,025 poziomu istotności. Ogółem, badanie rozpoczęto 27 sierpnia 2012 roku i do momentu odcięcia danych, który ustalono na 2 października 2014 roku, randomizacji poddano łącznie 279 chorych (141 w grupie InO, 138 w grupie SOC), spośród których 259 (139 w grupie InO oraz 120 w grupie kontrolnej) otrzymało przynajmniej 1 dawkę leku i stanowiło populację bezpieczeństwa. Dodatkowo, po ustalonej dacie odcięcia danych, poddano

randomizacji kolejnych 47 chorych, przez co łącznie populacja ITT stanowiła 326 pacjentów. Wymaganą liczbę zdarzeń dla analizy przeżycia (248) uzyskano 8 marca 2016 (odnotowując łącznie 252 zdarzeń do tej daty), dlatego analizę przeżycia wykonano z odcięciem danych 8 marca 2016 roku w populacji ITT obejmującej 326 pacjentów. Analizę remisji choroby przeprowadzono z kolei w populacji pierwszych 218 chorych, którzy poddani zostali randomizacji. Tak więc w badaniu ogółem oceniano pacjentów w trzech różnych populacjach: ITT (164 vs 162 chorych) w której oceniano OS/PFS, RAP (109 vs 109) w której oceniano remisję choroby oraz populację bezpieczeństwa (139 vs 120, oraz 164 vs 143 w dalszych obserwacjach). Wśród tych pacjentów, leczenie rozpoczęło 164 (100%) chorych w grupie InO oraz 143 w grupie SOC. Przepływ chorych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przepływ chorych w badaniu *INO-VATE*.

Etap badania	InO	SOC	Istotność statystyczna
Randomizacja	ITT: 164 RAP: 109 Bezpieczeństwo: 139	ITT: 162 RAP: 109 Bezpieczeństwo: 120	–
	Bezpieczeństwo (dalszy okres obserwacji): 164	Bezpieczeństwo (dalszy okres obserwacji): 143	
Rozpoczęcie leczenia (dane z <i>clinicaltrials</i>)	164 (100%)	143 (88,3%)	p < 0,0001
Odcięcie danych 2 października 2014 roku (<i>Kantarjian 2016</i>)			
Przerwanie leczenia	113 (68,9%)	106 (74,1%)	p = 0,3106
• Odpowiedź całkowita	48 (29,3%)	18 (12,6%)	p = 0,0008
• Progresja/nawrót	15 (9,1%)	13 (9,1%)	p = 0,9866
• Choroba oporna	14 (8,5%)	48 (33,6%)	p < 0,0001
• AEs	21 (12,8%)	5 (3,5%)	p = 0,0074
• Pogorszenie stanu zdrowia	2 (1,2%)	4 (2,8%)	p = 0,3335
• Zgon	4 (2,4%)	5 (3,5%)	p = 0,5858
• Złamanie protokołu badania	2 (1,2%)	0 (0,0%)	p = 0,3403
• Wycofanie zgody na udział w badaniu	0 (0,0%)	5 (3,5%)	p = 0,0853
• Inne przyczyny	7 (4,3%)	8 (5,6%)	p = 0,5919
Ukończenie leczenia	3 (1,8%)	1 (0,7%)	p = 0,4027
Odcięcie danych 8 marca 2016 roku (<i>Kantarjian 2017</i>)			
Przerwanie leczenia	164 (100%)	143 (100%)	p = 0,9459
• Odpowiedź całkowita	64 (39,0%)	21 (14,7%)	p < 0,0001
• Progresja/nawrót	24 (14,6%)	20 (14,0%)	p = 0,8716
• Choroba oporna	18 (11,0%)	62 (43,4%)	p < 0,0001

Etap badania	InO	SOC	Istotność statystyczna
• AEs	27 (16,5%)	10 (7,0%)	p = 0,0150
• Pogorszenie stanu zdrowia	2 (1,2%)	4 (2,8%)	p = 0,3335
• Zgon	7 (4,3%)	6 (4,2%)	p = 0,9749
• Złamanie protokołu badania	2 (1,2%)	0 (0,0%)	p = 0,3403
• Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (0,6%)	9 (6,3%)	p = 0,0259
• Inne przyczyny	9 (5,5%)	10 (7,0%)	p = 0,5860
Ukończenie leczenia	10 (6,1%)	1 (0,7%)	p = 0,0378

Ogółem, w momencie odcięcia danych (2 października 2014 roku), leczenie ukończyło 3 (1,8%) chorych w grupie interwencji oraz 1 (0,7%), natomiast 113 (68,90%) oraz 106 (65,43%) chorych odpowiednio z tych grup przerwało leczenie. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było uzyskanie odpowiedzi całkowitej – dotyczyło to 48 (29,3%) chorych z grupy InO oraz 18 (12,6%) z grupy SOC, lub wystąpienie choroby odpornej, które z kolei częściej obserwowano w grupie SOC: 14 (8,5%) vs 48 (33,6%). W dalszej kolejności przyczyną przerwania leczenia były progresja/nawrót choroby (15 [9,15%] vs 13 [9,1%]), zdarzenia niepożądane (21 [12,8%] vs 5 [3,5%]) oraz zgony (4 [2,4%] vs 5 [3,5%]). W przypadku 7 (4,3%) chorych z grupy InO oraz 8 (5,6%) z grupy SOC, przyczyny przerwania leczenia określono jako inne. W dalszym okresie obserwacji przyczyny zakończenia udziału w badaniu kształtowały się podobnie, przy czym zaobserwowano istotnie częstsze wycofanie zgody na udział w badaniu wśród chorych z SOC (6,3% vs 0,6%). Do 8 marca 2016 wszyscy chorzy zakończyli leczenie, przy czym planowane ukończenie leczenia odnotowano u 10 (6,1%) chorych z grupy InO oraz 1 (0,7%) z grupy SOC.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *INO-VATE* uwzględniono dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, bez względu na obecność lub brak chromosomu Philadelphia (Ph+, Ph-). Pacjenci byli planowani do pierwszej lub drugiej linii terapii ratunkowej (opisywane jako salvage 1 oraz salvage 2). Wymagano, by kwalifikowani do badania chorzy mieli $\geq 5\%$ komórek blastycznych w analizie morfologii szpiku. W przypadku chorych z obecnym chromosomem Philadelphia wymagano dodatkowo niepodwodzenia leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej 2 lub 3 generacji. Stan sprawności ECOG musiał

wynosić ≤ 2 . Ponadto, chorzy musieli charakteryzować się odpowiednią czynnością wątroby oraz nerek. Zaznaczono, że w badaniu uwzględniano również chorych z chłoniakiem limfoblastycznym, jeśli spełniali pozostałe kryteria włączenia. Szczegóły odnośnie kryteriów włączenia oraz wykluczenia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniu *INO-VATE*.

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> • ALL z komórek prekursorowych limfocytów B • $\geq 5\%$ komórek blastycznych w analizie morfologii szpiku • Ekspresja CD22+ ($\geq 20\%$ komórek CD22+ wśród limfoblastów) • Chromosom Ph+ lub Ph- • Dopuszczono chorych z chłoniakiem limfoblastycznym jeśli spełniali kryteria włączenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak Burkitta • Bezwzględna liczba limfoblastów obwodowo $\geq 10\,000/\mu\text{l}$ (dopuszczano stosowanie hydroksymocznika i/lub steroidów/winkrystyny w okresie 2 tyg. przed randomizacją w celu zmniejszenia liczby komórek blastycznych)
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót lub oporność na leczenie • Planowani do wdrożenia terapia ratunkowej 1 lub 2 linii (salvage 1 oraz salvage 2) • Pacjenci Ph+ musieli mieć niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej 2 lub 3 generacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia < 2 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem terapii mającej na celu zmniejszenie liczby limfoblastów (steroidy, hydroksykarbamid, winkrystyna), terapii podtrzymującej (merkaptopuryna, metotreksat, winkrystyna, tioguanina, lub TKIs) • Terapia przeciwciałami monoklonalnymi < 6 tygodni przed randomizacją (≥ 2 tygodni przed randomizacją w przypadku rytuksymabu) • Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych ≤ 4 miesięcy przed randomizacją
Zakres zmian chorobowych	nie przedstawiono	<ul style="list-style-type: none"> • Pozaszpikowe zmiany w centralnym układzie nerwowym lub w jądrach • Aktywna ALL w obrębie centralnego układu nerwowego, lub ALL o mieszanym fenotypie
Czynność narządów wewnętrznych/ choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> – całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem udokumentowanego zespołu Gilberta; $\leq 2 \times \text{GGN}$ przy zmianach wątrobowych ocenionych jako związane z guzem), – ALT i AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ • Kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub jakiegokolwiek stężenie kreatyniny przy klirensie ≥ 40 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne lub wtórne niedobory odporności (zakażenie HIV, ciężka choroba zapalna) • Poważny zabieg chirurgiczny ≤ 4 tygodni przed randomizacją • Układowe zapalenia naczyń (ziarniniakowość Wegenera, guzkowe zapalenie tętnic, toczeń rumieniowaty układowy) • Obecne (lub przewlekłe obecne) zakażenia wirusami HBV oraz HCV • Niekontrolowane lub ciężkie schorzenia • Inna aktywna choroba nowotworowa, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, miejscowego raka szyjki macicy oraz miejscowego raka gruczołu krokowego całkowicie wyleczonych przy pomocy radioterapii lub zabiegu chirurgicznego (pacjenci po wcze-

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>śnięjsze chorobie nowotworowej musieli być wolni od choroby ≥ 2 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF <45% lub zastoinowa choroba serca w stopniu III lub IV według NYHA • Aktywna choroba serca (NYHA klasy ≥ 3 w wywiadzie i w badaniu lekarza) • QTcF >470 ms (na podstawie średniej z 3 kolejnych wyników EKG) • Zawał serca ≤ 6 miesięcy przed randomizacją • Arytmia komorowa w wywiadzie, lub niewyjaśnione omdlenia mogące wynikać z innych przyczyn niż naczyniowe • Przewlekłe choroby wątroby (np. marskość) lub podejrzenie choroby alkoholowej • Choroba zarostowa żył wątrobowych w wywiadzie • Podanie żywej szczepionki ≤ 6 tygodni przed randomizacją • Obecne aktywne zakażenia (w tym sepsa, bakteremia, fungemia) lub pacjenci z zakażeniami tkankowymi takimi jak zapalenie powięzi czy kości i szpiku (<i>osteomyelitis</i>) • Ciężka alergia lub reakcja anafilaktyczna na produkty zawierające humanizowane przeciwciała monoklonalne • Jakiegokolwiek ciężkie lub przewlekłe schorzenia lub nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych mogące zwiększać ryzyko dla pacjenta uczestniczącego w badaniu lub zaburzać jego wyniki (w ocenie lekarzy prowadzących badanie)
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • 18 lat lub więcej • ECOG ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Cięża, karmienie piersią, brak odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku pacjentów w wieku reprodukcyjnym oraz zgody na jej stosowanie przez ≥ 6 tygodni po ostatniej dawce leku • Pacjenci spośród osób odpowiedzialnych za prowadzenie badania lub ich krewni

Z badania wykluczono chorych z chłoniakiem Burkitta, oraz pacjentów z liczbą limfoblastów obwodowo wynoszącą 10 000 komórek/ μl . Dopuszczono stosowanie hydroksymocznika i/lub steroidów / winkrystyny na 2 tygodnie przed randomizacją w celu zmniejszenia liczby komórek blastycznych. Wykluczono z kolei chorych otrzymujących chemioterapię w okresie < 2 tygodni przed randomizacją, terapię z udziałem przeciwciał monoklonalnych < 6 tygodni przed randomizacją (≥ 2 tygodni przed randomizacją w przypadku rytuksymabu), lub chorych u których wykonano allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych w czasie ≤ 4 miesięcy przed randomizacją. W badaniu nie uwzględ-

niono również chorych z uogólnieniem choroby – wykluczono pacjentów ze zmianami w centralnym układzie nerwowym lub jądrach, a także chorych z ALL o mieszanym fenotypie.

W badaniu nie uwzględniano chorych z upośledzeniem czynności wątroby oraz nerek (szczegóły w tabeli powyżej), lub pacjentów ze znaną alergią na produkty zawierające humanizowane przeciwciała monoklonalne. Wykluczono kobiety ciężarne lub karmiące piersią lub pacjentów nie stosujących odpowiedniej metody antykoncepcyjnej (w przypadku chorych zdolnych do rozrodu), lub nie wyrażających zgody na jej stosowanie przez przynajmniej 6 tygodni po ostatniej dawce leku.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano wyjściowe charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu *INO-VATE*, przedstawione dla populacji RAP.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania InO z SOC; badanie *INO-VATE*.

Charakterystyka	populacja RAP (Kantarjian 2016)		populacja ITT (Kantarjian 2017, Kantarjian 2018)	
	InO N=109	SOC N=109	InO N=164	SOC N=162
Wiek				
Mediana (zakres) [lata]	47 (18-78)	47 (18-79)	46,5 (31-62)^	47,5 (30-60)^
<55 lat, n (%)	66 (61%)	69 (63%)	104 (63%)	103 (64%)
≥55 lat, n (%)	43 (39%)	40 (37%)	60 (37%)	59 (36%)
Płeć, n (%)				
Odsetek mężczyzn, n (%)	61 (56%)	73 (67%)	91 (55,5%)	102 (63%)
Rasa, n (%)				
Biała	76 (70%)	79 (72%)	112 (68%)	120 (74%)
Azjatycka	17 (16%)	17 (16%)	31 (19%)	24 (15%)
Czarna	1 (1%)	2 (2%)	4 (2%)	3 (2%)
Inna	15 (14%)	11 (10%)	17 (10%)	15 (9%)
Stan sprawności według ECOG, n (%)				
0	43 (39%)	45 (41%)	62 (38%)	61 (38%)
1	50 (46%)	53 (49%)	81 (49%)	80 (49%)
2	15 (14%)	10 (9%)	21 (13%)	20 (12%)
Brakujące dane	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (<1%)

Charakterystyka	populacja RAP (Kantarjian 2016)		populacja ITT (Kantarjian 2017, Kantarjian 2018)	
	InO N=109	SOC N=109	InO N=164	SOC N=162
Stadium leczenia ratunkowego (salvage therapy), n (%)				
Pierwsze	73 (67%)	69 (63%)	111 (68%)	104 (64%)
Drugie	35 (32%)	39 (36%)	51 (31%)	57 (35%)
Brak danych lub stadium późniejsze (≥3)	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)
Czas trwania pierwszej remisji choroby, n (%)				
<12 miesięcy	62 (57%)	71 (65%)	98 (60%)	108 (67%)
≥12 miesięcy	47 (43%)	38 (35%)	66 (40%)	54 (33%)
Wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, n (%)				
HSCT	17 (16%)	22 (20%)	55 (17%)	
Liczba wcześniejszych terapii indukcyjnych n (%)				
1	75 (69%)	69 (63%)	112 (68%)	104 (64%)
2	33 (30%)	39 (36%)	50 (30%)	57 (35%)
3	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)
Odpowiedź na ostatnią terapię indukcyjną, n (%)				
Całkowita odpowiedź	78 (72%)	74 (68%)	121 (74%)	111 (69%)
Częściowa odpowiedź	9 (8%)	7 (6%)	11 (7%)	10 (6%)
Choroba oporna na leczenie	17 (16%)	18 (17%)	28 (17%)	30 (19%)
Choroba ustabilizowana lub progresywna	4 (4%)	10 (9%)	4 (2%)	10 (6%)
Liczba białych komórek krwi (na mm³)				
Mediana (zakres) ×10 ³	3,5 (0–47,4)	3,8 (0,1–51,0)	4,1 (0–47,4)	4,0 (0,1–68,8)
Liczba komórek blastycznych obwodowo				
Mediana (zakres) [liczba na mm ³]	175,4 (0–42660)	39,3 (0–31500)	107,6 (0–42660)	30,0 (0,0–43331)
Chorzy z brakującymi danymi	1 (1%)	1 (1%)	1 (<1%)	3 (2%)
Chorzy bez krążących komórek blastycznych	42 (39%)	48 (44%)	71 (43%)	74 (46%)
Komórki blastyczne w szpiku, n (%)				
<50%	30 (28%)	29 (27%)	53 (32%)	48 (30%)
≥50%	77 (71%)	78 (72%)	109 (66%)	113 (70%)
Chorzy z brakującymi danymi	2 (2%)	2 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)
Ekspresja CD22 (ocena centralna), n (%)				
<90%	24 (22%)	24 (22%)	35 (21%)	36 (22%)

Charakterystyka	populacja RAP (Kantarjian 2016)		populacja ITT (Kantarjian 2017, Kantarjian 2018)	
	InO N=109	SOC N=109	InO N=164	SOC N=162
≥90%	74 (68%)	63 (58%)	107 (65%)	93 (57%)
Brakujące dane	11 (10%)	22 (20%)	22 (13%)	33 (20%)
Kariotyp (ocena lokalna), n (%)				
Ph-	bd	Bd	142 (87%)*	134 (83%)*
Prawidłowy	27 (25%)	23 (21%)	46 (28%)	42 (26%)
Ph+	14 (13%)	18 (17%)	22 (13%)	28 (17%)
t(4;11)+	3 (3%)	6 (6%)	6 (4%)	7 (4%)
Inne nieprawidłowości kariotypu	49 (45%)	46 (42%)	41 (24%)	34 (21%)
Nieznany status lub brak danych	16 (15%)	16 (15%)	29 (18%)	29 (18%)
Wcześniejsze stosowanie TKI – chorzy z Ph+ (N = 49, 15%)^^				
Nie			4 (8,2%*)	
1 TKI			28 (57,1%*)	
2 TKI			17 (34,7%*)	
Najczęściej stosowane TKI:	dasatynib			42 (85,7%*)
	imatynib			24 (49,0%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane w postaci mediany (IQR);

^^ dane zaczerpnięte z *ChPL Bespona 2018*.

W populacji RAP badania *INO-VATE* uwzględniono łącznie 218 chorych, po 109 w każdej z grup. Mediana wieku wynosiła 47 lat w obu analizowanych grupach, a większość stanowili pacjenci poniżej 55 roku życia. Odsetek mężczyzn był wyższy wśród chorych otrzymujących SOC, w porównaniu do chorych otrzymujących InO: 67% vs 56%. Chorzy w stopniu sprawności ECOG 0-1 stanowili większość ocenianej populacji – 85% vs 90%.

Większość chorych w obu grupach (67% wśród chorych otrzymujących InO oraz 63% w grupie SOC) była planowana do pierwszej linii terapii ratunkowej (salvage 1), analogicznie większość chorych otrzymała wcześniej 1 linię terapii indukcyjnej (69% vs 63%, InO vs SOC). W większości przypadków efektem ostatniej terapii indukcyjnej była całkowita odpowiedź (72% vs 68%), natomiast oporność na leczenie wystąpiła u około 16-17% chorych. Czas pierwszej remisji poniżej 12 miesięcy stwierdzono u odpowiednio 57% i 65% pacjentów, a wcześniejsze przeszczepienie szpiku wykonano u odpowiednio 16% i 20% chorych. Analizowane grupy różniły się liczbą obwodowych komórek blastycznych – w grupie chorych otrzymujących InO mediana wyniosła 175,4 (zakres: 0-42 660) komórek/mm³, podczas gdy

w grupie kontrolnej 39,3 (zakres: 0-31 500) komórek/mm³, autorzy zaznaczyli jednak, że pomimo to odsetki chorych z liczbą komórek blastycznych w określonych kategoriach były do siebie zbliżone w obu analizowanych grupach. Natomiast odsetki pacjentów bez krążących blastów obwodowo wyniosły odpowiednio 39% i 44%. W badaniu uwzględniono chorych z liczbą komórek blastycznych stanowiącą 5% lub więcej komórek szpiku, jednak znaczna większość uwzględnionych chorych miała przynajmniej 50% takich komórek: 71% vs 72% odpowiednio w grupie interwencji oraz kontroli. Liczba osób, u których stwierdzono obecność chromosomu Philadelphia, była zbliżona w obu analizowanych grupach: 14 (13%) vs 18 (17%), InO vs SOC. Ekspresja docelowego antygenu CD22 była stwierdzana na co najmniej 90% limfoblastów u odpowiednio 68% i 58% chorych.

Ogółem, charakterystyki pacjentów w całej analizowanej populacji ITT (N = 326) były zbliżone do tych obserwowanych u pierwszych 218 chorych, i były one zbliżone między analizowanymi grupami. Mediana wieku wynosiła około 47 lat i ponad 60% chorych było w wieku poniżej 55 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni. Podobnie jak wśród chorych z populacji RAP, u większości chorych planowano pierwszą terapię ratunkową, i większość pacjentów otrzymała tylko jedną wcześniejszą terapię indukcyjną (64%-68%). Zabieg przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych otrzymało 17% chorych z populacji ITT. Podobnie jak w populacji RAP, obserwowano wyższą liczbę komórek blastycznych w grupie otrzymującej InO (107,6 vs 30 komórek/mm³), jednak zarówno odsetki chorych bez krążących komórek blastycznych, jak i odsetki w poszczególnych kategoriach liczby krążących komórek blastycznych. Podobnie jak w populacji RAP, odsetek chorych z chromosomem Philadelphia wyniósł 13% w grupie InO oraz 17% w grupie kontrolnej.

Dodatkowo, w Charakterystyce Produktu Leczniczego Besponsa (*ChPL Besponsa 2018*) przedstawiono informacje o wcześniejszym leczeniu TKI pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia. Dane przedstawiono dla 49 (15% populacji ITT) chorych z Ph+ (ogółem, chorych Ph+ było 50 w populacji ITT i nie podano, dlatego dane dla 1 chorego nie były dostępne). Wśród tych pacjentów, 4 (8,2%) nie otrzymywało wcześniejszego leczenia TKI, natomiast jednym lekiem z tej grupy leczono 28 (57,1%) pacjentów. Dwa leki z grupy TKI otrzymywało wcześniej 17 (34,7%) chorych z chromosomem Philadelphia. Najczęściej stosowanymi TKI wśród tych chorych były dasatynib (n = 42, 85,7%) oraz imatynib (n = 24; 49,0%).

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

Chorzy uwzględnieni w badaniu *INO-VATE*, w ramieniu interwencji otrzymywali inotuzumab ozogamycyny (InO), podawany w początkowej dawce 1,8 mg/m² powierzchni ciała, podawany we wlewie dożylnym. Chorzy mogli otrzymać do 6 cykli leczenia, przy czym pierwszy cykl leczenia trwał 21 dni, natomiast kolejne – 28. Lek podawano w podzielonych dawkach w 1, 8 oraz 15 dniu cyklu. Początkowo dawkowanie wynosiło 0,8 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym dniu cyklu, oraz 0,5 mg/m² p.c. w dniach 8 oraz 15. W przypadku uzyskania całkowitej remisji choroby, lub remisji z niepełnym uzyskaniem czynności układu krwiotwórczego (całkowita odpowiedź przy liczbie neutrofilii < 1 000/μl lub liczbie płytek krwi < 100 000/μl) dawkę w pierwszym dniu cyklu zmniejszano do 0,5 mg/m² p.c., co przekładało się na całkowitą dawkę 1,5 mg/m² p.c.

W ramieniu kontrolnym stosowano najlepsze dostępne leczenie chemioterapeutyczne, wybrane przez lekarza prowadzącego z trzech dostępnych opcji schematów chemioterapeutycznych: schemat FLAG (fludarabina, cytarabina, GCSF), schemat cytarabiny z mitoksantronem oraz schemat cytarabiny w wysokiej dawce. Szczegóły poszczególnych schematów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania InO vs SOC, badanie *INO-VATE*.

Interwencja	Kontrola
<p>Inotuzumab ozogamycyny (InO), podawany w postaci dożylnego wlewu w dawce początkowej 1,8 mg/m² powierzchni ciała na cykl, w następującym schemacie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,8 mg/m² p.c. w 1 dniu cyklu • 0,5 mg/m² p.c. w 8 dniu cyklu • 0,5 mg/m² p.c. w 15 dniu cyklu <p>Pierwszy cykl leczenia trwał 21 dni, natomiast kolejne – 28. W przypadku uzyskania przez pacjenta całkowitej remisji choroby, lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego[^], dawkę podawaną w pierwszym dniu cyklu zmniejszano z 0,8 do 0,5 mg/m² p.c.</p> <p>Pacjenci otrzymywali do 6 cykli leczenia.</p>	<p>Standardowa terapia (SOC, z ang. <i>standard of care</i>) – leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG (fludarabina, cytarabina oraz GCSF) do 4 28-dniowych cykli: <ul style="list-style-type: none"> – fludarabina: 30 mg/m² p.c. w 2-6 dniach cyklu – cytarabina: 2 g/m² p.c. w 1-6 dniach cyklu – GCSF: 5 μg/kg m.c. w każdym dniu cyklu (lub w dawce stosowanej standardowo w danym ośrodku) • Cytarabina + mitoksantron do 4 cykli 15-20 dniowych: <ul style="list-style-type: none"> – cytarabina: 200 mg/m² p.c. w dniach 1-7 – mitoksantron: 12 mg/m² p.c. w dniach 1-3 (dozwolono zmniejszenie dawki do 8 mg/m² p.c. ze względu na wiek, współistniejące schorzenia oraz wcześniejsze stosowanie antracyklin) • Cytarabina w wysokiej dawce, 1 cykl 12-dawkowy: <ul style="list-style-type: none"> – 3 g/m² m.c. co 12 godzin, lub 1,5 g/m² m.c. u pacjentów ≥55 roku życia

[^] szczegółowe definicje przedstawiono w rozdziale prezentującym wyniki oceny remisji choroby.

W badaniu dopuszczono modyfikacje zastosowanego schematu leczenia. W obu ramionach leczenie mogło zostać opóźnione w przypadku nie uzyskania następujących warunków:

- braku dowodów progresji choroby;
- zmniejszenia nasilenia niehematologicznych zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem łysienia) związanych z leczeniem do stopnia 1 lub stopnia obserwowanego wyjściowo;
- odpowiedniej czynności wątroby oraz nerek (wartości parametrów jak w kryteriach wyjściowych, z wyjątkiem klirensu kreatyniny, który musiał wynosić ≤ 2 górnej granicy normy)
- odpowiedniej czynności szpiku kostnego:
 - u chorych z liczbą neutrofilów przed leczeniem $\geq 1\ 000$ komórek/ μl oraz liczbą płytek krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, oba te parametry musiały mieć wartość z przed leczenia,
 - u chorych z liczbą neutrofilów oraz płytek krwi poniżej wartości przedstawionych w poprzednim podpunkcie, oba parametry musiały ulec poprawie przynajmniej do poziomu obserwowanego w poprzednim cyklu, lub ostatnia ocena czynności szpiku musiała wykazać stabilizację choroby lub poprawę, a niska liczba neutrofilów oraz płytek krwi mogła zostać przypisana chorobie, a nie stosowanemu lekom;
- odstęp QTc ≤ 470 ms według formuły Fridericia (potwierdzony przed cyklem 1, 2 oraz 4).

U pacjentów nie spełniających powyższych kryteriów, podawanie InO mogło zostać opóźnione o ≤ 28 dni, jednak dłuższe opóźnienie leczenia z powodu toksyczności związanej z leczeniem skutkowało całkowitym przerwaniem terapii. Opóźnienie terapii > 7 dni z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem skutkowało pominięciem kolejnej dawki w ramach danego cyklu, ale pacjenci w dalszym ciągu mogli otrzymać następną planowaną dawkę, jeśli czas do jej podania wynosił przynajmniej 6 dni. Wśród pacjentów z ramienia interwencji, u których opóźnienie leczenia wyniosło ≥ 14 dni z powodu toksyczności związanej z leczeniem, leczenie wznawiano po uzyskaniu wymaganych parametrów, z 25% zmniejszeniem dawki InO do $0,375\ \text{mg}/\text{m}^2$ p.c. w kolejnym cyklu; pacjenci wymagający dalszego zmniejszenia dawki otrzymywali lek 2 razy zamiast 3 w kolejnych cyklach.

Ogółem, w populacji bezpieczeństwa (N = 259, 139 vs 120, InO vs SOC) rozpoczęto łącznie 369 cykli leczenia w grupie InO, oraz 152 cykle w grupie SOC, w tym: 106 (69,7%) cykli schematu FLAG, 29 (19,0%) cykli cytarabiny z mitoksantronem, oraz 17 (11,2%) cykli cytarabiny w dużej dawce. W grupie InO mediana liczby otrzymanych cykli przez pacjenta wyniosła 3 (zakres: 1-6), natomiast w grupie

standardowej terapii 1 (zakres: 1-4). Ogółem, mniejszy odsetek chorych w grupie standardowej terapii niż w grupie inotuzumabu ozogamycyny otrzymał 2 lub więcej cykli leczenia: 22% vs 73%.

W badaniu nie dopuszczono zmiany interwencji na stosowaną w drugiej grupie (*cross-over*). Po wystąpieniu remisji całkowitej pacjenci mogli być poddawani przeszczepieniu komórek macierzystych.

5.4 Zgodność populacji badania *INO-VATE* z wnioskowanym programem lekowym

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione w badaniu *INO-VATE*, w celu określenia wiarygodności zewnętrznej badania.

Tabela 14. Ocena zgodności populacji badania *INO-VATE* z wnioskowanym programem lekowym.

Kryterium	Definicja populacji w programie lekowym	Definicja populacji w badaniu <i>INO-VATE</i>	Zgodność
Ogólne kryteria	Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22 $>1\%$, w stanie sprawności 0-2 wg ECOG	≥ 18 lat ECOG ≤ 2 ALL z komórek prekursorowych limfocytów B ($\geq 5\%$ komórek blastycznych w analizie morfologii szpiku – ten próg wyznacza remisję, a więc brak konieczności leczenia ratunkowego) Ekspresja CD22+ ($\geq 20\%$ komórek CD22+ wśród limfoblastów) Planowani do wdrożenia terapia ratunkowej 1 lub 2 linii (salvage 1 oraz salvage 2)	Kryteria zgodne w zakresie definicji choroby, wieku, ECOG. Ekspresja CD22 zgodna z aktualnymi zapisami rejestracyjnymi - CD22 przed rozpoczęciem terapii $> 0\%$. <i>INO-VATE</i> obejmuje pacjentów w 1 i 2 linii terapii ratunkowej, ale dodatkowe dane kliniczne potwierdzające skuteczność w dalszych liniach pochodzą z prób klinicznych <i>Kantarjian 2013</i> oraz <i>DeAngelo 2017</i> gdzie odpowiednio 37% i 39% chorych w 3 i dalszych liniach leczenia ratunkowego.
Kryteria wcześniejszego leczenia, choroby bez chromosomu Philadelphia	Spełniony jest przynajmniej jeden z warunków: Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję - oporność, Świadczeniobiorcy ze wznową hemato-	Nawrót lub oporność na leczenie	Kryteria w pełni zgodne

Kryterium	Definicja populacji w programie lekowym	Definicja populacji w badaniu <i>INO-VATE</i>	Zgodność
	logiczną choroby - nawrót		
Kryteria wcześniejszego leczenia, obecny chromosom Philadelphia	Spełniony jest przynajmniej jeden z warunków: Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji, Świadczeniobiorcy, ze wznową hematologiczną choroby uprzednio leczonych przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji	Niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej co najmniej II generacji	Kryteria w pełni zgodne
Czas trwania leczenia	U chorych, u których planowane jest leczenie za pomocą transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia, U chorych, u których nie jest planowane leczenie za pomocą transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia	Do 6 cykli leczenia, U pacjentów z planowanym HSCT zalecano ograniczenie liczby cykli do 2, lub do minimalnej liczby cykli wymaganej do uzyskania CR lub CRi	Kryteria w pełni zgodne
Kryteria wykluczenia	Wystąpienie objawów nietolerancji inotuzumabu ozogamycyny, Karmienie piersią, Progresja w trakcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny, Brak remisji całkowitej (CR) lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematopojezy (CRi) po 3 cyklach leczenia	W badaniu <i>INO-VATE</i> przedstawiono dość szczegółowo szereg kryteriów wykluczenia, związanych głównie ze stosowaniem innych terapii (szczegóły w rozdziale poświęconym kryteriom selekcji pacjentów); nietolerancja leku oraz ciąża i karmienie piersią również były kryteriami wykluczenia w próbie <i>INO-VATE</i>	W części zgodne – w próbie <i>INO-VATE</i> nie przerywano leczenia po 3 cyklach w przypadku niepowodzenia terapii, lecz chorzy mogli kontynuować leczenie do maksymalnie 6 cykli, niemniej jak wskazują wyniki <i>INO-VATE</i> odnotowane przypadki CR/CRi wystąpiły maksymalnie do 3 cyklu.

Kryteria włączenia w dużej mierze pokrywały się między programem lekowym oraz badaniem *INO-VATE*. W obu przypadkach uwzględniono dorosłych chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w stanie sprawności ECOG 0-2, bez względu na obecność chromosomu Philadelphia. Wymagano, by pacjenci wykazywali ekspresję antygenu CD22 (który stanowi punkt wychwyty dla leku) – powyżej 1% w przypadku programu lekowego, natomiast w badaniu *INO-VATE* wymagano by przynajmniej 20% krążących limfoblastów miało ekspresję tego antygenu. Zapisy programu są zgodne z aktualnymi zapisami rejestracyjnymi dla leku Besponsa (*ChPL Besponsa 2018*), gdzie

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

sprecyzowano, że ekspresja powinna wynosić powyżej 0%. Nawiązując do tego kryterium w materiałach rejestracyjnych EMA zaznaczono, że ocena inotuzumabu ozogamycyny nie została przeprowadzona wśród chorych bez ekspresji CD22 i należy oczekiwać, że ekspresja tego antygenu jest kluczowa do wystąpienia skuteczności leczenia. Nie ma natomiast wyraźnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy pacjentami z różną ekspresją antygenu CD22, stąd nie ma konieczności definiowania minimalnego poziomu ekspresji (EMA 2018). W obu przypadkach uwzględniano chorych po nawrocie choroby, lub opornych na wcześniejsze terapie indukcyjne (brak całkowitej remisji hematologicznej podczas leczenia), a wśród chorych z obecnym chromosomem Philadelphia wprowadzono wymóg niepowodzenia/oporności na wcześniejszą terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej – w programie lekowym sprecyzowano, że wcześniejsze próby leczenia powinny obejmować przynajmniej 2 inhibitory kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej 1 II lub III generacji, natomiast w badaniu *INO-VATE* ogólnie wymagano wcześniejszego leczenia przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej co najmniej 2 generacji. W badaniu *INO-VATE* wymagano w kryteriach włączenia obecności przynajmniej 5% komórek blastycznych w analizie morfologii szpiku, co stanowi kryterium remisji choroby i precyzuje, że wymagane było leczenie ratunkowe. Do badania *INO-VATE* kwalifikowano chorych wymagających 1 lub drugiej linii terapii ratunkowej, program nie zawiera takiego ograniczenia, należy jednak zaznaczyć, że dodatkowe dane kliniczne dla inotuzumabu ozogamycyny pochodzą z innych prób klinicznych – w *Kantarjian 2013* oraz *DeAngelo 2017* odpowiednio 37% i 39% chorych było w 3 i dalszych liniach leczenia ratunkowego. Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu *INO-VATE* maksymalna liczba cykli, które może otrzymać pacjent wynosi 6, przy czym chorzy kwalifikowani do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych otrzymują mniejszą liczbę cykli (jest to także zgodne z aktualnymi zapisami ChPL Besponsa). Program, podobnie jak zapisy rejestracyjne, dodatkowo wymaga wystąpienia CR lub CRi do 3 cyklu leczenia. Należy zaznaczyć, że w badaniu *INO-VATE* spośród pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji (RAP) remisja (CR lub CRi) w grupie InO wystąpiła u 88 pacjentów, z czego u 64/88 (73%) w 1 cyklu, a u 21/88 (24%) w cyklu 2. U żadnego dodatkowego pacjenta nie uzyskano CR lub CRi po 3. cyklu w grupie InO (*ChPL Besponsa 2018*). Dlatego nie wydaje się, by te różnice wpływały na wiarygodność zewnętrzną badania *INO-VATE* i rzeczywiście obserwowane wyniki są zgodne z założeniami programu lekowego.

W programie lekowym zaznaczono, że nie mogą w nim uczestniczyć pacjenci z objawami nietolerancji inotuzumabu ozogamycyny oraz osoby karmiące piersią – oba te kryteria wykluczenia były również obecnie w próbie *INO-VATE*, przy czym w badaniu tym sformułowano szereg innych kryteriów wykluczenia, o których nie wspomniano w programie lekowym. W dużej mierze kryteria te wynikały ze spe-

cyfiki badań klinicznych – ogólnie, wykluczano chorych z wynikami badań laboratoryjnych wskazujących na upośledzenie czynności ważnych narządów, chorych otrzymujących inne terapie w ciągu 6 tygodni przed planowaną randomizacją, a także pacjentów którzy niedawno (do 4 miesięcy przed randomizacją), otrzymywali przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych. Podsumowując, należy uznać że badanie *INO-VATE* (w połączeniu dodatkowo z wynikami badań bez randomizacji) przedstawia wiarygodną zewnętrzną populację, reprezentacyjną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie lekowym.

5.5 Skuteczność kliniczna

W badaniu *INO-VATE* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych terapii na podstawie oceny odsetka chorych uzyskujących określoną remisję choroby – całkowitą oraz całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, które stanowiły równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe. Oprócz nich oceniano bezwzględną skuteczność terapii na podstawie obserwacji przeżycia całkowitego pacjentów, przeżycia bez progresji choroby oraz czasu utrzymywania się remisji. Oprócz danych z publikacji pełnotekstowych oraz odnalezionych dodatkowo doniesień konferencyjnych, w kolejnych rozdziałach przedstawiono również wybrane informacje z *CSR INO-VATE 2018*, które zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej czy też uaktualniały dane dla istotnych punktów końcowych (np. OS czy PFS).

Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu *INO-VATE*.

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
Pierwszorzędowe		
Całkowita remisja [CR] (z ang. <i>complete remission</i>)	<p>Ustąpienie objawów białaczki: zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu < 5% przy braku komórek blastycznych krążących obwodowo, z przywróceniem czynności układu krwiotwórczego zdefiniowanej przez liczbę neutrofilów (ANC, z ang. <i>absolute neutrophil count</i>) $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ oraz liczbę płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. Wymagano również statusu choroby pozaszpikowej C1, definiowanego jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity zanik wszystkich mierzalnych objawów choroby pozaszpikowej, z wyjątkiem zmian chorobowych typu lezji, które z kolei musiały spełniać następujące wymagania: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z ≥ 1 zmianą mierzalną, wszystkie zmiany $>1,5$ cm wyjściowo (w najdłuższym wymiarze) musiały ulec zmniejszeniu do $\leq 1,5$ cm; • Zmiany o rozmiarze wyjściowo ≥ 1 cm – $\leq 1,5$ cm musiały ulec zmniejszeniu do < 1 cm, lub o 75% w przypadku sumy najdłuższych średnic; • Brak nowych lezji; • Śledziona lub inne powiększone wcześniej organy musiały ulec 	<p>RAP (109 vs 109) (Kantarjian 2016), ITT (164 vs 162) (Jabbour 2018, Kantarjian 2018), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz wyjściowych charakterystyk (Kantarjian 2016, Kantarjian 2017b, Jabbour 2018, Advani 2016, Advani 2018) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego kariotypu</p>

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
	zmniejszeniu i nie być wyczuwalne w badaniu palpacyjnym; <ul style="list-style-type: none"> Każda ocena musiała być przeprowadzona przy wykorzystaniu takich samych technik jak stosowane wyjściowo. 	(<i>Jabbour 2017</i>)
Całkowita remisja z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego [CRi] (z ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i>)	Całkowita remisja przy ANC <1000/ μ l lub liczbie płytek krwi <1 \times 10 ⁵ / μ l.	RAP (109 vs 109) (<i>Kantarjian 2016</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz wyjściowych charakterystyk (<i>Kantarjian 2016, Jabbour 2018, Advani 2016, Advani 2018</i>)
Drugorzędowe		
Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD)	Liczba chorych uzyskujących CR lub CRi oraz zmniejszenie odsetka komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu <0,01%.	populacja chorych uzyskujących CR lub CRi (<i>Kantarjian 2016</i>), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku i obecności Ph (<i>Jabbour 2018</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju terapii ratunkowej (<i>Advani 2016</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie odsetka blastycznych komórek szpikowych (<i>Advani 2018</i>)
Czas trwania remisji choroby [DOR] (z ang. <i>duration of remission</i>)	Czas od stwierdzenia remisji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nawrotu, przerwania leczenia z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu, w podgrupie chorych uzyskujących CR lub CRi.	populacja chorych uzyskujących CR lub CRi (<i>Kantarjian 2016</i>), analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie braku/obecności MRD oraz wieku (<i>Jabbour 2018</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju terapii ratunkowej (<i>Advani 2016</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie ekspresji CD22 (<i>Kantarjian 2017b</i>)
Przeżycie całkowite [OS] (z ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (cenzorowanie w momencie ostatniej dostępnej daty, kiedy pacjent pozostawał przy życiu).	ITT (164 vs 162) (<i>Kantarjian 2016, Kantarjian 2017, Kantarjian 2017c</i>) analiza w podgrupach

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
		<p>wyróżnionych na podstawie wieku (<i>Jabbour 2018</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju terapii ratunkowej (<i>Advani 2016</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu CR/CRi oraz MRD (<i>Jabbour 2018a</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chromosomu Ph (<i>Stock 2018</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie odsetka blastycznych komórek szpikowych (<i>Advani 2018</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego kariotypu (<i>Jabbour 2017</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie ekspresji CD22 (<i>Kantarjian 2017b</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie zmian w genie MLL (<i>Advani 2017</i>)</p>
<p>Przeżycie wolne od progresji choroby [PFS] (z ang. <i>progression free survival</i>)</p>	<p>Czas od randomizacji do pojawienia się pierwszych dowodów progresji choroby (obiektywnej progresji, nawrotu choroby po uzyskaniu CR/CRi, przerwania leczenia z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia), rozpoczęcia nowego leczenia lub SCT bez uzyskania CR/CRi, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (cenzorowanie w momencie ostatniej poprawnie przeprowadzonej wizyty).</p> <p>Dodatkowo, pacjenci z udokumentowanym zdarzeniem po dłuższym okresie (>28 tygodni, jeśli chory miał wykonaną ocenę poza wyjściową, lub >12 tygodni gdy nie było wykonanej oceny poza wyjściową) od wcześniejszej oceny choroby byli cenzorowani w momencie wcześniejszej oceny (data randomizacji, w przypadku braku oceny z okresu obserwacji).</p>	<p>ITT (164 vs 162) (<i>Kantarjian 2016, Kantarjian 2017c</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku (<i>Jabbour 2018</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie rodzaju terapii ratunkowej (<i>Advani 2016</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu CR/CRi oraz MRD (<i>Jabbour 2018a</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie obecności chromosomu Ph (<i>Stock 2018</i>)</p> <p>analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie</p>

Punkt końcowy	Definicja	Ocena w populacji
		odsetka blastycznych komórek szpikowych (<i>Advani 2018</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego kariotypu (<i>Jabbour 2017</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie ekspresji CD22 (<i>Kantarjian 2017b</i>)
Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii	Odsetek chorych, którzy otrzymali przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT, ang. <i>haematopoetic stem cell transplantation</i>), w populacji ogólnej (RAP) oraz w podgrupie chorych uzyskujących CR lub CRi, a także w dłuższym okresie w populacji ITT.	RAP (109 vs 109) (<i>Kantarjian 2016, Kantarjian 2017c</i>)
Ocena jakości życia (HRQoL)	Ocena na podstawie zmian wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D (w tym ocena EQ-5D VAS). Kwestionariusz uznawano za poprawnie wypełniony, gdy pacjent odpowiedział na > 50% pytań w EORTC QLQ-C30 oraz na wszystkie pytania w EQ-5D. Minimalnie klinicznie istotna zmiana – zmiana wyniku skali EQ-5D o 0,08 punktu oraz zmiana o 7 punktów w skali EQ-VAS. Minimalnie klinicznie istotna zmiana – zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie 5-10 punktów w skali 1-100 punktów.	ITT (164 vs 162) (<i>Kantarjian 2018</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku (<i>Jabbour 2018</i>)
Bezpieczeństwo	Liczba chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs).	populacja oceny bezpieczeństwa (139 vs 120, <i>Kantarjian 2016</i> oraz 164 vs 143 w dalszym okresie opisanym w <i>Kantarjian 2017, McDonald 2018, Cassaday 2018</i> oraz <i>CSR INO-VATE 2018</i>) analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku (<i>Jabbour 2018</i>)

5.5.1 Odsetek chorych z remisją całkowitą (CR lub CRi)

W badaniu *INO-VATE* całkowitą remisją (CR, ang. *complete remission*) definiowano jako ustąpienie objawów białaczki: zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu < 5% przy braku komórek blastycznych krążących obwodowo, z przywróceniem czynności układu krwiotwórczego zdefiniowanej przez liczbę neutrofilów (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ oraz liczbę płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$. Wymagano również statusu choroby pozaszpikowej C1, definiowanego jako:

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

- Całkowity zanik wszystkich mierzalnych objawów choroby pozaszpikowej, z wyjątkiem zmian chorobowych typu lezji, które z kolei musiały spełniać następujące wymagania:
 - u pacjentów z przynajmniej 1 zmianą mierzalną, wszystkie zmiany > 1,5 cm wyjściowo (w najdłuższym wymiarze) musiały ulec zmniejszeniu do $\leq 1,5$ cm;
- Zmiany o rozmiarze wyjściowo ≥ 1 cm – $\leq 1,5$ cm musiały ulec zmniejszeniu do < 1 cm, lub o 75% w przypadku sumy najdłuższych średnic;
- Brak nowych lezji;
- Śledziona lub inne powiększone wcześniej organy musiały ulec zmniejszeniu i nie być wyczuwalne w badaniu palpacyjnym;
- Każda ocena musiała być przeprowadzona przy wykorzystaniu takich samych technik jak stosowane wyjściowo.

Całkowita remisja z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (CRi, z ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) została zdefiniowana jako całkowita remisja przy ANC < 1 000/ μ l lub liczbie płytek krwi < 100 000/ μ l.

Wyniki uzyskane z badania – liczba oraz odsetek chorych uzyskujących daną remisję – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ocena remisji choroby; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Remisja	InO		SOC		Różnica odsetków [p.p.] (97,5% CI), p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%) 95% CI	N	n (%) 95% CI			
Wyniki dla populacji RAP (<i>Kantarjian 2016</i>)							
CR lub CRi	109	88 (80,7%) 72,1%; 87,7%	109	32 (29,4%) 21,0%; 38,8%	51,4 (38,4; 64,3), p < 0,001	2,75 (2,03; 3,73) p < 0,0001	0,51 (0,40; 0,63) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
CR	109	39 (35,8%) 26,8%; 45,5%	109	19 (17,4%) 10,8%; 25,9%	18,3 (5,2; 31,5); p = 0,002	2,05 (1,27; 3,32) p = 0,0033	0,18 (0,07; 0,30) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0017
CRi	109	49 (45,0%) 35,4%; 54,8%	109	13 (11,9%) 6,5%; 19,5%	33,0 (20,3; 45,8); p < 0,001	3,77 (2,17; 6,54) p < 0,0001	0,33 (0,22; 0,44) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Wyniki dla populacji ITT (<i>Jabbour 2018, Kantarjian 2018</i>)							
CR lub CRi	164	120 (73,2%)	162	50 (30,9%)	bd.	2,37 (1,85; 3,04) p < 0,0001	0,42 (0,32; 0,52) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001

Remisja	InO		SOC		Różnica odsetków [p.p.] (97,5% CI), p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%) 95% CI	N	n (%) 95% CI			
Wyniki dla populacji ITT, dane z CSR INO-VATE 2018							

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość chorych biorących udział w badaniu uzyskiwała całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej (CRi) po zastosowaniu InO, i odsetki te były większe w porównaniu do standardowej terapii: 80,7% vs 29,4%, co było znamiennej statystycznie różnicą – RR = 2,75 (2,03; 3,73), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001. Autorzy publikacji wskazywali na zwiększenie odsetka chorych z CR lub CRi o 51,4 punktów procentowych (97,5% CI: 38;4; 64,3), p < 0,001. Autorzy zaznaczyli, że 13 (11,9%) chorych z grupy standardowej terapii odmówiło rozpoczęcia terapii, przez co ich uwzględnienie w populacji ITT mogło zaburzyć analizę. Wykonano więc porównanie, w którym z grupy kontrolnej usunięto tych 13 chorych (109 vs 96 chorych, InO vs SOC) – w takim porównaniu korzystny efekt inotuzumabu ozogamycyny był wciąż istotny względem standardowej terapii: 80,7% (95% CI: 72,1%; 87,7%) vs 33,3% (95% CI: 24,0%; 43,7%), p < 0,001. W badaniu podano dodatkowo, że uzyskanie CR lub CRi u większości pacjentów w obu grupach następowało już w trakcie 1 cyklu leczenia: u 64/88 (73,0%) chorych z grupy InO oraz 29/32 (91%) z grupy otrzymującej standardową terapię.

W dodatkowych publikacjach (*Jabbour 2018, Kantarjian 2018*) odnaleziono również informacje o remisji choroby w całej analizowanej populacji (ITT). Podano, że całkowitą remisję lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej (CR lub CRi) odnotowano u 120 (73,2%) chorych z grupy otrzymującej inotuzumab ozogamycyny – ponad dwukrotnie więcej w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie CR lub CRi uzyskało 50 (30,9%) chorych. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RB = 2,37 (95% CI: 1,85; 3,04), p < 0,0001 i lecząc 3 chorych inotuzumabem ozogamycyny zamiast standardową terapią w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek CR lub CRi: NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Ogółem, całkowitą remisję (CR) uzyskało istotnie więcej chorych otrzymujących InO niż chorych otrzymujących leczenie standardowe: 35,5% vs 17,4%, a obliczona korzyść względna dla tego porównania wyniosła 2,05 (95% CI: 1,27; 3,32) i była znamienne statystycznie ($p = 0,0033$), wskazywała więc na ponad 2-krotnie zwiększenie prawdopodobieństwa remisji choroby podczas terapii InO w porównaniu do standardowego leczenia. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 6 (95% CI: 4; 15), co oznacza że lecząc 6 chorych InO zamiast standardową terapią w danym czasie, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitej remisji choroby. Autorzy badania zaznaczyli, że różnica w odsetku chorych uzyskujących CR między grupą InO a grupą SOC wyniosła 18,3 (97,5% CI: 5,2; 31,5) punktów procentowych, $p = 0,002$.

Całkowitą remisję choroby z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej (CRI) uzyskało 45% chorych leczonych InO, oraz 11,9% chorych otrzymujących standardową terapię. Różnice te były znamienne statystycznie i wskazywały na niemal 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CRI u pacjentów otrzymujących InO, w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią: RB = 3,77 (95% CI: 2,17), $p < 0,0001$. Lecząc 4 chorych InO zamiast standardową terapią, należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku uzyskania CRI: NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

5.5.1.1 Analiza w podgrupach

W ramach badania *INO-VATE* wykonano również analizy w podgrupach dla oceny odsetka chorych z remisją całkowitą lub całkowitą remisją z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analizę w podgrupie wyróżnionej na podstawie czynników stratyfikacji, oraz analizę na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów. Wyniki obliczeń dla tych podgrup podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z całkowitą remisją z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz charakterystyk wyjściowych pacjentów; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Podgrupa	InO		SOC		Różnica (95% CI) [p.p.]; p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)			
Czas trwania pierwszej remisji choroby							
<12 miesięcy	71	55 (77,5%) (66,0; 86,5)	71	17 (23,9%) (14,6; 35,5)	53,5 (37,6; 69,4); p < 0,001	3,24 (2,10; 4,99) p < 0,0001	0,54 (0,40; 0,67) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
≥12 miesięcy	38	33 (86,8%) (71,9; 95,6)	38	15 (39,5%) (24,0; 56,6)	47,7 (25,8; 69,0); p < 0,001	2,20 (1,46; 3,32) p = 0,0002	0,47 (0,28; 0,66) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001

Podgrupa	InO		SOC		Różnica (95% CI) [p.p.]; p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)			
Linia terapii ratunkowej							
Pierwsza	73	64 (87,7%) (77,9; 94,2)	73	21 (28,8%) (18,8; 40,6)	58,9 (44,2; 73,6); p < 0,001	3,05 (2,10; 4,42) p < 0,0001	0,59 (0,46; 0,72) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Druga	36	24 (66,7%) (49,0; 81,4)	36	11 (30,6%) (16,3; 48,1)	36,1 (11,5; 60,7); p = 0,002	2,18 (1,27; 3,76) p = 0,0049	0,36 (0,15; 0,58) NNH = 3 (2; 7) p = 0,0010
Linia terapii ratunkowej (populacja ITT, doniesienie <i>Advani 2016</i>)							
Pierwsza	108	83 (76,9%) (67,8; 84,4)	107	32 (29,9%) (21,4; 39,5)	bd.	2,57 (1,89; 3,50) p < 0,0001	0,47 (0,35; 0,59) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Druga	56	37 (66,1%) (52,2; 78,2)	55	18 (32,7%) (20,7; 46,7)	bd.	2,02 (1,32; 3,08) p = 0,0011	0,33 (0,16; 0,51) NNH = 3 (2; 7) p = 0,0002
Wiek							
<55 r.ż.	66	53 (80,3%) (68,7; 89,1)	69	22 (31,9%) (21,2; 44,2)	48,4 (31,7; 65,1); p < 0,001	2,52 (1,75; 3,63) p < 0,0001	0,48 (0,34; 0,63) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
≥55 r.ż.	43	35 (81,4%) (66,6; 91,6)	40	10 (25,0%) (12,7; 41,2)	56,4 (36,1; 76,7); p < 0,001	3,26 (1,87; 5,67) p < 0,0001	0,56 (0,39; 0,74) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Liczba komórek blastycznych obwodowych							
0	42	38 (90,5%) (77,4; 97,3)	48	20 (41,7%) (27,6; 56,8)	48,8 (29,9; 67,7); p < 0,001	2,17 (1,53; 3,08) p < 0,0001	0,49 (0,32; 0,65) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
>0 do 1000	32	23 (71,9%) (53,3; 86,3)	35	7 (20,0%) (8,4; 36,9)	51,9 (28,5; 75,3); p < 0,001	3,59 (1,79; 7,22) p = 0,0003	0,52 (0,31; 0,72) NNH = 2 (2; 4) p < 0,0001
>1000	34	26 (76,5%) (58,8; 89,3)	25	5 (20,0%) (6,8; 40,7)	56,5 (32,2; 80,7); p < 0,001	3,82 (1,71; 8,56) p = 0,0011	0,56 (0,35; 0,78) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Odsetek blastycznych komórek szpikowych							
<50%	30	26 (86,7%) (69,3; 96,2)	29	12 (41,4%) (23,5; 61,1)	45,3 (20,5; 70,1); p < 0,001	2,09 (1,33; 3,30) p = 0,0015	0,45 (0,24; 0,67) NNH = 3 (2; 5) p < 0,0001
≥50%	77	60 (77,9%) (67,0; 86,6)	78	19 (24,4%) (15,3; 35,4)	53,6 (38,4; 68,8); p < 0,001	3,20 (2,13; 4,81) p < 0,0001	0,54 (0,40; 0,67) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Odsetek blastycznych komórek szpikowych (populacja ITT, doniesienie <i>Advani 2018</i>)							
<50%	53	39* (74%)	48	22* (46%)	bd.	1,61 (1,13; 2,27) p = 0,0075	0,28 (0,09; 0,46) NNH = 4 (3; 11) p = 0,0032
50% - 90%	79	59* (75%)	83	40* (48%)	bd.	1,55 (1,20; 2,00)	0,26 (0,12; 0,41)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Podgrupa	InO		SOC		Różnica (95% CI) [p.p.]; p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)			
						p = 0,0009	NNH = 4 (3; 9) p = 0,0003
> 90%	30	21* (70%)	30	5* (17%)	bd.	4,20 (1,82; 9,67) p = 0,0007	0,53 (0,32; 0,74) NNH = 2 (2; 4) p < 0,0001
Ekspresja CD22							
<90%	24	19 (79,2%) (57,8; 92,9)	24	6 (25,0%) (9,8; 46,7)	54,2 (27,0; 81,3); p < 0,001	3,17 (1,54; 6,52) p = 0,0018	0,54 (0,30; 0,78) NNH = 2 (2; 4) p < 0,0001
≥90%	74	61 (82,4%) (71,8; 90,3)	63	23 (36,5%) (24,7; 49,6)	45,9 (29,1; 62,8); p < 0,001	2,26 (1,60; 3,18) p < 0,0001	0,46 (0,31; 0,61) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
Ekspresja CD22 (populacja ITT, doniesienie Kantarjian 2017b)							
<90%	35	23* (66%) (48%; 81%)	36	11* (31%) (16%; 48%)	bd.	2,15 (1,24; 3,72) p = 0,0061	0,35 (0,13; 0,57) NNH = 3 (2; 8) p = 0,0015
≥90%	107	83* (78%) (69%; 85%)	93	33* (35%) (26%; 46%)	bd.	2,19 (1,63; 2,93) p < 0,0001	0,42 (0,30; 0,55) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
Kariotyp							
Normalny	20	19 (95,0%) (75,1; 99,9)	20	6 (30,0%) (11,9; 54,3)	65,0 (39,6; 90,4); p < 0,001	3,17 (1,61; 6,23) p = 0,0008	0,65 (0,43; 0,87) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Ph+	14	11 (78,6%) (49,2; 95,3)	18	8 (44,4%) (21,5; 69,2)	34,1 (-1,8; 70,1); p = 0,08	1,77 (0,99; 3,17) p = 0,0560	0,34 (0,03; 0,66) p = 0,0334
t(4;11)+	3	1 (33,3%) (0,8; 90,6)	6	2 (33,3%) (4,3; 77,7)	0,0 (-74,7; 74,7); p = 1,00	1,00 (0,14; 7,10) p = 1,0000	0,00 (-0,65; 0,65) p = 1,0000
Inne nieprawidłowości kariotypu	49	42 (85,7%) (72,8; 94,1)	46	12 (26,1%) (14,3; 41,1)	59,6 (41,3; 78,0); p < 0,001	3,29 (1,99; 5,42) p < 0,0001	0,60 (0,44; 0,76) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego							
Tak	17	13 (76,5%) (50,1; 93,2)	22	6 (27,3%) (10,7; 50,2)	49,2 (17,8; 80,6); p = 0,004	2,80 (1,35; 5,83) p = 0,0057	0,49 (0,22; 0,77) NNH = 3 (2; 5) p = 0,0004
Nie	92	75 (81,5%) (72,1; 88,9)	87	26 (29,9%) (20,5; 40,6)	51,6 (37,4; 65,9); p < 0,001	2,73 (1,95; 3,82) p < 0,0001	0,52 (0,39; 0,64) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych podgrup, odnotowano wyniki zbliżone do tych w populacji ogólnej – odsetek chorych z remisją był wyższy wśród populacji leczonej InO o około 36-65 punktów procentowych, a obserwowane różnice były znamienne statystycznie. Jedynie w przypadku analizy podgrup wyróżnionych pod względem kariotypu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

analizowanymi grupami: wśród chorych z obecnym chromosomem Philadelphia różnica wobec grupy kontrolnej wyniosła 34,1 (95% CI: -1,8; 70,1) punktów procentowych, $p = 0,08$, natomiast wśród chorych z translokacją t(4;11) różnice wyniosły 0,0 (95% CI: -74,7; 74,7), $p = 1,00$.

W publikacji *Jabbour 2018* przedstawiono szczegółową analizę w podgrupie pacjentów wyróżnionych pod względem wieku, w populacji ITT. Uzyskane wyniki podsumowano w tabelce poniżej.

Tabela 18. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z całkowitą remisją z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; InO vs SOC; badanie *INO-VATE* (publikacja *Jabbour 2018*).

Remisja	N	InO		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n (%) 95% CI	N	n (%) 95% CI	N		
<55 lat							
CR lub CRi	104	78 (75,0%) 66%; 83%	103	29 (28,2%) 20%; 38%		2,66 (1,92; 3,70) p < 0,0001	0,47 (0,35; 0,59) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
CR	104	39 (37,5%) 28%; 48%	103	15 (14,6%) 8%; 23%		2,58 (1,52; 4,37) p = 0,0005	0,23 (0,11; 0,34) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001
CRi	104	39 (37,5%) 28%; 48%	103	14 (13,6%) 8%; 22%		2,76 (1,60; 4,77) p = 0,0003	0,24 (0,12; 0,35) NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001
≥55 lat							
CR lub CRi	60	42 (70,0%) 57%; 81%	59	21 (35,6%) 24%; 49%		1,97 (1,34; 2,88) p = 0,0005	0,34 (0,18; 0,51) NNT = 3 (2; 6) p < 0,0001
CR	60	16 (26,7%) 16%; 40%	59	11 (18,6%) 10%; 31%		1,43 (0,73; 2,82) $p = 0,3011$	0,08 (-0,07; 0,23) $p = 0,2934$
CRi	60	26 (43,3%) 31%; 57%	59	10 (16,9%) 8%; 29%		2,56 (1,36; 4,82) p = 0,0037	0,26 (0,11; 0,42) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0010

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w populacji ogólnej badania, chorzy z podgrupy < 55 lat uzyskiwali znamienne częścię remisję choroby, zarówno całkowitą, jak również całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej. Z kolei wśród starszych pacjentów (55 lat lub więcej) istotne wyniki odnotowano w prawdopodobieństwie uzyskania CRi, natomiast ocena prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej remisji wskazywała liczbowo na korzyść w grupie inotuzumabu ozogamycyny, nie była jednak znamienne statystycznie. Niemniej jednak, prawdopodobieństwo uzyskania CR lub CRi było znamienne

wyższe u chorych leczonych inotuzumabem ozogamycyny: RB = 1,97 (95% CI: 1,34; 2,88), NNT = 3 (95% CI: 2; 6).

Wykorzystując dane z publikacji *Jabbour 2018*, obliczono liczbę oraz odsetek pacjentów uzyskujących określoną remisję choroby w podziale na podgrupy wyróżnione względem obecności lub braku chromosomu Philadelphia. Dane uzyskane z publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność chromosomu Ph; InO vs SOC; badanie INO-VATE (publikacja *Jabbour 2018*).

Badanie	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)*	N	n (%)*		
Kariotyp Ph-						
CR/Cri	142	104 (73,2%)	134	35 (26,1%)	2,80 (2,07; 3,79) p < 0,0001	0,47 (0,37; 0,58) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
CR	142	45 (31,7%)	134	18 (13,4%)	2,36 (1,44; 3,86) p = 0,0006	0,18 (0,09; 0,28) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002
Cri	142	59 (41,5%)	134	17 (12,7%)	3,28 (2,02; 5,32) p < 0,0001	0,29 (0,19; 0,39) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Kariotyp Ph+						
CR/Cri	22	16 (72,7%)	28	15 (53,6%)	1,36 (0,88; 2,09) p = 0,1629	0,19 (-0,07; 0,45) p = 0,1522
CR	22	10 (45,5%)	28	8 (28,6%)	1,59 (0,76; 3,35) p = 0,2209	0,17 (-0,10; 0,44) p = 0,2152
Cri	22	6 (27,3%)	28	7 (25,0%)	1,09 (0,43; 2,78) p = 0,8555	0,02 (-0,22; 0,27) p = 0,8561

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku podgrupy chorych bez chromosomu Philadelphia, wszystkie wyniki wskazywały na korzystny efekt InO w porównaniu do SOC, który był znamieny statystycznie, a wyniki były podobne jak w populacji ogólnej badania. W przypadku podgrupy chorych z obecnym chromosomem Philadelphia, nie wykazano istotnych różnic między analizowanymi grupami, ale kierunek efektu wskazywał na korzyść InO. Brak istotnych różnic mógł wynikać ze znacznie mniejszej liczebności chorych z Ph+ (22 vs 28, InO vs SOC).

Dokładniejsze informacje na temat analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki kariotypu pacjentów przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Jabbour 2017* – wyniki dotyczyły

populacji ITT z datą odcięcia danych 2 października 2014 roku. Informacje o kariotypie były wyjściowo dostępne dla 144 chorych w grupie InO oraz 140 w grupie SOC. Dane te zestawiono w tabeli poniżej (autorzy przedstawili szczegółowe dane liczbowe dla grupy InO).

Tabela 20. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z całkowitą remisją z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyniki badań cytogenetycznych (analiza kariotypu); badanie *INO-VATE* (doniesienie *Jabbour 2017*).

Podgrupa	N	InO
		N* (%) 95% CI
Kariotyp diploidalny (≥ 20 chromosomów metafazowych)	35	29/35 (83,0%) (66%; 93%)
Złożony kariotyp	28	21/28 (75,0%) (55%; 89%)
Ph+	22	16/22 (73,0%) (50%; 89%)
Kariotyp diploidalny (< 20 chromosomów metafazowych lub nieznaną liczbą)	11	6/11 (55,0%) (23%; 83%)
Kariotyp hiperdiploidalny	8	5/8 (63,0%) (25%; 92%)
MLL	8	5/8 (63,0%) (25%; 92%)
Ho-Tr [^]	3	2/3 (67,0%) (9%; 99%)
Del (9p)	2	2/2 (100,0%) (16%; 100%)
Inne zmiany kariotypu	27	19/27 (70,0%) (50%; 86%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] kariotyp typu *low hypodiploid/near triploidy*;

MLL–gen *mixed lineage leukemia* (oznaczany również KMT2A).

Odsetki chorych z CR/CRi w podgrupach wyróżnionych na podstawie kariotypu były nieco wyższe niż w populacji ogólnej i mieściły się w zakresie od 55% do 100%. Ogółem, autorzy podali że wyniki były zbliżone w wyróżnionych podgrupach.

5.5.2 Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Autorzy próby *INO-VATE* przedstawili również informacje odnośnie odsetka chorych z CR lub CRi bez minimalnej choroby resztkowej (MRD) – czyli pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu $< 0,01\%$.

Wyniki przedstawiono w podziale na chorych, którzy uzyskali określoną remisję choroby i zestawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 21. Chorzy z CR/CrI bez MRD; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Grupa	N	InO		SOC		Różnica odsetków [p.p.] (97,5% CI), p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n (%) 95% CI	N	n (%) 95% CI	N			
CR lub CrI	88	69 (78,4%) 68,4%; 86,5%	32	9 (28,1%) 13,7%; 46,7%		50,3 (29,9; 70,6); p < 0,001	2,79 (1,59; 4,90) p = 0,0004	0,50 (0,32; 0,68) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001
CR	39	35 (89,7%) 75,8%; 97,1%	19	6 (31,6%) 12,6%; 56,6%		58,2 (31,9; 84,4); p < 0,001	2,84 (1,45; 5,56) p = 0,0023	0,58 (0,35; 0,81) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
CrI	49	34 (69,4%) 54,6%; 81,7%	13	3 (23,1%) 5,0%; 53,8%		46,3 (16,2; 76,4); p = 0,004	3,01 (1,10; 8,25) p = 0,0326	0,46 (0,20; 0,73) NNT = 3 (2; 5) p = 0,0006

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno wśród chorych z całkowitą remisją choroby, jak również u chorych z całkowitą remisją przy niepełnym przywróceniu czynności krwiotwórczej, obserwowano większy odsetek chorych bez MRD wśród chorych otrzymujących InO w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią.

Ogółem, wśród pacjentów uzyskujących CR lub CrI, odsetek chorych bez MRD wyniósł 78,4% w grupie InO oraz 28,1% w grupie kontrolnej (SOC), co było znamiennej statystycznie różnicą. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wskazującej na brak MRD było prawie trzykrotnie wyższe u chorych z grupy InO, w porównaniu do kontroli: RB = 2,79 (95% CI: 1,59; 4,90), p = 0,0004, a wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 4), tak więc lecząc 2 chorych InO zamiast SOC zyskamy jeden dodatkowy przypadek chorego bez MRD. Obliczona przez autorów badania różnica w odsetku chorych bez MRD wśród chorych z CR lub CrI wyniosła 50,3 (97,5%: 29,9; 70,6) punktów procentowych (p < 0,001).

Wśród chorych uzyskujących CR lub chorych uzyskujących CrI, rozpatrywanych jako osobne kategorie, również stwierdzono znamiennej wyższy odsetek chorych bez MRD wśród chorych otrzymujących InO, w porównaniu do SOC: 89,7% vs 31,6% w obrębie chorych z CR oraz 69,4% vs 23,1% w obrębie chorych z CrI. W obu tych grupach (CR oraz CrI) obserwowane różnice były znamiennej statystycznie, odpowiednio RB = 2,84 (95% CI: 1,45; 5,56), p = 0,0023, NNT = 2 (95% CI: 2; 3) oraz RB = 3,01 (95% CI: 1,10; 8,25), p = 0,0326, NNT = 3 (95% CI: 2; 5). Obserwacje te były zgodne z wyniki uzyskanymi przez autorów publikacji – różnice w odsetku chorych bez MRD pomiędzy grupami InO oraz SOC wyniosły

58,2 (97,5%: 31,9; 84,4) w grupie CR oraz 46,3 (97,5% CI: 16,2; 76,4) w grupie CRi, i w obu przypadkach były znamienne statystycznie (odpowiednio $p < 0,001$ oraz $p = 0,004$).

5.5.2.1 Analiza w podgrupach

Informacje odnośnie odsetka chorych bez minimalnej choroby resztkowej, w podziale na podgrupy wyróżnione pod względem wieku (dane dla populacji ITT, wśród chorych uzyskujących CR lub CRi) przedstawiono w publikacji *Jabbour 2018*. Na podstawie danych z tej publikacji udało się również obliczyć wyniki dla podgrupy wyróżnionej na podstawie braku lub obecności chromosomu Philadelphia. Z kolei, w doniesieniu konferencyjnym *Advani 2016* odnaleziono informacje o odsetku chorych bez minimalnej choroby resztkowej (wśród chorych z CR/CRi) w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju stosowanej terapii ratunkowej, natomiast w doniesieniu *Advani 2018* – w podgrupach wyróżnionych względem odsetka szpikowych komórek blastycznych. W doniesieniu *Kantarjian 2017b* przedstawiono z kolei wyniki w podgrupie chorych wyróżnionych ze względu na ekspresję CD22. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Chorzy z CR/CRi bez MRD w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii ratunkowej; InO vs SOC; badanie *INO-VATE* (doniesienie *Advani 2016*).

Źródło	Podgrupa	InO		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
Wiek							
<i>Jabbour 2018</i>	<55 lat	78	59 (75,6%) 65%; 85%	29	10 (34,5%) 18%; 54%	2,19 (1,31; 3,68) p = 0,0029	0,41 (0,21; 0,61) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
	≥55 lat	42	33 (78,6%) 63%; 90%	21	9 (42,9%) 22%; 66%	1,83 (1,09; 3,08) p = 0,0220	0,36 (0,11; 0,60) NNT = 3 (2; 9) p = 0,0043
Obecność chromosomu Ph							
<i>Jabbour 2018</i>	Ph-	104	79 (76,0%)	35	14 (40,0%)	1,90 (1,25; 2,89) p = 0,0028	0,36 (0,18; 0,54) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0001
	Ph+	16	13 (81,3%)	15	5 (33,3%)	2,44 (1,15; 5,18) p = 0,0205	0,48 (0,17; 0,78) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0021
Rodzaj terapii ratunkowej							
<i>Advani 2016</i>	Pierwsza linia terapii ratunkowej	83	64 (77,1%)	32	10 (31,3%)	2,47 (1,46; 4,18) p = 0,0008	0,46 (0,27; 0,64) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
	Druga linia terapii ratunkowej	37	28 (75,7%)	18	9 (50,0%)	1,51 (0,92; 2,49) p = 0,1020	0,26 (-0,01; 0,53) p = 0,0616

Źródło	Podgrupa	InO		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
kovej							
Odsetek blastycznych komórek szpikowych							
Advani 2018	<50%	39	29 (74,4%)	22	10 (45,5%)	1,64 (1,00; 2,68) p = 0,0506	0,29 (0,04; 0,54) p = 0,0230
	50% - 90%	59	52 (88,1%)	40	11 (27,5%)	3,20 (1,92; 5,35) p < 0,0001	0,61 (0,45; 0,77) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
	> 90%	21	16 (76,2%)	5	2 (40,0%)	1,90 (0,63; 5,72) p = 0,2508	0,36 (-0,10; 0,83) p = 0,1283
Ekspresja CD22							
Kantarjian 2017b	<90%	23*	14 (61%)	11*	5 (45%)	1,34 (0,65; 2,77) p = 0,4302	0,15 (-0,20; 0,51) p = 0,3954
	≥90%	83*	69 (83%)	33*	10 (30%)	2,74 (1,62; 4,64) p = 0,0002	0,53 (0,35; 0,70) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno chorzy w wieku < 55 lat, jak również pacjenci ≥ 55 lat otrzymujący inotuzumab ozogamycyny pozostawali znacząco częściej bez minimalnej choroby resztkowej, w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią, odpowiednio RB = 2,19 (95% CI: 1,31; 3,68), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0029 oraz RB = 1,83 (95% CI: 1,09; 3,08), NNT = 3 (95% CI: 2; 9), p = 0,0220.

W przypadku chorych z brakiem chromosomu Ph, oraz u tych gdzie był obecny, terapia InO skutkowała znacząco wyższym prawdopodobieństwem uzyskania statusu bez minimalnej choroby resztkowej, w porównaniu do SOC, a uzyskane wyniki były zbliżone do tych obserwowanych w głównej analizie: RB = 1,90 (95% CI: 1,25; 2,89), p = 0,0028, NNT = 3 (95% CI: 2; 6) wśród chorych z brakiem chromosomu Philadelphia oraz RB = 2,44 (95% CI: 1,15; 5,18); p = 0,0205, NNT = 3 (95% CI: 2; 6) u chorych z obecnym chromosomem Ph (InO vs SOC).

Istotne wyniki, wskazujące na korzyść inotuzumabu (zwiększenie prawdopodobieństwa pozostania bez minimalnej choroby resztkowej) odnotowano w przypadku pierwszej terapii ratunkowej. U chorych z drugą terapią ratunkową, obserwowany efekt nie był statystycznie znaczący, co mogło wynikać z małej liczebności tej podgrupy (choć kierunek efektu wciąż wskazywał na korzyść InO).

W podgrupach wyróżnionych pod względem odsetka blastycznych komórek szpikowych, jedynie wśród chorych z 50%-90% komórek blastycznych szpiku odnotowano statystycznie znaczące wyniki, wska-

zujące na znamienne wyższe prawdopodobieństwo pozostania bez minimalnej choroby resztkowej po zastosowaniu InO ($p < 0,0001$).

Wśród pacjentów z wysoką ekspresją CD22 ($\geq 90\%$) odnotowano znamienne statystycznie wyniki: prawdopodobieństwo pozostania bez MRD było niemal 3-krotnie wyższe w grupie InO w porównaniu do grupy SOC: RB = 2,74 (95% CI: 1,62; 4,64), $p = 0,0002$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

5.5.3 Czas trwania remisji choroby (DOR)

W badaniu *INO-VATE* czas remisji definiowano dla chorych uzyskujących całkowitą remisję lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego i był to czas od stwierdzenia remisji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nawrotu, przerwania leczenia z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu.

Wyniki dla całej badanej populacji, oraz dla chorych bez MRD oraz tych z MRD przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo, przedstawiono wyniki oceny w podgrupie chorych wyróżnionych ze względu na wiek (*Jabbour 2018*), oraz ekspresję CD22 (doniesienie konferencyjne *Kantarjian 2017b*).

Tabela 23. Czas trwania remisji choroby; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Podgrupa	InO		SOC		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Ogółem (CR lub CRi)	85	4,6 (3,9; 5,4)	31	3,1 (1,4; 4,9)	0,55 (0,31; 0,96); p = 0,03
brak MRD	69	4,9 (4,2; 6,1)	10	3,5 (1,0; 5,7)	0,57 (0,25; 1,30); p = 0,17
MRD	13	3,9 (0,9; 5,3)	18	1,8 (0,6; 4,9)	0,78 (0,33; 1,86); p = 0,58
Wiek <55 lat	104	5,4 (4,2; 8,0)	103	4,8 (2,9; 6,9)	0,615 (bd.); p = 0,0358
Wiek ≥ 55 lat	60	4,7 (3,8; 8,0)	59	3,2 (1,4; 5,2)	0,612 (bd.); p = 0,0379
Ekspresja CD22 <90%	23	3,9 (2,2; 5,9)	11	5,8 (1,4; 8,8)	1,317 (bd.); p = 0,7427
Ekspresja CD22 $\geq 90\%$	83	5,4 (4,3; 8,0)	33	3,1 (1,6; 4,8)	0,430 (bd.); p = 0,0001

MRD – minimalna choroba resztkowa (z ang. *minimal residual disease*).

Wśród chorych uzyskujących całkowitą remisję choroby lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej, czas trwania remisji był dłuższy u pacjentów leczonych InO, niż u pacjentów z SOC: mediana czasu remisji wyniosła 4,6 (95% CI: 3,9; 5,4) miesiące w grupie InO w porównaniu do 3,1 miesiące (95% CI: 1,4; 4,9) w grupie SOC. Różnice te były znamienne, a ryzyko

nawrotu choroby było o około 45% mniejsze po zastosowaniu InO: HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,96), $p = 0,03$.

Podobny trend odnotowano wśród chorych uzyskujących remisję oraz nie wykazujących minimalnej choroby resztkowej (zmniejszenie liczby komórek blastycznych $< 0,01\%$), oraz u chorych uzyskujących remisję z obecnością choroby resztkowej – w obu przypadkach mediana czasu remisji była wyższa u chorych otrzymujących InO w porównaniu do SOC, odpowiednio 4,9 (95% CI: 4,2; 6,1) vs 3,5 (95% CI: 1,0; 5,7) miesięcy, oraz 3,9 (95% CI: 0,9; 5,3) vs 1,8 (95% CI: 0,6; 4,9) miesięcy. Różnice te nie były istotne statystycznie: HR = 0,57 (95% CI: 0,25; 1,30), $p = 0,17$ dla chorych bez MRD oraz HR = 0,78 (95% CI: 0,33; 1,86) u chorych z MRD (InO vs SOC).

W publikacji *Jabbour 2018* podano wyniki oceny czasu trwania remisji u chorych z populacji ITT w podziale na podgrupy wyróżnione pod względem wieku. Zarówno wśród młodszych, jak i starszych chorych czas trwania remisji choroby był dłuższy w grupie inotuzumabu ozogamycyny, w porównaniu do standardowej terapii: mediana 5,4 vs 4,8 miesięcy u chorych < 55 lat oraz 4,7 vs 3,2 miesięcy u chorych ≥ 55 lat i w obu przypadkach różnice te były istotne statystycznie: HR = 0,615, $p = 0,0358$ oraz HR = 0,612, $p = 0,0379$. Nie wykazano, by wiek istotnie wpływał na czas trwania remisji choroby, zarówno w grupie interwencji, jak również w kontroli, odpowiednio HR = 0,75 (95% CI: 0,49; 1,15), $p = 0,09$ oraz HR = 0,77 (0,41; 1,44), $p = 0,20$ dla porównania grupy < 55 lat z grupą ≥ 55 lat (wartość p dla testu jednostronnego). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Kantarjian 2017b* przedstawiono analizę DOR w podgrupach wyróżnionych na podstawie ekspresji CD22 ($< 90\%$ lub $\geq 90\%$). Jedyne istotne wyniki odnotowano w podgrupie chorych z wysoką ekspresją CD22 – mediana DOR była dłuższa wśród chorych otrzymujących InO (5,4 miesiąca) w porównaniu do chorych otrzymujących SOC (3,1 miesiąca), HR = 0,430, $p = 0,0001$. W podgrupie chorych z ekspresją CD22 $< 90\%$ nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami ($p = 0,7427$), co mogło wynikać z małej liczebności tej podgrupy.

Autorzy badania podali również, że wśród chorych z CR lub CRi otrzymujących bezpośrednio po terapii przeszczep komórek macierzystych szpiku ($n = 41$ w grupie InO oraz $n = 10$ w grupie SOC), mediana czasu trwania remisji wyniosła 5,5 (95% CI: 4,9; 8,0) miesięcy w grupie InO oraz 5,7 (95% CI: 0,8; nie osiągnięto) miesięcy w grupie otrzymującej standardowe leczenie.

W doniesieniu konferencyjnym *Advani 2016* przedstawiono dodatkową analizę czasu trwania choroby w podgrupach wyróżnionych względem rodzaju otrzymanej terapii ratunkowej – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas trwania remisji choroby w podgrupach wyróżnionych pod względem terapii ratunkowej; InO vs SOC; badanie *INO-VATE* (*Advani 2016*).

	InO		SOC		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Pierwsza linia terapii ratunkowej	83	5,7 (4,7; 8,0)	32	5,2 (3,5; 6,9)	bd
Druga linia terapii ratunkowej	37	4,2 (3,2; 9,0)	18	2,9 (0,6; 3,5)	bd
HR pierwsza vs druga linia terapii ratunkowej (95% CI)	0,79 (0,50; 1,24); p = 0,1495		0,36 (0,17; 0,79); p = 0,0038		-

W doniesieniu nie przedstawiono porównania między analizowanymi grupami, a raczej związek pierwszej lub drugiej terapii ratunkowej z czasem remisji choroby – ogółem, chorzy otrzymujących pierwszą terapię ratunkową charakteryzowali się dłuższym okresem remisji choroby, niż ci otrzymujący drugą terapię ratunkową, ale wpływ rodzaju terapii był istotny jedynie w obrębie grupy SOC ($p = 0,0038$).

5.5.4 Przeżycie całkowite (OS)

Analizę przeżycia przeprowadzono w populacji ITT. Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (cenzorowanie w momencie ostatniej dostępnej daty, kiedy pacjent pozostawał przy życiu). Dane pochodziły z głównej publikacji badania *INO-VATE*, publikacji *Kantarjian 2017* oraz z doniesienia konferencyjnego *Kantarjian 2017c*, prezentującego uaktualnione wyniki badania. W doniesieniu tym przedstawiono dane odnośnie przeżycia z okresu obserwacji o medianie 6,6 (zakres: 0,0-49,7) miesięcy (data odcięcia: 5 stycznia 2017). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przeżycie całkowite; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Badanie	InO		SOC		HR (97,5% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
<i>INO-VATE</i>	164	7,7 (6,0; 9,2)	162	6,7 (4,9; 8,3)	0,77 (0,58; 1,03); $p = 0,04$
<i>Kantarjian 2017c</i>	164	7,7 (6,0; 9,2)	162	6,2 (4,7; 8,3)	0,751 (0,568; 0,993), $p = 0,0105$

Prawdopodobieństwo 1-rocznego oraz 2-letniego przeżycia (<i>Kantarjian 2017c</i>)					
Przeżycie 1-roczne, % (95% CI)	164	33,6% (26,4%; 40,9%)	162	32,0% (24,7%; 39,6%)	-
Przeżycie 2-letnie, % (95% CI)	164	22,8% (16,7%; 29,6%)	162	10,0% (5,7%; 15,5%)	-

Mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa wśród chorych otrzymujących InO w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią: 7,7 (95% CI: 6,0; 9,2) vs 6,7 (95% CI: 4,9; 8,3) miesięcy, jednak obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, a prawdopodobieństwo zgonu było podobne w obu grupach: HR = 0,77 (97,5% CI: 0,58; 1,03), p = 0,04. Autorzy podali, że odsetki 2-letniego przeżycia wyniosły 23% (95% CI: 16%; 30%) w grupie InO oraz 10% (95% CI: 5%; 16%) w grupie standardowej terapii.

Autorzy zaznaczyli, że nie wykazano istotnie większego przeżycia całkowitego według zakładanego progu p = 0,0208. Stwierdzono jednak, że obserwowane dane odnośnie przeżycia nie zachowywały wymaganego założenia o proporcjonalności hazardów, więc wykonano dodatkową analizę *post-hoc*, w której wykorzystano metodę ograniczenia średniego czasu przeżycia (ang. *restricted mean survival time analysis*) do określonej wartości (37,7 miesięcy). W analizie tej średni czas przeżycia całkowitego był istotnie wyższy u chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię: 13,9 (SE: 1,10) miesięcy vs 9,9 (SE: 0,85) miesięcy, p = 0,005.

W publikacji *Kantarjian 2017* przedstawiono informacje o przeżyciu całkowitym chorych biorących udział w badaniu *INO-VATE*, z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 4 stycznia 2017 roku), dla wszystkich chorych poddanych randomizacji (164 vs 162, InO vs SOC). W tej analizie, mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich chorych poddanych randomizacji wyniosła 6,6 (IQR: 3,0; 14,2) miesięcy. Bardziej szczegółowe dane dla tej daty odcięcia danych odnaleziono w doniesieniu *Kantarjian 2017c* – mediana przeżycia całkowitego w grupie InO wyniosła 7,7 (95% CI: 6,0; 9,2) miesiąca, a w grupie SOC 6,2 (95% CI: 4,7; 8,3) miesiąca. Prawdopodobieństwo zgonu okazało się istotnie, o 25% niższe podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny, HR = 0,751 (97,5% CI: 0,568; 0,993), p = 0,0105. Autorzy doniesienia podali również, że 1-roczone przeżycie wyniosło 33,6% (95% CI: 26,4%; 40,9%) w grupie InO oraz 32,0% (95% CI: 24,7%; 39,6%) w grupie SOC, natomiast 2-letnie przeżycie odpowiednio w tych grupach wyniosło 22,8% (95% CI: 16,7%; 29,6%) oraz 10,0% (95% CI: 5,7%; 15,5%).

W publikacji *Kantarjian 2017* podano również, że wśród chorych którzy otrzymali przeszczepienie komórek hematopoetycznych (SCT, n = 110, 77 vs 33 InO vs standardowa terapia), hazard względny zgo-

nu wynosił 1,227 (97,5% CI: 0,656; 2,292), ale wynik nie był znamieny statystycznie. Ogółem, przeżycie wśród chorych, którzy otrzymali SCT oraz mieli stwierdzoną chorobę zarostową żył wątrobowych było niskie – mediana przeżycia wyniosła 3 (95% CI: 1,1; 8,5) miesiące dla 17 chorych otrzymujących InO oraz 0,5 miesiąca dla 1 pacjenta otrzymującego standardową terapię. Autorzy zaznaczyli, że ryzyko zgonu było istotnie niższe u chorych otrzymujących InO, którzy następnie otrzymali SCT, niż u chorych otrzymujących InO, którzy nie otrzymali SCT ($p < 0,0001$, zarówno w jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej analizie regresji).

5.5.4.1 Analiza w podgrupach

W publikacji, *Jabbour 2018*, przedstawiono wyniki dla populacji ITT, w podziale na podgrupy wyróżnione pod względem wieku – chorych < 55 lat oraz chorych ≥ 55 lat. Dodatkowo, w odnalezionych doniesieniach konferencyjnych zidentyfikowano informacje odnośnie przeżycia całkowitego w kolejnych podgrupach: chorych wyróżnionych względem rodzaju terapii ratunkowej (*Advani 2016*), statusu CR/CRi oraz MRD (*Jabbour 2018a*), obecności chromosomu Philadelphia (*Stock 2018*), odsetka blastycznych komórek szpikowych (*Advani 2018*), ekspresji CD22 (*Kantarjian 2017b*) oraz zmian w genie MLL (*Advani 2017*). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przeżycie całkowite w określonych podgrupach; InO vs SOC; badanie INO-VATE.

Źródło	Podgrupa	InO		SOC		HR (95% CI), p
		N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Wiek						
<i>Jabbour 2018</i>	<55 lat:	104	8,6 (7,0; 11,1)	103	8,0 (4,9; 9,5)	0,680 (bd), p = 0,0092
	18-29 lat	39	11,1 (bd.)	36	9,1 (bd.)	0,53 (0,30; 0,92), p = 0,011
	30-54 lat	65	7,7 (bd.)	67	6,9 (bd.)	0,76 (0,51; 1,14); p = 0,092
	≥ 55 lat	60	5,6 (4,8; 8,0)	59	5,3 (4,2; 7,1)	0,90 (0,61; 1,33), p = 0,3024
Linia terapii ratunkowej						
<i>Advani 2016</i>	Pierwsza	108	8,6 (6,3; 11,6)	107	7,1 (5,3; 8,7)	0,69 (0,48; 0,99)[^]; p = 0,0094
	Druga	56	6,2 (4,5; 7,7)	55	5,2 (3,6; 12,2)	0,94 (0,58; 1,53) [^] ; p = 0,3934

Źródło	Podgrupa	InO		SOC		HR (95% CI), p
		N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Status CR/CRi oraz MRD						
<i>Jabbour 2018a</i>	CR/CRi oraz brak MRD	76	14,1 (8,6; 23,0)			bd.
	CR/CRi oraz MRD	45	7,2 (5,8; 10,8)			bd.
	Brak CR/CRi	43	2,6 (1,9; 3,6)			bd.
Obecność chromosomu Ph						
<i>Stock 2018</i>	Ph+	22	8,7 (3,6; 14,1)	27	8,4 (5,0; 14,3)	bd.
Odsetek blastycznych komórek szpikowych						
<i>Advani 2018</i>	> 90%	30	bd.		0,60 (0,32; 1,129)^, p = 0,03	
Ekspresja CD22						
<i>Kantarjian 2017b</i>	<90%	35	5,7 (4,5; 8,0)	36	7,7 (2,3; 14,2)	1,284 (bd.), p = 0,8295
	≥90%	107	8,4 (6,5; 11,8)	93	5,3 (4,5; 7,4)	0,538 (bd.); p < 0,0001
Status genu MLL						
<i>Advani 2017</i>	Zmiany w genie MLL	23	5,3 (2,6; 7,1)	27	5,5 (2,9; 9,4)	1,331 (0,679; 2,609)^
	Prawidłowy gen MLL	90	8,6 (5,8; 11,6)	87	7,6 (5,2; 11,6)	0,753 (0,509; 1,113)^
	t(4; 11)	6	4,2 (2,2; 12,6)	7	5,5 (1,0; 14,5)	1,697 (0,388; 7,417)^
	Zmiany w genie MLL i CD22 ≥ 90%	bd	bd	bd	bd	0,308 (0,130; 0,729)^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ 97,5% CI;

MLL – gen *mixed lineage leukemia* (oznaczany również KMT2A).

W obrębie wyróżnionych podgrup, czas przeżycia był podobny w grupie InO oraz SOC w przypadku starszych chorych (p = 0,3024 dla testu jednostronnego), natomiast wśród młodszych pacjentów odnotowano znamienny efekt inotuzumabu ozogamycyny względem SOC: HR = 0,680, p = 0,0092. W podgrupie ≥ 55 lat obserwowano podobny trend, ale wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej (mniejsza liczbowa podgrupa). W porównaniu do starszych chorych, u młodszych mediana przeżycia była dłuższa – 8,6 miesięcy vs 5,6 miesięcy wśród chorych leczonych inotuzumabem, oraz 8,0 vs 5,3 miesięcy u chorych otrzymujących standardową terapię. W grupie InO obserwowane różnice były znamienne statystycznie: HR dla porównania grupy < 55 lat z grupą ≥ 55 lat wyniósł 0,61 (95% CI: 0,43;

0,87), $p = 0,0032$ (dla testu jednostronnego), w grupie kontrolnej nie stwierdzono jednak znamiennej wpływu wieku na wynik oceny przeżycia ($p = 0,15$). Spośród pozostałych analiz w podgrupach, istotne różnice wskazujące na korzyść InO odnotowano wśród chorych otrzymujących pierwszą terapię ratunkową: HR = 0,69 (97,5% CI: 0,48; 0,99); $p = 0,0094$, oraz wśród chorych z ekspresją CD22 $\geq 90\%$: HR = 0,538, $p < 0,0001$ – w pozostałych analizach nie stwierdzono istotnych różnic, lub porównanie InO z SOC nie zostało wykonane.

W doniesienie *Advani 2018* przedstawiono dodatkowo informacje odnośnie odsetka chorych uzyskujących określone przeżycie (6, 12 oraz 24-miesięczne) w podgrupach wyróżnionych względem odsetka szpikowych komórek blastycznych – wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego przeżycia w podgrupach wyróżnionych względem odsetka komórek blastycznych; InO vs SOC; badanie *INO-VATE* (doniesienie *Advani 2018*).

Podgrupa z odsetkiem szpikowych komórek blastycznych	InO		SOC	
	N	odsetek (95% CI)	N	odsetek (95% CI)
6 miesięcy				
<50%	53	56.6 (42.3–68.7)	48	59.5 (43.7–72.3)
50% - 90%	79	61.7 (50.0–71.4)	83	51.3 (39.7–61.8)
> 90%	30	53.3 (34.3–69.1)	30	32.6 (16.4–49.8)
12 miesięcy				
<50%	53	34.0 (21.7–46.6)	48	38.8 (24.6–52.8)
50% - 90%	79	35.6 (25.1–46.2)	83	34.0 (23.7–44.6)
> 90%	30	26.7 (12.6–43.0)	30	12.2 (3.2–27.8)
24 miesiące				
<50%	53	30.0 (18.3–42.5)	48	2.4 (0.2–11.0)
50% - 90%	79	21.1 (12.8–30.8)	83	15.0 (8.0–24.0)
> 90%	30	13.3 (4.2–27.8)	30	8.1 (1.4–22.6)

Doniesienie *Jabbour 2017* prezentowało dodatkowo wyniki oceny OS wśród podgrup wyróżnionych na podstawie badań kariotypu (wyniki przedstawiono dla grupy InO). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyniki badań cytogenetycznych (analiza kariotypu); badanie *INO-VATE* (doniesienie *Jabbour 2017*).

Podgrupa	N	InO	
		Mediana OS (95% CI) [miesiące]	Przeżycie 1-roczone, %
Kariotyp diploidalny (≥ 20 chromosomów metafazowych)	35	9 (6; 16)	36% (21%; 52%)
Złożony kariotyp	28	7 (4; 12)	30% (14%; 47%)
Ph+	22	9 (4; 14)	41% (21%; 60%)
Kariotyp diploidalny (< 20 chromosomów metafazowych lub nieznana liczba)	11	5 (1; NO)	36% (11%; 63%)
Kariotyp hiperdiploidalny	8	6 (2; NO)	25% (4%; 56%)
MLL	8	5 (2; 13%)	25% (4%; 56%)
Ho-Tr	3	5 (2; 6)	0% (NO)
Del (9p)	2	NO	100% (100%; 100%)
Inne zmiany kariotypu	27	9 (5; NO)	41% (23%; 58%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ kariotyp typu *low hypodiploid/near triploidy*;

MLL –gen *mixed lineage leukemia* (oznaczany również KMT2A).

W analizowanych podgrupach mediany przeżycia wynosiły od 5 do 9 miesięcy, natomiast przeżycie jednoroczne wynosiło najczęściej 30-40%, choć zakres wynosił od 0 do 100%. Autorzy stwierdzili, że nie odnotowano istotnych różnic w wynikach dla tak wyróżnionych podgrup.

5.5.5 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniano w populacji ITT i zostało ono zdefiniowane jako czas od randomizacji do pojawienia się pierwszych dowodów progresji choroby (obiektywnej progresji, nawrotu choroby po uzyskaniu CR/CRi, przerwania leczenia z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia), rozpoczęcia nowego leczenia lub SCT bez uzyskania CR/CRi, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (cenzorowanie w momencie ostatniej poprawnie przeprowadzonej wizyty). Dodatkowo, pacjenci z udokumentowanym zdarzeniem po dłuższym okresie (> 28 tygodni, jeśli chory miał wykonaną ocenę poza wyjściową, lub > 12 tygodni gdy nie było wykonanej oceny poza wyjściową) od wcześniejszej oceny choroby byli cenzorowani w momencie wcześniejszej oceny (data randomizacji, w przypadku braku oceny z okresu obserwacji).

Uzyskane wyniki (publikacja główna do badania *INO-VATE* oraz doniesienie *Kantarjian 2017c*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Badanie	InO		SOC		HR (97,5% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
<i>INO-VATE</i>	164	5,0 (3,7; 5,6)	162	1,8 (1,5; 2,2)	0,45 (0,34; 0,61); p < 0,001
<i>Kantarjian 2017c</i>	164	5,0 (3,9; 5,8)	162	1,7 (1,4; 2,1)	0,450 (0,366; 0,602), p < 0,0001
Prawdopodobieństwo 1-rocznego oraz 2-letniego PFS (<i>Kantarjian 2017c</i>)					
PFS 1-roczone, % (95% CI)	164	18,2% (12,3%; 24,9%)	162	4,9% (2,0%; 9,8%)	-
PFS 2-letnie, % (95% CI)	164	13,2% (8,0%; 19,8%)	162	niemożliwe do oceny	-

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa u chorych leczonych InO, niż u chorych otrzymujących standardowe leczenie – 5,0 (95% CI: 3,7; 5,6) vs 1,8 (95% CI: 1,5; 2,2) miesięcy. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby było ponad dwukrotnie mniejsze w przypadku zastosowania InO względem standardowego leczenia: HR = 0,45 (97,5% CI: 0,34; 0,61) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,001$). Dane z najnowszej daty odcięcia danych (5 stycznia 2017 r.) potwierdziły to wnioskowanie – HR wyliczony przez badaczy na ich podstawie wyniósł 0,450 (97,5% CI: 0,366; 0,602), $p < 0,0001$. Autorzy doniesienia konferencyjnego *Kantarjian 2017c* przedstawili również prawdopodobieństwa uzyskania 1-rocznego oraz 2-letniego PFS. Jednoroczne PFS wyniosło 18,2% (95% CI: 12,3%; 24,9%) w grupie interwencji oraz 4,9% (95% CI: 2,0%; 9,8%) w grupie kontrolnej. Dwuletnie PFS udało się oszacować tylko dla grupy InO i wyniosło ono 13,2% (95% CI: 8,0%; 19,8%).

5.5.5.1 Analiza w podgrupach

Dane odnośnie PFS w populacji ITT, w podziale na młodszych i starszych chorych (< 55 oraz ≥ 55 lat) przedstawiono w publikacji *Jabbour 2018*. W doniesieniu *Advani 2016* przedstawiono informacje o podgrupach wyróżnionych pod względem terapii ratunkowej, w *Jabbour 2018a* – statusu CR/CRi oraz MRD, w doniesieniu *Kantarjian 2017b* – ekspresji CD22, natomiast w doniesieniu *Stock 2018* – o wynikach w podgrupie chorych z Ph+. Dane dotyczące podgrup wyróżnionych względem odsetka szpikowych komórek blastycznych przedstawiono w doniesieniu *Advani 2018*.

Wyniki uzyskane w tych podgrupach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji choroby w określonych podgrupach; InO vs SOC; badanie INOVATE.

Źródło	Podgrupa	InO		SOC		HR (95% CI), p
		N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
Wiek						
<i>Jabbour 2018</i>	<55 lat	104	5,0 (3,7; 6,0)	103	1,6 (1,3; 2,1)	0,433, p < 0,0001
	≥55 lat	60	4,9 (3,4; 5,7)	59	2,0 (1,4; 3,0)	0,528, p < 0,0006
Linia terapii ratunkowej						
<i>Advani 2016</i>	Pierwsza	108	5,4 (4,4; 6,3)	107	1,8 (1,6; 2,6)	0,49 (0,34; 0,71)[^]; p < 0,0001
	Druga	56	3,9 (2,7; 5,0)	55	1,4 (1,2; 2,0)	0,38 (0,23; 0,64)[^]; p < 0,0001
Status CR/CRi oraz MRD						
<i>Jabbour 2018a</i>	CR/CRi oraz brak MRD	76	8,6 (6,2; 11,4)			bd
	CR/CRi oraz MRD	45	5,4 (3,9; 6,2)			bd
	Brak CR/CRi	43	1,4 (1,0; 1,9)			bd
Obecność chromosomu Ph						
<i>Stock 2018</i>	Ph+	22	3,9 (2,1; 9,2)	27	3,1 (1,1; 6,2)	bd
Odsetek blastycznych komórek szpikowych						
<i>Advani 2018</i>	<50%	53	bd	48	bd	0,44 (0,26; 0,74)[^]; p = 0,0001
	50% – 90%	79	bd	83	bd	0,50 (0,34; 0,75)[^]; p < 0,0001
	> 90%	30	bd	30	bd	0,33 (0,16; 0,69)[^]; p = 0,0002
Ekspresja CD22						
<i>Kantarjian 2017b</i>	<90%	35	3,2 (bd.)	36	1,6 (bd.)	0,661 (0,372; 1,176) [^]
	≥90%	107	5,3 (bd.)	93	1,8 (bd.)	0,396 (0,271; 0,578)[^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] 97,5% CI.

W populacji ITT, zarówno wśród młodszych, jak i starszych pacjentów obserwowano znamienne wyższą skuteczność inotuzumabu ozogamycyny nad SOC w wydłużaniu czasu wolnego od progresji choroby, HR odpowiednio 0,433 (p < 0,0001 dla testu jednostronnego) oraz 0,528 (p < 0,0006 dla testu jednostronnego). Nie stwierdzono jednak, by w obrębie danych interwencji występowały znamienne róż-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

nice między młodszymi oraz starszymi chorymi ($p = 0,1$ oraz $p = 0,56$ dla testu jednostronnego, InO vs SOC). Analizy w podgrupach wyróżnionych pod względem rodzaju terapii ratunkowej oraz odsetka blastycznych komórek szpikowych również wskazywały na istotny, korzystny efekt InO, podobnie jak analiza wśród pacjentów z wysoką ekspresją CD22. W przypadku analizy w pozostałych podgrupach (obecność chromosomu Philadelphia, status CR/CRi oraz MRD) nie przedstawiono oceny różnic między InO a SOC.

W poniższej tabeli zamieszczono dodatkowe wyniki oceny PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie analizy kariotypu, przedstawionych w doniesieniu konferencyjnym *Jabbour 2018*.

Tabela 31. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyniki badań cytogenetycznych (analiza kariotypu); badanie *INO-VATE* (doniesienie *Jabbour 2017*).

Podgrupa	N	InO	
		Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	PFS 1-roczone, %
Kariotyp diploidalny (≥ 20 chromosomów metafazowych)	35	6 (5; 9)	25% (12%; 41%)
Złożony kariotyp	28	5 (3; 6)	12% (3%; 28%)
Ph+	22	4 (2; 10)	26% (9%; 46%)
Kariotyp diploidalny (< 20 chromosomów metafazowych lub nieznaną liczbą)	11	3 (1; 5)	NO
Kariotyp hiperdiploidalny	8	3 (1; 9)	0 (NO)
MLL	8	2 (1; 3)	0 (NO)
Ho-Tr	3	4 (2; 5)	0 (NO)
Del (9p)	2	NO	100% (100%; 100%)
Inne zmiany kariotypu	27	5 (3; 9)	20% (7%; 38%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ kariotyp typu *low hypodiploid/near triploidy*;

MLL – gen *mixed lineage leukemia* (oznaczany również KMT2A).

Mediany PFS wynosiły od 3 do 6 miesięcy, natomiast prawdopodobieństwo uzyskania rocznego PFS różniło się w zależności od podgrup, wynosząc od 0 do 100% - jednak poza tymi skrajnymi wartościami, wyniki mieściły się w zakresie 12% do 26%.

5.5.6 Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

W badaniu *INO-VATE* oceniono odsetek chorych, którzy otrzymali przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT, ang. *haematopoetic stem cell transplantation*) po zakończeniu oceniających terapii. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Odsetek HSCT po terapii; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Grupa	InO		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem	109	45 (41,3%)	109	12 (11,0%)	3,75 (2,10; 6,69) p < 0,0001	0,30 (0,19; 0,41) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
CR lub CRi	85	41 (48,2%)	31	10 (32,3%)	1,50 (0,86; 2,61) p = 0,1558	0,16 (-0,04; 0,36) p = 0,1099
Dłuższy okres obserwacji (odcięcie danych 8.03.2016)	164	77 (47,0%)	162	33 (20,4%)	2,30 (1,63; 3,26) p < 0,0001	0,27 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
<i>Kantarjian 2017c</i>	164	79 (48,2%)	162	35 (21,6%)	2,23 (1,60; 3,11) p < 0,0001	0,27 (0,17; 0,36) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001

Ogółem, przeszczepienie komórek macierzystych było możliwe u istotnie większego odsetka chorych otrzymujących InO, niż u chorych otrzymujących standardową terapię: 41,3% vs 11,0%, co wskazywało na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa otrzymania HSCT po zakończeniu prowadzonej terapii InO: RB = 3,75 (95% CI: 2,10; 6,69), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Większość pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych po terapii stanowili chorzy uzyskujących CR lub CRi (41/45 [91%] chorych w grupie InO oraz 10/12 [83%] w grupie SOC). W obrębie podgrupy chorych z CR lub CRi, 48,2% chorych otrzymujących InO oraz 32,3% chorych otrzymujących SOC otrzymało przeszczepienie komórek macierzystych szpiku – różnice te nie były znamienne statystycznie (p = 0,1558). Wśród tych pacjentów, mediana czasu trwania remisji wyniosła 5,5 (95% CI: 4,9; 8,0) miesięcy w grupie InO oraz 5,7 (95% CI: 0,8; nie osiągnięto) miesięcy w grupie standardowej terapii.

W dalszym okresie obserwacji (odcięcie danych 8 marca 2016 roku, publikacja *Kantarjian 2017*) przeszczepienie komórek macierzystych ogółem w całej populacji poddanej randomizacji otrzymało 77 (47,0%) chorych otrzymujących inotuzumab ozogamycyny, oraz 33 (20,4%) chorych otrzymujących standardową terapię – obserwowane różnice były znamienne statystycznie: RB = 2,30 (95% CI: 1,63;

3,26), NNT = 4 (95% CI: 3; 6), $p < 0,0001$. Zaznaczono, że wśród chorych otrzymujących HSCT, mniej pacjentów w grupie InO niż w grupie kontrolnej wymagało więcej niż jednego schematu indukcyjnego przed HSCT: 6/77 (8%) vs 15/33 (45%), RB = 0,17 (95% CI: 0,07; 0,40), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 2; 6). W publikacji *Jabbour 2018* podano dalsze informacje odnośnie chorych otrzymujących inotuzumab ozogamycyny – wśród 77 chorych otrzymujących HSCT, 60 (58%) miało < 55 lat, natomiast 17 (28%) 55 lat lub więcej. Wśród 60 młodszych chorych, u 10 (17%) odnotowano VOD po przeszczepieniu, natomiast w grupie starszych chorych takie zdarzenie odnotowano 7 (41%) chorych. Dalsze informacje przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Kantarjian 2017c*, gdzie przedstawiono analizę z odcięciem danych 5 stycznia 2017 roku. Odsetek chorych otrzymujących HSCT w populacji ogólnej uległ dalszemu zwiększeniu: 79 (48,2%) vs 35 (21,6%), RR = 2,23 (95% CI: 1,60; 3,11), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 7). Wśród 79 chorych z grupy InO, którzy otrzymali HSCT, u 18 (22,8%) stwierdzono wystąpienie VOD (5 z poprzednim HSCT), natomiast wśród 35 chorych z grupy SOC u 3 (8,6%) stwierdzono VOD (1 z poprzednim HSCT).

5.5.7 Ocena jakości życia

Dane odnośnie wyników oceny jakości życia przedstawiono w publikacji *Kantarjian 2018*. Ocenę wykonano w populacji ITT, wykorzystując kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D (w tym ocena EQ-5D VAS). Dane zbierano wyjściowo (pierwszy dzień pierwszego cyklu), następnie pierwszego dnia każdego kolejnego cyklu, oraz na końcu leczenia (przed wykonaniem testów zaplanowanych w ramach badania i dyskusją ich wyników z lekarzem prowadzącym). Kwestionariusz uznawano za poprawnie wypełniony, gdy pacjent odpowiedział na > 50% pytań w EORTC QLQ-C30 oraz na wszystkie pytania w EQ-5D. Za minimalną istotną klinicznie różnicę przyjęto zmianę wyniku EQ-5D o 0,08 punktu, oraz zmianę o 7 punktów w skali EQ-VAS. W przypadku kwestionariusza QLQ-C30, za klinicznie istotne uznaje się zmiany w zakresie 5-10 punktów w skali 1-100 punktów, przy czym nowsze wytyczne sugerują, że należy zwrócić szczególną uwagę na chorych, u których stwierdza się zmniejszenie wyniku ≥ 6 punktów, oraz tych u których występuje wzrost wyniku o ≥ 3 punkty.

W momencie przeprowadzania oceny jakości życia u chorych w badaniu *INO-VATE* z populacji bezpieczeństwa (chorzy otrzymujący przynajmniej jedną dawkę leku), mediana okresu obserwacji wyniosła 7,5 miesiąca (zakres: 0,33-37,75) w grupie interwencji oraz 5,4 miesiące (zakres: 0,03-39,75) w grupie SOC, natomiast mediana czasu leczenia wyniosła odpowiednio 8,9 tygodni (zakres: 0,1-26,4) oraz 0,9 tygodni (zakres: 0,1-15,6).

Szczegółowy opis obu instrumentów wykorzystanych w badaniu do oceny jakości życia przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

5.5.7.1 Ocena EORTC QLQ-C30

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, ustalone w okresie leczenia chorych. Wyższy wynik oznaczał lepszą jakość życia pacjenta w ocenie funkcjonowania, a gorszą jakość życia w ocenie objawów/obciążenia finansowego.

Tabela 33. Wynik oceny jakości życia według skali EORTC QLQ-C30; InO vs SOC; badanie INO-VATE.

Oceniany element	InO	SOC	MD (95% CI)
Ocena funkcjonowania – średni wynik na końcu leczenia			
Funkcjonowanie fizyczne	75,0	68,1	6,9 (1,4; 12,3), p < 0,05
Pełnienie ról społecznych	64,7	53,4	11,4 (3,2; 19,5); p < 0,05
Funkcjonowanie emocjonalne	77,1	79,6	-2,5 (bd.); NS
Funkcjonowanie poznawcze	85,3	82,5	2,8 (bd.); NS
Funkcjonowanie socjalne	68,1	59,8	8,4 (0,7; 16,1); p < 0,05
Ogólna ocena stanu zdrowia	62,1	57,8	4,3 (bd.); NS
Ocena objawów/obciążenia finansowego – średni wynik na końcu leczenia			
Duszność	14,7	19,4	-4,7 (-10,8; 1,4); NS
Bezsenna	25,4	27,1	-1,7 (bd.); NS
Utrata apetytu	17,6	26,3	-8,7 (-16,0; -1,4); p < 0,05
Zaparcia	12,1	10,7	-1,4 (bd.); NS
Biegunka	5,9	8,9	-3,0 (bd.); NS
Problemy finansowe	29,5	32,0	-2,5 (bd.); NS
Zmęczenie	35,0	39,4	-4,4 (-10,8; 2,0); NS
Nudności i wymioty	8,7	10,4	-1,7 (bd.); NS
Ból	21,3	22,0	-0,7 (bd.); NS

Ogółem, jakość życia u chorych otrzymujących InO była liczbowo lepsza w większości ocenianych domen (z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego oraz oceny zaparcí) w porównaniu do SOC. Ogólna ocena stanu zdrowia wskazywała na korzyść InO (różnica 4,3 punktu), jednak wynik nie był znamieny statystycznie. Istotnie statystycznie wyniki w ocenie funkcjonowania stwierdzono dla domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne: MD = 6,9 (95% CI: 1,4; 12,3), p < 0,05, domeny oceniającej zdolność do wypełniania określonej roli społecznej, MD = 11,4 (3,2; 19,5), p < 0,05 oraz domeny oceniającej funkcjonowanie socjalne, MD = 8,4 (95% CI: 0,7; 16,1), p < 0,05 – wszystkie te wyniki wskazywały na po-

prawę jakości życia po zastosowaniu inotuzumabu ozogamycyny. Z kolei, w ocenie objawów istotne wyniki, również wskazujące na korzyść inotuzumabu ozogamycyny, stwierdzono w ocenie występowania utraty apetytu: MD = -8,7 (95% CI: -16,0; -1,4); $p < 0,05$. We wszystkich domenach, w których odnotowano znamienne statystycznie różnice, stwierdzono również istotność kliniczną wyniku (różnica wynosząca 5 lub więcej). W żadnej z domen kwestionariusza nie odnotowano istotnie gorszego wyniku dla grupy InO.

5.5.7.2 Ocena EQ-5D

Informacje odnośnie wyniku oceny jakości życia według skali EQ-5D (EQ-5D index oraz EQ-VAS) przedstawiono w tabeli poniżej. Wyższy wynik wskazywał na poprawę jakości życia.

Tabela 34. Wynik oceny jakości życia według skali EQ-5D; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Oceniany element	InO	SOC	MD (95% CI)
EQ-5D Index	0,80	0,76	0,04 (-0,01; 0,07); NS
EQ-VAS	67,1	62,5	4,6 (bd.); NS

Wynik oceny jakości życia według skali EQ-5D wskazywał na liczbowo wyższy efekt terapeutyczny InO, jednak różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie. Autorzy zaznaczyli, że w domenach ocenianych w kwestionariuszu dotyczących funkcjonowania fizycznego, socjalnego oraz pełnienia określonej roli społecznej (które obejmowały również ocenę możliwości poruszania się, wykonywania codziennych czynności oraz samodzielnej opieki) pacjenci otrzymujący InO najczęściej raportowali „brak problemów”, a w mniejszym zakresie „niewielkie problemy” lub „duże problemy”, w porównaniu do chorych otrzymujących SOC. W ocenie bólu podobny odsetek chorych w obu grupach zgłaszał „brak problemów”, jednak więcej chorych zgłaszało „duże problemy” z bólem w grupie SOC na końcu okresu leczenia (8% vs 2%, SOC vs InO). W żadnej z domen kwestionariusza nie odnotowano istotnie gorszego wyniku dla grupy InO. Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 35. Ocena jakości życia według skali EQ-5D; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Domena, n (%)	InO, N=164				SOC, N=162			
	n^	Brak problemów	Niewielkie problemy	Poważne problemy	n^	Brak problemów	Niewielkie problemy	Poważne problemy
Mobilność								
Początek	151	89 (58,9%)	61 (40,4%)	1 (0,7%)	116	78 (67,2%)	37 (31,9%)	1 (0,9%)
Koniec leczenia	108	70 (64,8%)	36 (33,3%)	2 (1,9%)	71	38 (53,5%)	31 (43,7%)	2 (2,8%)

Domena, n (%)	InO, N=164				SOC, N=162			
	n [^]	Brak problemów	Niewielkie problemy	Poważne problemy	n [^]	Brak problemów	Niewielkie problemy	Poważne problemy
Samoopieka								
Początek	151	126 (83,4%)	24 (15,9%)	1 (0,7%)	116	94 (81,0%)	19 (16,4%)	3 (2,6%)
Koniec leczenia	108	92 (85,2%)	14 (13,0%)	2 (1,9%)	71	58 (81,7%)	11 (15,5%)	2 (2,8%)
Codzienne aktywności								
Początek	151	59 (39,1%)	72 (47,7%)	20 (13,2%)	116	43 (37,1%)	59 (50,9%)	14 (12,1%)
Koniec leczenia	107	50 (46,7%)	46 (43,0%)	11 (10,3%)	70	24 (34,3%)	32 (45,7%)	14 (20,0%)
Ból/Dyskomfort								
Początek	151	76 (50,3%)	67 (44,4%)	8 (5,3%)	116	53 (45,7%)	53 (45,7%)	10 (8,6%)
Koniec leczenia	108	51 (47,2%)	55 (50,9%)	2 (1,9%)	71	34 (47,9%)	31 (43,7%)	6 (8,5%)
Niepokój/Depresja								
Początek	150	79 (52,7%)	68 (45,3%)	3 (2,0%)	115	58 (50,4%)	51 (44,3%)	6 (5,2%)
Koniec leczenia	108	55 (50,9%)	52 (48,1%)	1 (0,9%)	71	41 (57,7%)	26 (36,6%)	4 (5,6%)

[^] liczba pacjentów, którzy wypełnili odpowiedź na ≥ 1 pytanie kwestionariusza EQ-5D.

5.5.7.3 Ocena jakości życia w wybranych podgrupach

W publikacji *Kantarjian 2018* przedstawiono również wyniki oceny jakości życia w wybranych podgrupach chorych, wyróżnionych ze względu na wiek (< 55 lat vs ≥ 55 lat), status hospitalizacji (hospitalizacja/brak hospitalizacji) oraz uzyskanie remisji choroby (CR lub CRi vs brak remisji).

Wyniki w podgrupach wyróżnionych względem wieku (n = 103 vs n = 104 u chorych < 55 lat oraz n = 60 vs n = 59 u chorych ≥ 55 lat, InO vs SOC) były zgodne z tymi obserwowanymi w populacji ogólnej badania. Chorzy w wieku 55 lat lub więcej w ramieniu InO uzyskiwali istotnie lepsze wyniki w domenach funkcjonowania fizycznego oraz socjalnego kwestionariusza EORTC QLQ-C30, lecz jednocześnie znamienne gorsze w domenie oceniającej funkcjonowanie emocjonalne, w porównaniu do chorych z grupy SOC w tej samej podgrupie wiekowej.

Wyniki oceny jakości życia były porównywane między chorymi poddanymi hospitalizacji i pacjentami nie hospitalizowanymi, bez względu na ramię leczenia. Łącznie u pacjentów nie poddanych hospitalizacji odnotowano poprawę względem wartości wyjściowych w niemal każdej z ocenianych domen jakości życia, w tym ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania oraz objawów. Z kolei u chorych poddanych hospitalizacji (bez względu na leczenie), obserwowano pogorszenie, lub minimalną poprawę wyniku oceny jakości życia.

Ogółem, w momencie przeprowadzenia oceny, w całej populacji ITT, 170 chorych uzyskało CR lub CRi (120 w grupie InO oraz 50 w grupie SOC). Wśród tych chorych odnotowano poprawę wyniku EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w większości ocenianych domen, z wyjątkiem oceny objawu choroby w postaci zaparć, które nie uległy zmianie. Wśród chorych nie uzyskujących remisji choroby (n = 156) ogółem stwierdzano brak zmian, lub pogorszenie wyniku od wartości wyjściowej. Istotnie statystycznie różnice wykazano dla domen oceniających funkcjonowanie fizyczne, możliwość pełnienia określonej roli społecznej, oraz objawy duszności, a także w wyniku EQ-VAS i wskazywały na lepsze wyniki oceny jakości życia u chorych uzyskujących remisję CR lub CRi.

5.6 Bezpieczeństwo

5.6.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu *INO-VATE* przedstawiono informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Wyniki przedstawiono w podziale na ogólne oraz zdarzenia w stopniu 3 lub więcej, a także w podziale pod względem związku z leczeniem. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane ogółem; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem						
Bez względu na związek z leczeniem	139	136 (97,8%)	120	119 (99,2%)	0,99 (0,96; 1,02) p = 0,3738	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,3726
Związane z leczeniem	139	119 (85,6%)	120	109 (90,8%)	0,94 (0,86; 1,03) p = 0,1910	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,1890
≥3 stopnia						
Bez względu na związek z leczeniem	139	126 (90,6%)	120	114 (95,0%)	0,95 (0,89; 1,02) p = 0,1723	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1699
Związane z leczeniem	139	96 (69,1%)	120	93 (77,5%)	0,89 (0,77; 1,03) p = 0,1250	-0,08 (-0,19; 0,02) p = 0,1229

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona wśród chorych otrzymujących InO oraz wśród chorych leczonych standardową terapią: 97,8% vs 99,2%; odsetki te były również zbliżone gdy brano pod uwagę jedynie zdarzenia związane z leczeniem: 85,6% vs 90,8%. Nie wykazano istotności statystycznej różnic między analizowanymi grupami, odpowiednio RR = 0,99 (95% CI: 0,96; 1,02), p = 0,3738 oraz RR = 0,94 (95% CI: 0,86; 1,03), p = 0,1910.

W badaniu *INO-VATE* przedstawiono również informacje dla zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia lub wyższym. Podobnie jak w przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych, odsetki chorych ze zdarzeniem niepożądany w 3 stopniu nasilenia lub wyższym nie różniły się znamienne między analizowanymi grupami: 90,6% vs 95,0%, RR = 0,95 (95% CI: 0,89; 1,02), p = 0,1723 dla zdarzeń bez względu na związek z leczeniem, oraz 69,1% vs 77,5%, RR = 0,89 (95% CI: 0,77; 1,03), p = 0,1250 dla AEs związanych z leczeniem.

5.6.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

Informacje o występowaniu ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAE) u chorych biorących udział w badaniu *INO-VATE* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Zdarzenia niepożądane	N	InO n (%)	N	SOC n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem						
SAE	139	67 (48,2%)	120	55 (45,8%)	1,05 (0,81; 1,36) p = 0,7040	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7033
≥3 stopnia						
SAE	139	64 (46,0%)	120	52 (43,3%)	1,06 (0,81; 1,40) p = 0,6626	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,6616

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 48,2% chorych z grupy InO, oraz u 45,8% chorych otrzymujących standardową terapię – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między rozpatrywanymi grupami chorych, RR = 1,05 (95% CI: 0,81; 1,36), p = 0,7040. Podobnie, w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym, nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi grupami: RR = 1,06 (95% CI: 0,81; 1,40), p = 0,6626.

W tabeli poniżej zestawiono poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia.

Tabela 38. Poszczególne ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

SAE	N	InO n (%)	N	SOC n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Gorączka neutropeniczna	139	16 (11,5%)	120	22 (18,3%)	0,63 (0,35; 1,14) p = 0,1258	-0,07 (-0,16; 0,02) p = 0,1253
Choroba zarostowa	139	15 (10,8%)	120	1 (0,8%)	12,95 (1,74; 96,59)	0,10 (0,05; 0,15)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

SAE	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
żył wątrobowych (VOD)					p = 0,0125	NNH = 11 (7; 22) p = 0,0003
Posocznica	139	3 (2,2%)	120	6 (5,0%)	0,43 (0,11; 1,69) p = 0,2274	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2247
Gorączka	139	4 (2,9%)	120	3 (2,5%)	1,15 (0,26; 5,04) p = 0,8519	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8510
Progresja choroby	139	5 (3,6%)	120	2 (1,7%)	2,16 (0,43; 10,92) p = 0,3524	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3258
Zapalenie płuc	139	5 (3,6%)	120	1 (0,8%)	4,32 (0,51; 36,44) p = 0,1790	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1214
Gorączka neutropeniczna	139	3 (2,2%)	120	2 (1,7%)	1,29 (0,22; 7,62) p = 0,7750	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7722
Niewydolność oddechowa	139	1 (0,7%)	120	4 (3,3%)	0,22 (0,02; 1,90) p = 0,1676	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1439
Ból brzucha	139	3 (2,2%)	120	1 (0,8%)	2,59 (0,27; 24,57) p = 0,4071	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3726
Wstrząs septyczny	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Posocznica (Escherichia)	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Niewydolność wielonarządowa	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Hiperbilirubinemia	139	0 (0,0%)	120	3 (2,5%)	0,12 (0,01; 2,37) p = 0,1651	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1193
Niedociśnienie tętnicze	139	0 (0,0%)	120	3 (2,5%)	0,12 (0,01; 2,37) p = 0,1651	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1193
Zapalenie jamy ustnej	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Bakteriemia	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Zapalenie okrężnicy (Clostridium difficile)	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Nudności	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Grypa	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Astenia	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Pancytopenia	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298
Zespół rozpadu guza	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

SAE	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ostra niewydolność nerek	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Zakażenie pałeczką zapalenia płuc	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298
Grzybicze zapalenie płuc	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano najczęściej gorączkę neutropeniczną oraz chorobę zatorową żył wątrobowych, ale tylko w przypadku drugiego z tych zdarzeń odnotowano znamienne statystycznie wyniki wskazujące na zwiększone ryzyko jego wystąpienia u chorych leczonych InO – RR = 12,95 (95% CI: 1,74; 96,59), p = 0,0125, NNH = 17 (95% CI: 7; 22).

Poniżej w tabeli zebrano również dane odnośnie chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w 3 lub wyższym stopniu nasilenia.

Tabela 39. Poszczególne ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

SAEs ≥ 3 stopnia	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Gorączka neutropeniczna	139	15 (10,8%)	120	21 (17,5%)	0,62 (0,33; 1,14) p = 0,1240	-0,07 (-0,15; 0,02) p = 0,1234
Choroba zatorowa żył wątrobowych (VOD)	139	13 (9,4%)	120	1 (0,8%)	11,22 (1,49; 84,54) p = 0,0189	0,09 (0,03; 0,14) NNH = 12 (8; 30) p = 0,0011
Posocznica	139	3 (2,2%)	120	6 (5,0%)	0,43 (0,11; 1,69) p = 0,2274	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2247
Gorączka	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Progresja choroby	139	5 (3,6%)	120	2 (1,7%)	2,16 (0,43; 10,92) p = 0,3524	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3258
Zapalenie płuc	139	5 (3,6%)	120	0 (0,0%)	9,51 (0,53; 170,18) p = 0,1260	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0390
Gorączka neutropeniczna	139	3 (2,2%)	120	2 (1,7%)	1,29 (0,22; 7,62) p = 0,7750	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7722
Niewydolność oddechowa	139	1 (0,7%)	120	4 (3,3%)	0,22 (0,02; 1,90) p = 0,1676	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1439
Ból brzucha	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Wstrząs septyczny	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81)	0,01 (-0,02; 0,03)

SAEs ≥3 stopnia	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,6540	p = 0,6432
Posocznica (Escherichia)	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Niewydolność wielonarządowa	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Hiperbilirubinemia	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298
Niedociśnienie tętnicze	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298
Zapalenie jamy ustnej	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Bakteriemia	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Zapalenie okrężnicy (Clostridium difficile)	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Nudności	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Grypa	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Astenia	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Pancytopenia	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298
Zespół rozpadu guza	139	1 (0,7%)	120	0 (0,0%)	2,59 (0,11; 63,06) p = 0,5585	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4922
Ostra niewydolność nerek	139	1 (0,7%)	120	0 (0,0%)	2,59 (0,11; 63,06) p = 0,5585	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4922
Zakażenie pałeczką zapalenia płuc	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298
Grzybicze zapalenie płuc	139	0 (0,0%)	120	2 (1,7%)	0,17 (0,01; 3,57) p = 0,2557	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2298

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podobnie jak w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, wśród zdarzeń w 3 lub większym stopniu najczęściej obserwowano gorączkę neutropeniczną oraz chorobę zarostową żył wątrobowych (VOD) – jedyne istotne różnice odnotowano dla częstości występowania VOD, która była istotnie wyższa u chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych otrzymujących najlepszą opiekę medyczną: RR = 11,22 (95% CI: 1,49; 84,54), p = 0,0189, NNH = 12 (95% CI: 8; 30).

5.6.3 Zgony

Informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych w 5 stopniu nasilenia (zgonów) podczas terapii InO lub standardowego postępowania w ramach badania *INO-VATE* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zgony; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zgon (AE 5 stopnia)	139	17 (12,2%)	120	11 (9,2%)	1,33 (0,65; 2,74) p = 0,4312	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,4237
Zgon (AE 5 stopnia) związany z leczeniem	139	4 (2,9%)	120	2 (1,7%)	1,73 (0,32; 9,26) p = 0,5239	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5099

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odnotowano 17 (12,2%) zgonów w grupie InO, oraz 11 (9,2%) zgonów w grupie SOC – różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 1,33 (95% CI: 0,65; 2,74), p = 0,4312. Za związane z leczeniem uznano 4 (2,9%) zgony w grupie InO oraz 2 (1,7%) zgony w grupie kontrolnej, a obserwowane różnice również nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: RR = 1,73 (95% CI: 0,32; 9,26), p = 0,5239. Autorzy zaznaczyli, że 2 zgony w grupie InO nastąpiły w wyniku choroby zrostowej żył wątrobowych (VOD).

5.6.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zebrano dane odnośnie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) u chorych biorących udział w badaniu *INO-VATE*.

Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	62 (44,6%)	120	73 (60,8%)	0,73 (0,58; 0,93) p = 0,0095	-0,16 (-0,28; -0,04) NNT = 7 (4; 24) p = 0,0082
Neutropenia	139	67 (48,2%)	120	53 (44,2%)	1,09 (0,84; 1,42) p = 0,5177	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,5156
Niedokrwistość	139	42 (30,2%)	120	64 (53,3%)	0,57 (0,42; 0,77) p = 0,0002	-0,23 (-0,35; -0,11) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0001
Nudności	139	44 (31,7%)	120	56 (46,7%)	0,68 (0,50; 0,93) p = 0,0142	-0,15 (-0,27; -0,03) NNT = 7 (4; 32) p = 0,0127

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Gorączka neutropeniczna	139	37 (26,6%)	120	62 (51,7%)	0,52 (0,37; 0,71) p < 0,0001	-0,25 (-0,37; -0,13) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001
Gorączka	139	37 (26,6%)	120	51 (42,5%)	0,63 (0,44; 0,88) p = 0,0080	-0,16 (-0,27; -0,04) NNT = 7 (4; 23) p = 0,0068
Leukopenia	139	38 (27,3%)	120	47 (39,2%)	0,70 (0,49; 0,99) p = 0,0447	-0,12 (-0,23; 0,00) NNT = 9 (5; 267) p = 0,0429
Biegunka	139	25 (18,0%)	120	48 (40,0%)	0,45 (0,30; 0,68) p = 0,0002	-0,22 (-0,33; -0,11) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
Ból głowy	139	39 (28,1%)	120	33 (27,5%)	1,02 (0,69; 1,51) p = 0,9205	0,01 (-0,10; 0,11) p = 0,9204
Limfopenia	139	24 (17,3%)	120	34 (28,3%)	0,61 (0,38; 0,97) p = 0,0356	-0,11 (-0,21; -0,01) NNT = 10 (5; 119) p = 0,0338
Wymioty	139	24 (17,3%)	120	28 (23,3%)	0,74 (0,45; 1,20) p = 0,2260	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2267
Zaparcia	139	23 (16,5%)	120	28 (23,3%)	0,71 (0,43; 1,16) p = 0,1732	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1733
Zmęczenie	139	31 (22,3%)	120	17 (14,2%)	1,57 (0,92; 2,70) p = 0,0988	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0870
Hipokaliemia	139	23 (16,5%)	120	23 (19,2%)	0,86 (0,51; 1,46) p = 0,5823	-0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5836
Wzrost aktywności AST	139	28 (20,1%)	120	12 (10,0%)	2,01 (1,07; 3,78) p = 0,0295	0,10 (0,02; 0,19) NNH = 10 (6; 64) p = 0,0202
Bezsenność	139	21 (15,1%)	120	18 (15,0%)	1,01 (0,56; 1,80) p = 0,9807	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9807
Ból brzucha	139	19 (13,7%)	120	20 (16,7%)	0,82 (0,46; 1,46) p = 0,5017	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,5034
Wysypka	139	13 (9,4%)	120	23 (19,2%)	0,49 (0,26; 0,92) p = 0,0267	-0,10 (-0,18; -0,01) NNT = 11 (6; 79) p = 0,0244
Kaszel	139	15 (10,8%)	120	21 (17,5%)	0,62 (0,33; 1,14) p = 0,1240	-0,07 (-0,15; 0,02) p = 0,1234
Wzrost aktywności GGT	139	24 (17,3%)	120	9 (7,5%)	2,30 (1,11; 4,76) p = 0,0244	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 11 (6; 53) p = 0,0148
Hiperbilirubinemia	139	21 (15,1%)	120	12 (10,0%)	1,51 (0,78; 2,94) p = 0,2245	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2117
Krwotok z nosa	139	21 (15,1%)	120	11 (9,2%)	1,65 (0,83; 3,28) p = 0,1543	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1395

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Wzrost aktywności ALT	139	19 (13,7%)	120	13 (10,8%)	1,26 (0,65; 2,45) p = 0,4911	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4856
Niedociśnienie tętnicze	139	11 (7,9%)	120	20 (16,7%)	0,47 (0,24; 0,95) p = 0,0354	-0,09 (-0,17; -0,01) NNT = 12 (6; 140) p = 0,0328
Spadek apetytu	139	13 (9,4%)	120	16 (13,3%)	0,70 (0,35; 1,40) p = 0,3137	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3155
Dreszcze	139	14 (10,1%)	120	14 (11,7%)	0,86 (0,43; 1,74) p = 0,6804	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6816
Ból kończyn	139	12 (8,6%)	120	15 (12,5%)	0,69 (0,34; 1,42) p = 0,3128	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3146
Zawroty głowy	139	12 (8,6%)	120	13 (10,8%)	0,80 (0,38; 1,68) p = 0,5507	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5526
Astenia	139	13 (9,4%)	120	12 (10,0%)	0,94 (0,44; 1,97) p = 0,8603	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8606
Obrzęk obwodowy	139	12 (8,6%)	120	12 (10,0%)	0,86 (0,40; 1,85) p = 0,7054	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7065
Duszność	139	7 (5,0%)	120	16 (13,3%)	0,38 (0,16; 0,89) p = 0,0254	-0,08 (-0,15; -0,01) NNT = 13 (7; 83) p = 0,0217
Wzrost aktywności ALP	139	16 (11,5%)	120	7 (5,8%)	1,97 (0,84; 4,64) p = 0,1188	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,0999
Hipokalcemia	139	11 (7,9%)	120	12 (10,0%)	0,79 (0,36; 1,73) p = 0,5570	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5589
Zapalenie błony śluzowej	139	5 (3,6%)	120	15 (12,5%)	0,29 (0,11; 0,77) p = 0,0129	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 45) p = 0,0090
Tachykardia	139	6 (4,3%)	120	12 (10,0%)	0,43 (0,17; 1,12) p = 0,0827	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0790
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	139	15 (10,8%)	120	1 (0,8%)	12,95 (1,74; 96,59) p = 0,0125	0,10 (0,05; 0,15) NNH = 11 (7; 22) p = 0,0003
Wzrost aktywności lipazy	139	14 (10,1%)	120	0 (0,0%)	25,06 (1,51; 415,76) p = 0,0246	0,10 (0,05; 0,15) NNH = 10 (7; 21) p = 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *INO-VATE* najczęściej obserwowano hematologiczne zdarzenia niepożądane (InO vs SOC): trombocytopenię (44,6% vs 60,8%), neutropenię (48,2% vs 44,2%) oraz niedokrwistość (30,2% vs 53,3%); leukopenia (27,3% vs 39,2%) i limfopenia (17,3% vs 28,3%) występowały z nieco mniejszą częstością. Poza neutropenią, w przypadku której nie wykazano różnic w ryzyku jej wystąpienia między analizowanymi grupami (p = 0,5177), ryzyko wystąpienia wymienionych zdarzeń niepożądanych było

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

istotnie mniejsze u chorych leczonych InO, niż u chorych otrzymujących standardowe leczenie i zmniejszenie to wynosiło od 27% (trombocytopenia) do 43% (niedokrwistość). Gorączka neutropeniczna również występowała rzadziej u chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych leczonych standardowo: 26,6% vs 51,7%, RR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,71), p = 0,0002, NNT = 7 (95% CI: 4; 32).

Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, najczęściej (powyżej 20% w jednej z grup) obserwowano nudności (31,7% vs 46,7%), gorączkę (26,6% vs 42,5%), biegunkę (18,0% vs 40,0%), ból głowy (28,1% vs 27,5%), wymioty (17,3% vs 28,3%), zaparcia (16,5% vs 23,3%), oraz zmęczenie (22,3% vs 14,2%). Spośród tych zdarzeń, istotne różnice między grupami odnotowano dla ryzyka wystąpienia nudności, gorączki oraz biegunki i w każdym przypadku ryzyko to było istotnie mniejsze wśród chorych otrzymujących InO, w porównaniu z leczeniem kontrolnym.

W przypadku czterech zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie wyższe ryzyko ich wystąpienia u chorych poddanych leczeniu InO, w porównaniu do SOC: wzrostu aktywności AST oraz GGT, choroby zarostowej żył wątrobowych oraz wzrostu aktywności lipazy. Wśród chorych otrzymujących InO, ryzyko wzrostu aktywności AST oraz GGT było ponad dwukrotnie wyższe niż wśród chorych leczonych SOC: odpowiednio RR = 2,01 (95% CI: 1,07; 3,78), p = 0,0295, NNH = 10 (95% CI: 6; 64) oraz RR = 2,30 (95% CI: 1,11; 4,76), p = 0,0244, NNH = 11 (95% CI: 6; 53). Ryzyko wystąpienia choroby zarostowej żył wątrobowych było prawie 13-krotnie wyższe po zastosowaniu InO, w porównaniu do leczenia standardowego, RR = 12,95 (95% CI: 1,74; 96; 59), p = 0,0125, NNH = 11 (95% CI: 7; 22). Największy wzrost ryzyka odnotowano w przypadku wzrostu aktywności lipazy – wśród chorych otrzymujących InO ryzyko to było ponad 25-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, RR = 25,06 (95% CI: 1,51; 415,76), p = 0,0246, NNH = 10 (95% CI: 7; 21).

5.6.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 stopnia lub większym

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych o nasileniu 3 stopnia lub większym, odnotowanych w trakcie leczenia prowadzonego w ramach badania *INO-VATE*.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	51 (36,7%)	120	71 (59,2%)	0,62 (0,48; 0,81) p = 0,0004	-0,22 (-0,34; -0,11) NNT = 5 (3; 10)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
						p = 0,0002
Neutropenia	139	64 (46,0%)	120	50 (41,7%)	1,11 (0,84; 1,46) p = 0,4811	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,4785
Niedokrwistość	139	26 (18,7%)	120	48 (40,0%)	0,47 (0,31; 0,70) p = 0,0003	-0,21 (-0,32; -0,10) NNT = 5 (4; 10) p = 0,0001
Nudności	139	3 (2,2%)	120	0 (0,0%)	6,05 (0,32; 115,96) p = 0,2322	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1346
Gorączka neutropeniczna	139	33 (23,7%)	120	59 (49,2%)	0,48 (0,34; 0,68) p < 0,0001	-0,25 (-0,37; -0,14) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001
Gorączka	139	5 (3,6%)	120	6 (5,0%)	0,72 (0,23; 2,30) p = 0,5784	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,5808
Leukopenia	139	35 (25,2%)	120	47 (39,2%)	0,64 (0,45; 0,92) p = 0,0171	-0,14 (-0,25; -0,03) NNT = 8 (4; 38) p = 0,0155
Biegunka	139	1 (0,7%)	120	1 (0,8%)	0,86 (0,05; 13,65) p = 0,9169	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9173
Ból głowy	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Limfopenia	139	22 (15,8%)	120	34 (28,3%)	0,56 (0,35; 0,90) p = 0,0168	-0,13 (-0,23; -0,02) NNT = 8 (5; 42) p = 0,0151
Wymioty	139	1 (0,7%)	120	0 (0,0%)	2,59 (0,11; 63,06) p = 0,5585	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4922
Zaparcia	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Zmęczenie	139	4 (2,9%)	120	2 (1,7%)	1,73 (0,32; 9,26) p = 0,5239	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5099
Hipokaliemia	139	10 (7,2%)	120	3 (2,5%)	2,88 (0,81; 10,22) p = 0,1020	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0726
Wzrost aktywności AST	139	7 (5,0%)	120	4 (3,3%)	1,51 (0,45; 5,04) p = 0,5017	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4915
Bezsennaść	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Ból brzucha	139	3 (2,2%)	120	1 (0,8%)	2,59 (0,27; 24,57) p = 0,4071	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3726
Wysypka	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Kaszel	139	0 (0,0%)	120	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 7,01) p = 0,4447	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4589
Wzrost aktywności GGT	139	12 (8,6%)	120	5 (4,2%)	2,07 (0,75; 5,71) p = 0,1592	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1366

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Hiperbilirubinemia	139	5 (3,6%)	120	4 (3,3%)	1,08 (0,30; 3,93) p = 0,9080	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9077
Krwotok z nosa	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Wzrost aktywności ALT	139	4 (2,9%)	120	4 (3,3%)	0,86 (0,22; 3,38) p = 0,8328	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8335
Niedociśnienie tętnicze	139	0 (0,0%)	120	5 (4,2%)	0,08 (0,00; 1,41) p = 0,0839	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0335
Spadek apetytu	139	2 (1,4%)	120	3 (2,5%)	0,58 (0,10; 3,39) p = 0,5413	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5435
Dreszcze	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Ból kończyn	139	0 (0,0%)	120	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 7,01) p = 0,4447	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4589
Zawroty głowy	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Astenia	139	3 (2,2%)	120	2 (1,7%)	1,29 (0,22; 7,62) p = 0,7750	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7722
Obrzęk obwodowy	139	1 (0,7%)	120	0 (0,0%)	2,59 (0,11; 63,06) p = 0,5585	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4922
Duszność	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Wzrost aktywności ALP	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Hipokalcemia	139	2 (1,4%)	120	3 (2,5%)	0,58 (0,10; 3,39) p = 0,5413	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5435
Zapalenie błony śluzowej	139	1 (0,7%)	120	3 (2,5%)	0,29 (0,03; 2,73) p = 0,2779	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2644
Tachykardia	139	0 (0,0%)	120	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 7,01) p = 0,4447	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4589
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	139	13 (9,4%)	120	1 (0,8%)	11,22 (1,49; 84,54) p = 0,0189	0,09 (0,03; 0,14) NNH = 12 (8; 30) p = 0,0011
Wzrost aktywności lipazy	139	6 (4,3%)	120	0 (0,0%)	11,24 (0,64; 197,40) p = 0,0981	0,04 (0,01; 0,08) p = 0,0211

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Rozpatrując zdarzenia niepożądane w 3 stopniu nasilenia lub większym, w większości przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Istotne różnice, wskazujące na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w przypadku zastosowania InO, odnotowano dla trombocytopenii (InO vs SOC, 36,7% vs 59,2%, p = 0,0004), niedokrwistości (18,7% vs 40,0%,

$p = 0,0003$), gorączki neutropenicznej (23,7% vs 49,2%, $p < 0,0001$), leukopenii (25,2% vs 39,2%, $p = 0,0171$) oraz limfopenii (15,8% vs 28,3%, $p = 0,0168$).

Jedynym zdarzeniem, którego ryzyko było znamienne większe po zastosowaniu InO, w porównaniu do standardowego leczenia, była choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD). Odnotowano ją u 9,4% chorych z grupy InO oraz u 0,8% chorych z grupy kontrolnej: ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było ponad 11-krotnie wyższe u chorych leczonych InO, RR = 11,22 (95% CI: 1,49; 84,54), $p = 0,0189$. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 12 (95% CI: 8; 30), co oznacza że lecząc 12 chorych InO zamiast standardową terapią, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku VOD.

5.6.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W tabeli poniżej zamieszczono dane odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related AEs*, TRAEs).

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	40 (28,8%)	120	57 (47,5%)	0,61 (0,44; 0,84) $p = 0,0023$	-0,19 (-0,30; -0,07) NNT = 6 (4; 15) $p = 0,0017$
Neutropenia	139	50 (36,0%)	120	46 (38,3%)	0,94 (0,68; 1,29) $p = 0,6944$	-0,02 (-0,14; 0,09) $p = 0,6949$
Niedokrwistość	139	25 (18,0%)	120	46 (38,3%)	0,47 (0,31; 0,72) $p = 0,0004$	-0,20 (-0,31; -0,10) NNT = 5 (4; 11) $p = 0,0002$
Nudności	139	21 (15,1%)	120	41 (34,2%)	0,44 (0,28; 0,70) $p = 0,0006$	-0,19 (-0,29; -0,09) NNT = 6 (4; 12) $p = 0,0003$
Gorączka neutropeniczna	139	22 (15,8%)	120	51 (42,5%)	0,37 (0,24; 0,58) $p < 0,0001$	-0,27 (-0,37; -0,16) NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$
Gorączka	139	15 (10,8%)	120	30 (25,0%)	0,43 (0,24; 0,76) $p = 0,0038$	-0,14 (-0,24; -0,05) NNT = 8 (5; 21) $p = 0,0028$
Leukopenia	139	23 (16,5%)	120	31 (25,8%)	0,64 (0,40; 1,04) $p = 0,0694$	-0,09 (-0,19; 0,01) $p = 0,0680$
Biegunka	139	8 (5,8%)	120	27 (22,5%)	0,26 (0,12; 0,54) $p = 0,0004$	-0,17 (-0,25; -0,08) NNT = 6 (4; 13) $p < 0,0001$
Ból głowy	139	13 (9,4%)	120	9 (7,5%)	1,25 (0,55; 2,81) $p = 0,5951$	0,02 (-0,05; 0,09) $p = 0,5909$

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Limfopenia	139	15 (10,8%)	120	22 (18,3%)	0,59 (0,32; 1,08) p = 0,0882	-0,08 (-0,16; 0,01) p = 0,0869
Wymioty	139	10 (7,2%)	120	19 (15,8%)	0,45 (0,22; 0,94) p = 0,0331	-0,09 (-0,16; -0,01) NNT = 12 (7; 122) p = 0,0303
Zaparcia	139	9 (6,5%)	120	9 (7,5%)	0,86 (0,35; 2,10) p = 0,7465	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7475
Zmęczenie	139	13 (9,4%)	120	12 (10,0%)	0,94 (0,44; 1,97) p = 0,8603	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8606
Hipokaliemia	139	7 (5,0%)	120	11 (9,2%)	0,55 (0,22; 1,37) p = 0,1998	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1998
Wzrost aktywności AST	139	13 (9,4%)	120	5 (4,2%)	2,24 (0,82; 6,11) p = 0,1138	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0912
Bezsenna	139	6 (4,3%)	120	2 (1,7%)	2,59 (0,53; 12,59) p = 0,2383	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,2032
Ból brzucha	139	5 (3,6%)	120	11 (9,2%)	0,39 (0,14; 1,10) p = 0,0747	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0698
Wysypka	139	4 (2,9%)	120	13 (10,8%)	0,27 (0,09; 0,79) p = 0,0175	-0,08 (-0,14; -0,02) NNT = 13 (8; 58) p = 0,0121
Kaszel	139	0 (0,0%)	120	4 (3,3%)	0,10 (0,01; 1,77) p = 0,1147	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0630
Wzrost aktywności GGT	139	16 (11,5%)	120	1 (0,8%)	13,81 (1,86; 102,62) p = 0,0103	0,11 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 20) p = 0,0002
Hiperbilirubinemia	139	10 (7,2%)	120	6 (5,0%)	1,44 (0,54; 3,84) p = 0,4678	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4585
Krwotok z nosa	139	5 (3,6%)	120	3 (2,5%)	1,44 (0,35; 5,90) p = 0,6131	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6061
Wzrost aktywności ALT	139	10 (7,2%)	120	5 (4,2%)	1,73 (0,61; 4,91) p = 0,3058	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2883
Niedociśnienie tętnicze	139	3 (2,2%)	120	4 (3,3%)	0,65 (0,15; 2,84) p = 0,5640	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5666
Spadek apetytu	139	6 (4,3%)	120	12 (10,0%)	0,43 (0,17; 1,12) p = 0,0827	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0790
Dreszcze	139	6 (4,3%)	120	8 (6,7%)	0,65 (0,23; 1,81) p = 0,4081	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4106
Ból kończyn	139	0 (0,0%)	120	4 (3,3%)	0,10 (0,01; 1,77) p = 0,1147	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0630
Zawroty głowy	139	3 (2,2%)	120	4 (3,3%)	0,65 (0,15; 2,84) p = 0,5640	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5666
Astenia	139	5 (3,6%)	120	5 (4,2%)	0,86 (0,26; 2,91) p = 0,8126	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8134

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Obrzęk obwodowy	139	1 (0,7%)	120	3 (2,5%)	0,29 (0,03; 2,73) p = 0,2779	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2644
Duszność	139	1 (0,7%)	120	4 (3,3%)	0,22 (0,02; 1,90) p = 0,1676	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1439
Wzrost aktywności ALP	139	8 (5,8%)	120	4 (3,3%)	1,73 (0,53; 5,59) p = 0,3623	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,3453
Hipokalcemia	139	2 (1,4%)	120	3 (2,5%)	0,58 (0,10; 3,39) p = 0,5413	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5435
Zapalenie błony śluzowej	139	3 (2,2%)	120	11 (9,2%)	0,24 (0,07; 0,82) p = 0,0237	-0,07 (-0,13; -0,01) NNH = 15 (8; 77) p = 0,0160
Tachykardia	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	139	13 (9,4%)	120	0 (0,0%)	23,34 (1,40; 388,45) p = 0,0281	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 11 (7; 24) p = 0,0003
Wzrost aktywności lipazy	139	10 (7,2%)	120	0 (0,0%)	18,15 (1,07; 306,51) p = 0,0444	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 38) p = 0,0018

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Profil zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony do tego obserwowanego dla ogólnie zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia hematologiczne stwierdzano najczęściej, i występowały (poza neutropenią, dla której nie odnotowano znamienych różnic między grupami) istotnie rzadziej wśród chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię, podobnie jak nudności, gorączka, biegunka, wymioty, wysypka oraz zapalenie błony śluzowej.

Podobnie jak w przypadku analizy wszystkich zdarzeń niepożądanych, podczas terapii InO stwierdzano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia wzrostu aktywności GGT, choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD) oraz wzrostu aktywności lipazy. W przypadku dwóch pierwszych zdarzeń zaobserwowano znaczny wzrost ryzyka względem grupy kontrolnej w porównaniu za analizą zdarzeń niepożądanych bez względu na związek z leczeniem: ryzyko względne wzrostu aktywności GGT dla wszystkich AEs było około dwukrotnie większe w grupie InO w stosunku do kontroli, natomiast przy uwzględnieniu zdarzeń związanych z leczeniem – ponad trzynastokrotnie większe, RR = 13,81 (95% CI: 1,86; 102,62), p = 0,0103, NNH = 10 (95% CI: 7; 20). Podobnie, ryzyko względne wystąpienia VOD uległo zwiększeniu (w analizie dla wszystkich AEs ryzyko względne wynosiło około 13 dla porównania InO z kontrolą) do 23,34 (95% CI: 1,40; 388,45), p = 0,0281, NNH = 11 (95% CI: 7; 24). Wyniki te mogą sugerować mocny związek tych dwóch zdarzeń niepożądanych z terapią InO. Z kolei dla wzrostu aktywności lipazy, które-

go ryzyko wystąpienia w przypadku AEs ogółem było około 25-krotnie większe w grupie InO w porównaniu do kontroli, zaobserwowano zmniejszenie różnic względem kontroli, gdy rozpatrywano tylko zdarzenia związane z leczeniem, RR = 18,15 (95% CI: 1,07; 306,51), p = 0,0444, NNH = 14 (95% CI: 9; 38).

5.6.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 stopnia lub większym

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3 lub większym stopniu nasilenia.

Tabela 44. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia; InO vs SOC; badanie INO-VATE.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	139	28 (20,1%)	120	56 (46,7%)	0,43 (0,29; 0,63) p < 0,0001	-0,27 (-0,38; -0,15) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
Neutropenia	139	47 (33,8%)	120	43 (35,8%)	0,94 (0,68; 1,32) p = 0,7333	-0,02 (-0,14; 0,10) p = 0,7337
Niedokrwistość	139	15 (10,8%)	120	35 (29,2%)	0,37 (0,21; 0,64) p = 0,0004	-0,18 (-0,28; -0,09) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0002
Nudności	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Gorączka neutropeniczna	139	20 (14,4%)	120	48 (40,0%)	0,36 (0,23; 0,57) p < 0,0001	-0,26 (-0,36; -0,15) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
Gorączka	139	2 (1,4%)	120	3 (2,5%)	0,58 (0,10; 3,39) p = 0,5413	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5435
Leukopenia	139	21 (15,1%)	120	31 (25,8%)	0,58 (0,36; 0,96) p = 0,0345	-0,11 (-0,21; -0,01) NNT = 10 (5; 113) p = 0,0326
Biegunka	139	0 (0,0%)	120	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 7,01) p = 0,4447	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4589
Ból głowy	139	1 (0,7%)	120	0 (0,0%)	2,59 (0,11; 63,06) p = 0,5585	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4922
Limfopenia	139	15 (10,8%)	120	22 (18,3%)	0,59 (0,32; 1,08) p = 0,0882	-0,08 (-0,16; 0,01) p = 0,0869
Wymioty	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Zaparcia	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23)	0,00 (-0,02; 0,02)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,9418	p = 1,0000
Zmęczenie	139	2 (1,4%)	120	1 (0,8%)	1,73 (0,16; 18,81) p = 0,6540	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6432
Hipokaliemia	139	3 (2,2%)	120	2 (1,7%)	1,29 (0,22; 7,62) p = 0,7750	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7722
Wzrost aktywności AST	139	1 (0,7%)	120	1 (0,8%)	0,86 (0,05; 13,65) p = 0,9169	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9173
Bezsenna	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Ból brzucha	139	1 (0,7%)	120	1 (0,8%)	0,86 (0,05; 13,65) p = 0,9169	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9173
Wysypka	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Kaszel	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wzrost aktywności GGT	139	6 (4,3%)	120	1 (0,8%)	5,18 (0,63; 42,42) p = 0,1253	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0687
Hiperbilirubinemia	139	4 (2,9%)	120	3 (2,5%)	1,15 (0,26; 5,04) p = 0,8519	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8510
Krwotok z nosa	139	1 (0,7%)	120	0 (0,0%)	2,59 (0,11; 63,06) p = 0,5585	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4922
Wzrost aktywności ALT	139	1 (0,7%)	120	0 (0,0%)	2,59 (0,11; 63,06) p = 0,5585	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4922
Niedociśnienie tętnicze	139	0 (0,0%)	120	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 7,01) p = 0,4447	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4589
Spadek apetytu	139	2 (1,4%)	120	2 (1,7%)	0,86 (0,12; 6,04) p = 0,8822	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8827
Dreszcze	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Ból kończyn	139	0 (0,0%)	120	1 (0,8%)	0,29 (0,01; 7,01) p = 0,4447	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4589
Zawroty głowy	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Astenia	139	2 (1,4%)	120	0 (0,0%)	4,32 (0,21; 89,14) p = 0,3432	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2543
Obrzęk obwodowy	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Duszność	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Wzrost aktywności ALP	139	1 (0,7%)	120	1 (0,8%)	0,86 (0,05; 13,65) p = 0,9169	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9173
Hipokalcemia	139	1 (0,7%)	120	1 (0,8%)	0,86 (0,05; 13,65)	0,00 (-0,02; 0,02)

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					p = 0,9169	p = 0,9173
Zapalenie błony śluzowej	139	1 (0,7%)	120	2 (1,7%)	0,43 (0,04; 4,70) p = 0,4905	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4896
Tachykardia	139	0 (0,0%)	120	0 (0,0%)	0,86 (0,02; 43,23) p = 0,9418	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	139	11 (7,9%)	120	0 (0,0%)	19,88 (1,18; 333,82) p = 0,0378	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 32) p = 0,0009
Wzrost aktywności lipazy	139	4 (2,9%)	120	0 (0,0%)	7,78 (0,42; 143,02) p = 0,1673	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0722

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu ≥ 3 , zdarzenia hematologiczne obserwowano istotnie rzadziej u chorych otrzymujących leczenie, w porównaniu do kontroli – dotyczyło to takich zdarzeń jak trombocytopenia (RR = 0,43 [95% CI: 0,29; 0,63], $p < 0,0001$), niedokrwistość (RR = 0,37 [95% CI: 0,21; 0,64], $p = 0,0004$), gorączka neutropeniczna (RR = 0,36 [95% CI: 0,23; 0,57], $p < 0,0001$) oraz leukopenia (RR = 0,58 [95% CI: 0,36; 0,96], $p = 0,0345$). Jedynym zdarzeniem niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia, które obserwowano istotnie częściej u chorych z grupy InO była choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD): RR = 19,88 (95% CI: 1,18; 333,82), $p = 0,0378$, NNH = 13 (95% CI: 8; 32).

5.6.8 Hospitalizacje

W doniesieniu konferencyjnym *Su 2017* przedstawiono dane dotyczące częstości hospitalizacji w badaniu *INO-VATE* (w trakcie leczenia InO i SOC), oddzielnie dla pacjentów w USA oraz Europie. Dla każdego analizowanego pacjenta obliczano całkowitą liczbę dni hospitalizacji; wykluczano dni hospitalizacji sprzed daty randomizacji i po zakończeniu leczenia. W związku z różnym czasem leczenia dla InO i SOC (mediana 1 vs 3 cykle), obliczenia wykonano dla 1 cyklu terapii (od randomizacji do końca 1 cyklu) i dla całego okresu leczenia (wszystkie cykle – od randomizacji do końca leczenia). Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 45. Hospitalizacje w trakcie leczenia; InO vs SOC; badanie *INO-VATE* – podgrupa chorych z USA i Europy.

	InO				SOC			
	N	%	średnia	mediana	N	%	średnia	mediana
USA	N=75				N=79			
Cykl 1	51	68%	11	7	72	91%	23	23

	InO				SOC			
	N	%	średnia	mediana	N	%	średnia	mediana
Wszystkie cykle	57	76%	15	10	72	91%	26	25
Europa	N=61				N=66			
Cykl 1	46	75%	17	15	48	73%	26	27
Wszystkie cykle	51	84%	25	18	48	73%	33	31

W analizie uwzględniono 281 chorych, 154 z USA i 127 z Europy. Czas trwania hospitalizacji był krótszy u chorych leczonych InO w porównaniu do SOC, średnia liczba dni hospitalizacji podczas pierwszego cyklu w grupie InO wyniosła 11 i 17 dni (kohorta USA i Europejska), a dla SOC – 23 i 26 dni (USA i Europa); mediany wyniosły odpowiednio 7 i 15 dni dla InO, 23 i 27 dla SOC. Wyniki analizy wszystkich cykli były podobne, liczba dni hospitalizacji była mniejsza dla InO niż SOC. Różnice między grupami były większe dla podgrupy z USA niż Europy. Hospitalizacje w USA były krótsze niż w Europie, głównie u chorych leczonych InO.

5.6.9 Ocena bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek

Dodatkowe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa chorych biorących udział w badaniu *INO-VATE* przedstawiono w publikacji *Jabbour 2018*. Podano tam wyniki oceny bezpieczeństwa z odcięciem danych 8 marca 2016 roku, i w momencie przeprowadzenia oceny populację bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku) stanowiło 164 chorych w grupie InO oraz 143 w grupie SOC. Wyniki przedstawiono w podgrupach wyróżnionych względem wieku pacjentów (< 55 lat oraz ≥ 55 lat), dla wszystkich zdarzeń niepożądanych oraz tych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia.

Uzyskane wyniki podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wieku; InO vs SOC; badanie *INO-VATE* (publikacja *Jabbour 2018*).

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Neutropenia	104	47 (45,2%)	91	45 (49,5%)	0,91 (0,68; 1,23) p = 0,5518	-0,04 (-0,18; 0,10) p = 0,5521	60	33 (55,0%)	52	21 (40,4%)	1,36 (0,91; 2,04) p = 0,1319	0,15 (-0,04; 0,33) p = 0,1183
Trombocytopenia	104	41 (39,4%)	91	53 (58,2%)	0,68 (0,50; 0,91) p = 0,0095	-0,19 (-0,33; -0,05) NNH = 6 (4; 20) p = 0,0076	60	40 (66,7%)	52	34 (65,4%)	1,02 (0,78; 1,33) p = 0,8865	0,01 (-0,16; 0,19) p = 0,8864
Niedokrwistość	104	32 (30,8%)	91	50 (54,9%)	0,56 (0,40; 0,79) p = 0,0009	-0,24 (-0,38; -0,11) NNH = 5 (3; 10) p = 0,0005	60	23 (38,3%)	52	29 (55,8%)	0,69 (0,46; 1,03) p = 0,0676	-0,17 (-0,36; 0,01) p = 0,0613
Leukopenia	104	27 (26,0%)	91	32 (35,2%)	0,74 (0,48; 1,13) p = 0,1647	-0,09 (-0,22; 0,04) p = 0,1631	60	20 (33,3%)	52	22 (42,3%)	0,79 (0,49; 1,27) p = 0,3286	-0,09 (-0,27; 0,09) p = 0,3274
Gorączka neutropeniczna	104	23 (22,1%)	91	45 (49,5%)	0,45 (0,29; 0,68) p = 0,0002	-0,27 (-0,40; -0,14) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001	60	21 (35,0%)	52	32 (61,5%)	0,57 (0,38; 0,85) p = 0,0065	-0,27 (-0,44; -0,09) NNH = 4 (3; 12) p = 0,0037
Limfopenia	104	20 (19,2%)	91	21 (23,1%)	0,83 (0,48; 1,44) p = 0,5112	-0,04 (-0,15; 0,08) p = 0,5122	60	11 (18,3%)	52	14 (26,9%)	0,68 (0,34; 1,37) p = 0,2799	-0,09 (-0,24; 0,07) p = 0,2784
Nudności	104	38 (36,5%)	91	48 (52,7%)	0,69 (0,50; 0,95) p = 0,0242	-0,16 (-0,30; -0,02) NNH = 7 (4; 42) p = 0,0215	60	15 (25,0%)	52	20 (38,5%)	0,65 (0,37; 1,13) p = 0,1296	-0,13 (-0,31; 0,04) p = 0,1244
Ból głowy	104	34 (32,7%)	91	26 (28,6%)	1,14 (0,75; 1,75) p = 0,5355	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5325	60	11 (18,3%)	52	12 (23,1%)	0,79 (0,38; 1,65) p = 0,5361	-0,05 (-0,20; 0,10) p = 0,5372
Gorączka	104	30 (28,8%)	91	38 (41,8%)	0,69 (0,47; 1,02) p = 0,0612	-0,13 (-0,26; 0,00) p = 0,0582	60	22 (36,7%)	52	22 (42,3%)	0,87 (0,55; 1,37) p = 0,5418	-0,06 (-0,24; 0,12) p = 0,5422

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Wymioty	104	20 (19,2%)	91	25 (27,5%)	0,70 (0,42; 1,17) p = 0,1757	-0,08 (-0,20; 0,04) p = 0,1744	60	6 (10,0%)	52	10 (19,2%)	0,52 (0,20; 1,33) p = 0,1734	-0,09 (-0,22; 0,04) p = 0,1682
Biegunka	104	18 (17,3%)	91	33 (36,3%)	0,48 (0,29; 0,79) p = 0,0038	-0,19 (-0,31; -0,07) NNH = 6 (4; 15) p = 0,0025	60	12 (20,0%)	52	22 (42,3%)	0,47 (0,26; 0,86) p = 0,0140	-0,22 (-0,39; -0,05) NNH = 5 (3; 19) p = 0,0093
Zaparcia	104	16 (15,4%)	91	24 (26,4%)	0,58 (0,33; 1,03) p = 0,0622	-0,11 (-0,22; 0,00) p = 0,0589	60	12 (20,0%)	52	10 (19,2%)	1,04 (0,49; 2,21) p = 0,9186	0,01 (-0,14; 0,16) p = 0,9185
Zmęczenie	104	26 (25,0%)	91	18 (19,8%)	1,26 (0,74; 2,15) p = 0,3874	0,05 (-0,06; 0,17) p = 0,3808	60	16 (26,7%)	52	6 (11,5%)	2,31 (0,98; 5,47) p = 0,0567	0,15 (0,01; 0,29) p = 0,0363
Kaszel	104	15 (14,4%)	91	15 (16,5%)	0,88 (0,45; 1,69) p = 0,6908	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6917	60	7 (11,7%)	52	8 (15,4%)	0,76 (0,30; 1,95) p = 0,5657	-0,04 (-0,16; 0,09) p = 0,5671
Krwotok z nosa	104	14 (13,5%)	91	6 (6,6%)	2,04 (0,82; 5,09) p = 0,1259	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,1052	60	10 (16,7%)	52	6 (11,5%)	1,44 (0,56; 3,70) p = 0,4440	0,05 (-0,08; 0,18) p = 0,4330
Bezsennaść	104	14 (13,5%)	91	19 (20,9%)	0,64 (0,34; 1,21) p = 0,1724	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1710	60	10 (16,7%)	52	3 (5,8%)	2,89 (0,84; 9,94) p = 0,0924	0,11 (0,00; 0,22) p = 0,0601
Ból brzucha	104	14 (13,5%)	91	19 (20,9%)	0,64 (0,34; 1,21) p = 0,1724	-0,07 (-0,18; 0,03) p = 0,1710	60	8 (13,3%)	52	8 (15,4%)	0,87 (0,35; 2,15) p = 0,7571	-0,02 (-0,15; 0,11) p = 0,7579
Hipokaliemia	104	14 (13,5%)	91	21 (23,1%)	0,58 (0,32; 1,08) p = 0,0858	-0,10 (-0,20; 0,01) p = 0,0827	60	12 (20,0%)	52	12 (23,1%)	0,87 (0,43; 1,76) p = 0,6923	-0,03 (-0,18; 0,12) p = 0,6931
Dreszcze	104	11 (10,6%)	91	8 (8,8%)	1,20 (0,51; 2,86) p = 0,6756	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,6730	60	7 (11,7%)	52	9 (17,3%)	0,67 (0,27; 1,68) p = 0,3983	-0,06 (-0,19; 0,07) p = 0,3988
Zmniejszenie apetytu	104	11 (10,6%)	91	9 (9,9%)	1,07 (0,46; 2,46) p = 0,8747	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8744	60	8 (13,3%)	52	9 (17,3%)	0,77 (0,32; 1,85) p = 0,5599	-0,04 (-0,17; 0,09) p = 0,5612
Bóle kończyn	104	11 (10,6%)	91	13 (14,3%)	0,74 (0,35; 1,57) p = 0,4334	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4348	60	2 (3,3%)	52	0 (0,0%)	4,34 (0,21; 88,48) p = 0,3395	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2446

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Ból pleców	104	9 (8,7%)	91	9 (9,9%)	0,88 (0,36; 2,11) p = 0,7662	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7669	60	9 (15,0%)	52	1 (1,9%)	7,80 (1,02; 59,53) p = 0,0476	0,13 (0,03; 0,23) NNH = 8 (5; 31) p = 0,0087
Astenia	104	9 (8,7%)	91	5 (5,5%)	1,58 (0,55; 4,53) p = 0,3993	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3864	60	6 (10,0%)	52	9 (17,3%)	0,58 (0,22; 1,51) p = 0,2647	-0,07 (-0,20; 0,05) p = 0,2624
Niedociśnienie tętnicze	104	9 (8,7%)	91	15 (16,5%)	0,53 (0,24; 1,14) p = 0,1041	-0,08 (-0,17; 0,02) p = 0,1005	60	3 (5,0%)	52	9 (17,3%)	0,29 (0,08; 1,01) p = 0,0521	-0,12 (-0,24; -0,01) p = 0,0387
Wzrost aktywności lipazy	104	9 (8,7%)	91	0 (0,0%)	16,65 (0,98; 282,10) p = 0,0515	0,09 (0,03; 0,14) p = 0,0029	60	6 (10,0%)	52	1 (1,9%)	5,20 (0,65; 41,80) p = 0,1210	0,08 (0,00; 0,17) p = 0,0613
Ból nadbrzusza	104	9 (8,7%)	91	12 (13,2%)	0,66 (0,29; 1,49) p = 0,3124	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,3130	60	3 (5,0%)	52	0 (0,0%)	6,08 (0,32; 115,07) p = 0,2288	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1251
Wysypka	104	8 (7,7%)	91	18 (19,8%)	0,39 (0,18; 0,85) p = 0,0182	-0,12 (-0,22; -0,02) NNH = 9 (5; 42) p = 0,0141	60	6 (10,0%)	52	9 (17,3%)	0,58 (0,22; 1,51) p = 0,2647	-0,07 (-0,20; 0,05) p = 0,2624
Ból	104	7 (6,7%)	91	5 (5,5%)	1,23 (0,40; 3,73) p = 0,7207	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,7183	60	6 (10,0%)	52	3 (5,8%)	1,73 (0,46; 6,59) p = 0,4194	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4017
Zawroty głowy	104	7 (6,7%)	91	11 (12,1%)	0,56 (0,23; 1,38) p = 0,2047	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2031	60	5 (8,3%)	52	5 (9,6%)	0,87 (0,27; 2,83) p = 0,8125	-0,01 (-0,12; 0,09) p = 0,8132
Obrzęk obwodowy	104	6 (5,8%)	91	7 (7,7%)	0,75 (0,26; 2,15) p = 0,5925	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5942	60	7 (11,7%)	52	6 (11,5%)	1,01 (0,36; 2,82) p = 0,9831	0,00 (-0,12; 0,12) p = 0,9831
Hiperglikemia	104	6 (5,8%)	91	7 (7,7%)	0,75 (0,26; 2,15) p = 0,5925	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5942	60	7 (11,7%)	52	5 (9,6%)	1,21 (0,41; 3,59) p = 0,7271	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7246
Stan zapalny błon śluzowych	104	5 (4,8%)	91	13 (14,3%)	0,34 (0,12; 0,91) p = 0,0315	-0,09 (-0,18; -0,01) NNH = 11 (6; 84) p = 0,0249	60	1 (1,7%)	52	7 (13,5%)	0,12 (0,02; 0,97) p = 0,0471	-0,12 (-0,22; -0,02) NNH = 9 (5; 51) p = 0,0186

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Ból stawów	104	4 (3,8%)	91	5 (5,5%)	0,70 (0,19; 2,53) p = 0,5862	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5881	60	6 (10,0%)	52	2 (3,8%)	2,60 (0,55; 12,33) p = 0,2289	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1906
Duszność	104	4 (3,8%)	91	13 (14,3%)	0,27 (0,09; 0,80) p = 0,0177	-0,10 (-0,19; -0,02) NNH = 10 (6; 43) p = 0,0114	60	6 (10,0%)	52	5 (9,6%)	1,04 (0,34; 3,21) p = 0,9456	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9455
Hipokalcemia	104	4 (3,8%)	91	10 (11,0%)	0,35 (0,11; 1,08) p = 0,0674	-0,07 (-0,15; 0,00) p = 0,0590	60	7 (11,7%)	52	5 (9,6%)	1,21 (0,41; 3,59) p = 0,7271	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7246
Hipomagnezemia	104	4 (3,8%)	91	10 (11,0%)	0,35 (0,11; 1,08) p = 0,0674	-0,07 (-0,15; 0,00) p = 0,0590	60	6 (10,0%)	52	2 (3,8%)	2,60 (0,55; 12,33) p = 0,2289	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1906
Upadek	104	4 (3,8%)	91	2 (2,2%)	1,75 (0,33; 9,33) p = 0,5123	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4980	60	8 (13,3%)	52	2 (3,8%)	3,47 (0,77; 15,60) p = 0,1053	0,09 (-0,01; 0,20) p = 0,0647
Hipofosfatemia	104	3 (2,9%)	91	9 (9,9%)	0,29 (0,08; 1,04) p = 0,0584	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0474	60	6 (10,0%)	52	1 (1,9%)	5,20 (0,65; 41,80) p = 0,1210	0,08 (0,00; 0,17) p = 0,0613
Wzrost aktywności amylazy	104	2 (1,9%)	91	0 (0,0%)	4,38 (0,21; 90,08) p = 0,3382	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2505	60	6 (10,0%)	52	1 (1,9%)	5,20 (0,65; 41,80) p = 0,1210	0,08 (0,00; 0,17) p = 0,0613
Świąd	104	2 (1,9%)	91	8 (8,8%)	0,22 (0,05; 1,00) p = 0,0506	-0,07 (-0,13; 0,00) p = 0,0351	60	6 (10,0%)	52	2 (3,8%)	2,60 (0,55; 12,33) p = 0,2289	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,1906
Splątanie	104	0 (0,0%)	91	1 (1,1%)	0,29 (0,01; 7,08) p = 0,4493	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4582	60	1 (1,7%)	52	6 (11,5%)	0,14 (0,02; 1,16) p = 0,0688	-0,10 (-0,19; -0,01) p = 0,0368
Zakażenia	104	48 (46,2%)	91	69 (75,8%)	0,61 (0,48; 0,77) p < 0,0001	-0,30 (-0,43; -0,17) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001	60	32 (53,3%)	52	41 (78,8%)	0,68 (0,51; 0,89) p = 0,0054	-0,26 (-0,42; -0,09) NNH = 4 (3; 12) p = 0,0029
Zapalenie płuc	104	11 (10,6%)	91	6 (6,6%)	1,60 (0,62; 4,16) p = 0,3316	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3172	60	2 (3,3%)	52	6 (11,5%)	0,29 (0,06; 1,37) p = 0,1179	-0,08 (-0,18; 0,02) p = 0,1008

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Wzrost aktywności AST	104	21 (20,2%)	91	10 (11,0%)	1,84 (0,91; 3,69) p = 0,0878	0,09 (-0,01; 0,19) p = 0,0724	60	16 (26,7%)	52	6 (11,5%)	2,31 (0,98; 5,47) p = 0,0567	0,15 (0,01; 0,29) p = 0,0363
Wzrost aktywności ALT	104	18 (17,3%)	91	13 (14,3%)	1,21 (0,63; 2,33) p = 0,5662	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5624	60	7 (11,7%)	52	5 (9,6%)	1,21 (0,41; 3,59) p = 0,7271	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,7246
Wzrost aktywności GGT	104	17 (16,3%)	91	9 (9,9%)	1,65 (0,77; 3,52) p = 0,1935	0,06 (-0,03; 0,16) p = 0,1777	60	18 (30,0%)	52	3 (5,8%)	5,20 (1,62; 16,66) p = 0,0055	0,24 (0,11; 0,37) NNH = 5 (3; 10) p = 0,0003
Hiperbilirubinemia	104	21 (20,2%)	91	16 (17,6%)	1,15 (0,64; 2,06) p = 0,6437	0,03 (-0,08; 0,14) p = 0,6415	60	14 (23,3%)	52	8 (15,4%)	1,52 (0,69; 3,33) p = 0,2985	0,08 (-0,07; 0,22) p = 0,2831
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	104	14 (13,5%)	91	1 (1,1%)	12,25 (1,64; 91,35) p = 0,0145	0,12 (0,05; 0,19) NNH = 9 (6; 19) p = 0,0004	60	9 (15,0%)	52	0 (0,0%)	16,51 (0,98; 276,93) p = 0,0513	0,15 (0,06; 0,24) p = 0,0019
Wzrost aktywności ALP	104	9 (8,7%)	91	7 (7,7%)	1,13 (0,44; 2,90) p = 0,8074	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8065	60	13 (21,7%)	52	3 (5,8%)	3,76 (1,13; 12,46) p = 0,0306	0,16 (0,04; 0,28) NNH = 7 (4; 28) p = 0,0106

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia, podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wieku; InO vs SOC; badanie *INO-VATE* (publikacja *Jabbour 2018*).

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Neutropenia	104	46 (44,2%)	91	42 (46,2%)	0,96 (0,70; 1,31) p = 0,7876	-0,02 (-0,16; 0,12) p = 0,7878	60	31 (51,7%)	52	21 (40,4%)	1,28 (0,85; 1,93) p = 0,2401	0,11 (-0,07; 0,30) p = 0,2289

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Trombocytopenia	104	33 (31,7%)	91	52 (57,1%)	0,56 (0,40; 0,77) p = 0,0005	-0,25 (-0,39; -0,12) NNH = 4 (3; 9) p = 0,0002	60	34 (56,7%)	52	33 (63,5%)	0,89 (0,66; 1,21) p = 0,4631	-0,07 (-0,25; 0,11) p = 0,4625
Niedokrwistość	104	21 (20,2%)	91	39 (42,9%)	0,47 (0,30; 0,74) p = 0,0010	-0,23 (-0,35; -0,10) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0005	60	16 (26,7%)	52	24 (46,2%)	0,58 (0,35; 0,96) p = 0,0358	-0,19 (-0,37; -0,02) NNH = 6 (3; 53) p = 0,0297
Leukopenia	104	26 (25,0%)	91	32 (35,2%)	0,71 (0,46; 1,10) p = 0,1237	-0,10 (-0,23; 0,03) p = 0,1215	60	18 (30,0%)	52	21 (40,4%)	0,74 (0,45; 1,24) p = 0,2518	-0,10 (-0,28; 0,07) p = 0,2494
Gorączka neutropeniczna	104	23 (22,1%)	91	45 (49,5%)	0,45 (0,29; 0,68) p = 0,0002	-0,27 (-0,40; -0,14) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001	60	21 (35,0%)	52	32 (61,5%)	0,57 (0,38; 0,85) p = 0,0065	-0,27 (-0,44; -0,09) NNH = 4 (3; 12) p = 0,0037
Limfopenia	104	17 (16,3%)	91	21 (23,1%)	0,71 (0,40; 1,26) p = 0,2392	-0,07 (-0,18; 0,04) p = 0,2389	60	10 (16,7%)	52	14 (26,9%)	0,62 (0,30; 1,27) p = 0,1927	-0,10 (-0,26; 0,05) p = 0,1891
Nudności	104	3 (2,9%)	91	0 (0,0%)	6,13 (0,32; 117,18) p = 0,2282	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1314	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Ból głowy	104	3 (2,9%)	91	1 (1,1%)	2,63 (0,28; 24,80) p = 0,3996	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3651	60	1 (1,7%)	52	0 (0,0%)	2,61 (0,11; 62,64) p = 0,5548	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4849
Gorączka	104	2 (1,9%)	91	5 (5,5%)	0,35 (0,07; 1,76) p = 0,2028	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1928	60	3 (5,0%)	52	3 (5,8%)	0,87 (0,18; 4,11) p = 0,8570	-0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,8576
Wymioty	104	2 (1,9%)	91	0 (0,0%)	4,38 (0,21; 90,08) p = 0,3382	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2505	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Biegunka	104	1 (1,0%)	91	0 (0,0%)	2,63 (0,11; 63,74) p = 0,5524	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4887	60	0 (0,0%)	52	1 (1,9%)	0,29 (0,01; 6,96) p = 0,4449	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4514
Zaparcia	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Zmęczenie	104	3 (2,9%)	91	0 (0,0%)	6,13 (0,32; 117,18) p = 0,2282	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1314	60	1 (1,7%)	52	3 (5,8%)	0,29 (0,03; 2,69) p = 0,2757	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2586
Kaszel	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	1 (1,9%)	0,29 (0,01; 6,96) p = 0,4449	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4514
Krwotok z nosa	104	0 (0,0%)	91	1 (1,1%)	0,29 (0,01; 7,08) p = 0,4493	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4582	60	2 (3,3%)	52	1 (1,9%)	1,73 (0,16; 18,57) p = 0,6494	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6382
Bezsennaść	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Ból brzucha	104	1 (1,0%)	91	0 (0,0%)	2,63 (0,11; 63,74) p = 0,5524	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4887	60	2 (3,3%)	52	2 (3,8%)	0,87 (0,13; 5,94) p = 0,8841	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8846
Hipokaliemia	104	5 (4,8%)	91	8 (8,8%)	0,55 (0,19; 1,61) p = 0,2740	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2731	60	6 (10,0%)	52	5 (9,6%)	1,04 (0,34; 3,21) p = 0,9456	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9455
Dreszcze	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Zmniejszenie apetytu	104	1 (1,0%)	91	2 (2,2%)	0,44 (0,04; 4,75) p = 0,4967	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4947	60	1 (1,7%)	52	1 (1,9%)	0,87 (0,06; 13,51) p = 0,9187	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9190
Bóle kończyn	104	0 (0,0%)	91	1 (1,1%)	0,29 (0,01; 7,08) p = 0,4493	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4582	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Ból pleców	104	4 (3,8%)	91	1 (1,1%)	3,50 (0,40; 30,75) p = 0,2585	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2075	60	1 (1,7%)	52	0 (0,0%)	2,61 (0,11; 62,64) p = 0,5548	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4849
Astenia	104	2 (1,9%)	91	0 (0,0%)	4,38 (0,21; 90,08) p = 0,3382	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2505	60	2 (3,3%)	52	2 (3,8%)	0,87 (0,13; 5,94) p = 0,8841	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8846
Niedociśnienie tętnicze	104	0 (0,0%)	91	3 (3,3%)	0,13 (0,01; 2,39) p = 0,1674	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1172	60	1 (1,7%)	52	3 (5,8%)	0,29 (0,03; 2,69) p = 0,2757	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2586

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Wzrost aktywności lipazy	104	5 (4,8%)	91	0 (0,0%)	9,64 (0,54; 171,95) p = 0,1233	0,05 (0,00; 0,09) p = 0,0370	60	2 (3,3%)	52	1 (1,9%)	1,73 (0,16; 18,57) p = 0,6494	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6382
Ból nadbrzusza	104	1 (1,0%)	91	0 (0,0%)	2,63 (0,11; 63,74) p = 0,5524	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4887	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Wysypka	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Ból	104	2 (1,9%)	91	2 (2,2%)	0,88 (0,13; 6,09) p = 0,8927	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8931	60	1 (1,7%)	52	1 (1,9%)	0,87 (0,06; 13,51) p = 0,9187	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9190
Zawroty głowy	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Obrzęk obwodowy	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	1 (1,7%)	52	0 (0,0%)	2,61 (0,11; 62,64) p = 0,5548	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4849
Hiperglikemia	104	1 (1,0%)	91	4 (4,4%)	0,22 (0,02; 1,92) p = 0,1705	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1443	60	2 (3,3%)	52	3 (5,8%)	0,58 (0,10; 3,33) p = 0,5390	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5403
Stan zapalny błon śluzowych	104	1 (1,0%)	91	1 (1,1%)	0,88 (0,06; 13,79) p = 0,9244	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9247	60	0 (0,0%)	52	2 (3,8%)	0,17 (0,01; 3,54) p = 0,2551	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2195
Ból stawów	104	1 (1,0%)	91	0 (0,0%)	2,63 (0,11; 63,74) p = 0,5524	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4887	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Duszność	104	0 (0,0%)	91	2 (2,2%)	0,18 (0,01; 3,60) p = 0,2589	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,2281	60	2 (3,3%)	52	1 (1,9%)	1,73 (0,16; 18,57) p = 0,6494	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6382
Hipokalcemia	104	2 (1,9%)	91	4 (4,4%)	0,44 (0,08; 2,33) p = 0,3331	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3296	60	1 (1,7%)	52	1 (1,9%)	0,87 (0,06; 13,51) p = 0,9187	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9190
Hipomagnezemia	104	0 (0,0%)	91	1 (1,1%)	0,29 (0,01; 7,08) p = 0,4493	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4582	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
Upadek	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Hipofosfatemia	104	1 (1,0%)	91	6 (6,6%)	0,15 (0,02; 1,19) p = 0,0721	-0,06 (-0,11; 0,00) p = 0,0422	60	4 (6,7%)	52	0 (0,0%)	7,82 (0,43; 141,90) p = 0,1643	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0641
Wzrost aktywności amylazy	104	1 (1,0%)	91	0 (0,0%)	2,63 (0,11; 63,74) p = 0,5524	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4887	60	2 (3,3%)	52	0 (0,0%)	4,34 (0,21; 88,48) p = 0,3395	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2446
Świąd	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	0 (0,0%)	0,87 (0,02; 43,04) p = 0,9437	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
Splątanie	104	0 (0,0%)	91	0 (0,0%)	0,88 (0,02; 43,72) p = 0,9472	0,00 (-0,02; 0,02) p = 1,0000	60	0 (0,0%)	52	1 (1,9%)	0,29 (0,01; 6,96) p = 0,4449	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4514
Zakażenia	104	25 (24,0%)	91	47 (51,6%)	0,47 (0,31; 0,69) p = 0,0001	-0,28 (-0,41; -0,14) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001	60	22 (36,7%)	52	32 (61,5%)	0,60 (0,40; 0,89) p = 0,0104	-0,25 (-0,43; -0,07) NNH = 5 (3; 15) p = 0,0067
Zapalenie płuc	104	8 (7,7%)	91	4 (4,4%)	1,75 (0,54; 5,62) p = 0,3472	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3298	60	2 (3,3%)	52	2 (3,8%)	0,87 (0,13; 5,94) p = 0,8841	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8846
Wzrost aktywności AST	104	6 (5,8%)	91	4 (4,4%)	1,31 (0,38; 4,51) p = 0,6657	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6615	60	1 (1,7%)	52	1 (1,9%)	0,87 (0,06; 13,51) p = 0,9187	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9190
Wzrost aktywności ALT	104	4 (3,8%)	91	5 (5,5%)	0,70 (0,19; 2,53) p = 0,5862	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5881	60	2 (3,3%)	52	2 (3,8%)	0,87 (0,13; 5,94) p = 0,8841	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8846
Wzrost aktywności GGT	104	7 (6,7%)	91	4 (4,4%)	1,53 (0,46; 5,06) p = 0,4850	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4744	60	11 (18,3%)	52	3 (5,8%)	3,18 (0,94; 10,78) p = 0,0636	0,13 (0,01; 0,24) p = 0,0347
Hiperbilirubinemia	104	7 (6,7%)	91	6 (6,6%)	1,02 (0,36; 2,93) p = 0,9694	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9694	60	3 (5,0%)	52	3 (5,8%)	0,87 (0,18; 4,11) p = 0,8570	-0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,8576
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	104	11 (10,6%)	91	1 (1,1%)	9,63 (1,27; 73,12) p = 0,0286	0,09 (0,03; 0,16) NNH = 11 (7; 32)	60	7 (11,7%)	52	0 (0,0%)	13,03 (0,76; 222,83) p = 0,0763	0,12 (0,03; 0,20) p = 0,0081

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej
wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Chorzy <55 lat						Chorzy ≥55 lat					
	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)			N	n (%)	N	n (%)		
	p = 0,0031											
Wzrost aktywności ALP	104	2 (1,9%)	91	0 (0,0%)	4,38 (0,21; 90,08) p = 0,3382	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2505	60	1 (1,7%)	52	0 (0,0%)	2,61 (0,11; 62,64) p = 0,5548	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4849

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ocena bezpieczeństwa wykonana w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek potwierdziła wyniki obserwowane w populacji ogólnej badania – w większości zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnic między analizowanymi grupami, przy czym u starszych pacjentów brak istotnych różnic występował wyraźniej częściej niż u pacjentów młodszych. Zdarzenia hematologiczne, takie jak trombocytopenia, niedokrwistość oraz gorączka neutropeniczna występowały rzadziej u chorych otrzymujących InO, i w przypadku młodszych chorych obserwowany efekt był znamieny statystycznie – u starszych chorych istotne wyniki wśród hematologicznych zdarzeń odnotowano dla gorączki neutropenicznej, która występowała znamienne rzadziej w grupie leczonej InO. Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia biegunki, stanu zapalnego błon śluzowych oraz zakażeń było istotnie niższe u pacjentów otrzymujących InO w porównaniu do SOC, zarówno u młodszych, jak i u starszych chorych.

Podobnie jak w populacji ogólnej, hepatologiczne zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych leczonych InO, jednak wśród młodszych chorych istotne wyniki odnotowano jedynie dla ryzyka wystąpienia choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD): RR = 12,25 (95% CI: 1,64; 91,35), NNH = 9 (95% CI: 6; 19), p = 0,0004. Z kolei u starszych chorych, istotnie częściej wśród leczonych InO stwierdzano wzrost aktywności GGT oraz ALP, natomiast ryzyko wystąpienia VOD było zbliżone w obu grupach.

Podobne wyniki obserwowano dla zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia lub wyższym - trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna oraz zakażenia występowały znamienne rzadziej u chorych poddanych terapii InO (poza trombocytopenią, gdzie istotne różnice obserwowano jedynie dla młodszych chorych, istotność statystyczną wykazano w obu rozpatrywanych grupach wiekowych). Ryzyko wystąpienia VOD było istotnie wyższe (w porównaniu do SOC) tylko w grupie młodszych chorych: RR = 9,63 (95% CI: 1,27; 73,12), NNH = 11 (95% CI: 7, 32), p = 0,0031.

5.6.10 Ocena bezpieczeństwa w dalszym okresie obserwacji

5.6.10.1 Dane z publikacji Kantarjian 2017

W publikacji *Kantarjian 2017* przedstawiono wyniki z dalszego okresu obserwacji (odcięcie danych 4 stycznia 2017 roku), dla większej populacji chorych – do tego czasu przynajmniej jedną dawkę leku otrzymało 164 chorych w grupie interwencji, oraz 143 w grupie kontrolnej i stanowili oni populację bezpieczeństwa. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji *Kantarjian 2017* dotyczyła głów-

nie zdarzeń niepożądanych związanych z czynnością wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$ w jednej z ocenianych grup bez względu na nasilenie) związane z czynnością wątroby, które odnotowano w dłuższym okresie badania *INO-VATE*.

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby odnotowane podczas terapii; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem						
AEs związane z czynnością wątroby	164	83 (50,6%)	143	49 (34,3%)	1,48 (1,12; 1,94) p = 0,0051	0,16 (0,05; 0,27) NNH = 7 (4; 19) p = 0,0033
Wzrost aktywności AST	164	37 (22,6%)	143	16 (11,2%)	2,02 (1,17; 3,47) p = 0,0112	0,11 (0,03; 0,20) NNH = 9 (6; 32) p = 0,0067
Wzrost aktywności GGT	164	35 (21,3%)	143	12 (8,4%)	2,54 (1,37; 4,71) p = 0,0030	0,13 (0,05; 0,21) NNH = 8 (5; 20) p = 0,0010
Hiperbilirubinemia	164	35 (21,3%)	143	24 (16,8%)	1,27 (0,80; 2,03) p = 0,3149	0,05 (-0,04; 0,13) p = 0,3081
Wzrost aktywności ALT	164	25 (15,2%)	143	18 (12,6%)	1,21 (0,69; 2,13) p = 0,5049	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,5008
Wzrost aktywności ALP	164	22 (13,4%)	143	10 (7,0%)	1,92 (0,94; 3,91) p = 0,0734	0,06 (0,00; 0,13) p = 0,0597
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	164	22 (13,4%)	143	1 (0,7%)	19,18 (2,62; 140,53) p = 0,0036	0,13 (0,07; 0,18) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
$\geq 3^{\wedge}$ stopnia						
AEs związane z czynnością wątroby	164	43 (26,2%)	143	21 (14,7%)	1,79 (1,11; 2,86) p = 0,0159	0,12 (0,03; 0,20) NNH = 9 (5; 38) p = 0,0110
Wzrost aktywności AST	164	7 (4,3%)	143	5 (3,5%)	1,22 (0,40; 3,76) p = 0,7283	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7260
Wzrost aktywności GGT	164	18 (11,0%)	143	7 (4,9%)	2,24 (0,96; 5,21) p = 0,0607	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0452
Hiperbilirubinemia	164	10 (6,1%)	143	9 (6,3%)	0,97 (0,41; 2,32) p = 0,9433	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9433
Wzrost aktywności ALT	164	6 (3,7%)	143	7 (4,9%)	0,75 (0,26; 2,17) p = 0,5928	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5948
Wzrost aktywności ALP	164	3 (1,8%)	143	0 (0,0%)	6,11 (0,32; 117,28) p = 0,2300	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1351
Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD)	164	13 (7,9%)	143	1 (0,7%)	11,34 (1,50; 85,58) p = 0,0186	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 35) p = 0,0011

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tabeli przedstawiono zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia – jedyne zdarzenia w 5 stopniu nasilenia wystąpiły w grupie InO u 5 (3%) chorych, wszystkie przypadki to wystąpienie choroby zarostowej żył wątrobowych.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby występowały istotnie częściej w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamycyny, w porównaniu do standardowej terapii, zarówno bez względu na stopień nasilenia, RR = 1,48 (95% CI: 1,12; 1,94), NNH = 7 (95% CI: 4; 19), p = 0,0051, jak i w przypadku zdarzeń ≥ 3 stopnia, RR = 1,79 (95% CI: 1,11; 2,86); p = 0,0159, NNH = 9 (95% CI: 5; 38), p = 0,0159. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotne wyniki uzyskano w ryzyku wystąpienia wzrostu aktywności AST oraz GGT (w przypadku zdarzeń 3 stopnia nasilenia lub większego, różnice dla tych zdarzeń nie były istotne między analizowanymi grupami), a także w ryzyku wystąpienia choroby zarostowej żył wątrobowych, które było ponad 19 razy większe u chorych leczonych InO, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię: RR = 19,18 (95% CI: 2,62; 140,53); NNH = 8 (95% CI: 6; 14), p = 0,0036, oraz ponad 11 razy większe w przypadku zdarzeń w 3 lub większym stopniu nasilenia: RR = 11,34 (95% CI: 1,50; 85,58), NNH = 14 (95% CI: 9; 35), p = 0,0186.

W badaniu zaznaczono, że wśród chorych podczas leczenia lub podczas okresu obserwacji bez HSCT, chorobę zarostową zaobserwowano u 5 (3%) chorych otrzymujących InO, oraz u żadnego chorego z grupy standardowego leczenia. Mediana czasu do wystąpienia VOD w tej grupie wyniosła 16,0 (IQR: 15; 22) dni. Wśród tych zdarzeń, 1 (20,0%) uległo poprawie, natomiast 4 (80,0%) nie uległy poprawie przed zgonem pacjenta z innych przyczyn. U 17/77 (22%) chorych, którzy otrzymali HSCT, odnotowano VOD po medianie czasu od HSCT wynoszącej 15,0 (IQR: 10; 17) dni. Mediana czasu od ostatniej dawki InO do HSTC wyniosła 37 (IQR: 29-58) dni u chorych z VOD, oraz 35,5 (IQR: 24; 51) dni u chorych bez VOD. Spośród tych 17 chorych, u 6 (35,3%) obserwowano poprawę, u kolejnych 6 (35,3%) nie stwierdzono poprawy przed zgonem z innej przyczyny, natomiast u 5 (29,4%) stwierdzono zgon chorego (zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia) z powodu VOD. Dwa spośród tych 5 zgonów wystąpiło po 2 lub 3 HSCT nie związanych z tymi zgonami. W populacji otrzymującej standardowe leczenie odnotowano 1/32 (3%) przypadek VOD wśród chorych otrzymujących HSCT, po 14 dniach od procedury. Pacjent zmarł z innej przyczyny (sepsa), a odnotowana choroba zarostowa żył wątrobowych nie uległa poprawie przed śmiercią.

5.6.10.2 Dane z publikacji McDonald 2018

W publikacji *McDonald 2018* przedstawiono wyniki dodatkowej oceny zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą w dwóch badaniach klinicznych (w tym *INO-VATE*), wykonane przez niezależną komisję. Analizę przedstawiono dla populacji 307 chorych (164 vs 143, InO vs SOC). Komisja oceniała zda-

zenia niepożądane w dwóch okresach obserwacji – w czasie po randomizacji, oraz po następnej terapii przygotowującej do HSCT (w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla okresu po randomizacji). Autorzy rozpatrywali jedynie określone zdarzenia niepożądane: częstość występowania VOD (które obecnie określane jest terminem „*Sinusoidal Obstruction Syndrome*”, SOS), częstość występowania polekowych uszkodzeń wątroby (ang. *drug induced liver injury*, DILI), częstość występowania marskości/zwłóknienia wątroby, częstość występowania guzkowego przerostu regeneracyjnego wątroby (ang. *nodular regenerative hyperplasia*, NRH), częstość wirusowego zapalenia wątroby, częstość nie wirusowego zapalenia wątroby (w tym stłuszczenie alkoholowe oraz niealkoholowe wątroby), inne schorzenia wątrobowe, częstość cholestazy wewnątrzwątrobowej, zator przewodów żółciowych pozawątrobowych (z powodu guza przewodów żółciowych) oraz zdarzenia określane jako niemożliwe do sklasyfikowania przez niezależną komisję.

W tabeli poniżej podsumowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych przez niezależną komisję

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby oceniane przez niezależną komisję w okresie po randomizacji, InO vs SOC; badanie INO-VATE (publikacja McDonald 2018).

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Jakiegokolwiek zdarzenia oceniane przez komisję	164	37 (22,6%)	143	24 (16,8%)	1,34 (0,85; 2,13) p = 0,2096	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2010
SOS	164	3 (1,8%)	143	0 (0,0%)	6,11 (0,32; 117,28) p = 0,2300	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1351
DILI	164	13 (7,9%)	143	2 (1,4%)	5,67 (1,30; 24,69) p = 0,0209	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 16 (10; 51) p = 0,0050
marskość/zwłóknienie	164	1 (0,6%)	143	1 (0,7%)	0,87 (0,06; 13,81) p = 0,9226	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9229
NRH	164	0 (0,0%)	143	0 (0,0%)	NS	NS
wirusowe zapalenie wątroby	164	0 (0,0%)	143	0 (0,0%)	NS	NS
niewirusowe zapalenie wątroby	164	1 (0,6%)	143	0 (0,0%)	2,62 (0,11; 63,77) p = 0,5546	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4917
inne schorzenia wątrobowe [^]	164	4 (2,4%)	143	4 (2,8%)	0,87 (0,22; 3,42) p = 0,8443	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8449
cholestaza wewnątrzwątrobowa	164	10 (6,1%)	143	16 (11,2%)	0,54 (0,26; 1,16) p = 0,1163	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1151
zator przewodów żółciowych pozawątrobo-	164	4 (2,4%)	143	1 (0,7%)	3,49 (0,39; 30,85) p = 0,2613	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2112

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
wych						
zdarzenia niemożliwe do sklasyfikowania^^	164	1 (0,6%)	143	0 (0,0%)	2,62 (0,11; 63,77) p = 0,5546	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4917

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w grupie interwencji 4 przypadki innych schorzeń obejmowały: wzrost wolnej bilirubiny we krwi spowodowany zespołem Gilberta, zespół Budd-Chiari, z wytworzeniem choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD) i objawami ze strony wątroby, zapalenie wątroby w przebiegu sepsy z cholestazą, zwiększenie wolnej bilirubiny w wyniku hemolizy bez wyraźnego wzrostu enzymów wątrobowych, nieznaną przyczyną; w grupie kontrolnej 4 przypadki obejmowały: uszkodzenie wątroby wywołane ponatynibem, GVHD oraz leukemią, zapalenie wątroby w przebiegu sepsy z cholestazą, w ostatnim przypadku wystąpiło połączone objawy zapalenia wątroby, choroby GVHD oraz cholestazy;

^^ przypadek łagodnego wzrostu bilirubiny w cyklach leczenia 1,4-6, pozostałe testy wątroby w normie, brak dalszej analizy przypadku po stronie badacza ośrodka.

Zdarzenia uwzględniane w ocenie niezależnej komisji wystąpiły liczbowo częściej u chorych otrzymujących inotuzumab ozogamycyny w porównaniu do SOC, jednak nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ($p = 0,2096$, $p = 0,2515$ w analizie autorów publikacji).

W większości rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości ich występowania między grupą InO a grupą SOC – wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia polekowych uszkodzeń wątroby (DILI), które stwierdzano niemal 6-krotnie częściej u pacjentów otrzymujących terapię InO: RR = 5,67 (1,30; 24,69), $p = 0,0209$. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 16 (95% CI: 10; 51), co oznacza że lecząc 16 pacjentów inotuzumabem ozogamycyny zamiast standardową terapią, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku DILI. Analiza autorów publikacji potwierdziła te wyniki ($p = 0,0079$).

Zdarzenia SOS stwierdzono u 3 (1,8%) chorych z grupy InO, przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej. Wśród nich, 2 przypadki określano jako ciężkie (jeden potwierdzono jako ciężki, a drugi określano jako „prawdopodobnie ciężki”), natomiast pozostały przypadek był łagodny. Częstość pozostałych zaburzeń wątroby, w tym cholestazy wewnątrzwątrobowej, nie różniła się istotnie między grupami.

5.6.10.3 Dane z CSR INO-VATE 2018 oraz Cassaday 2018







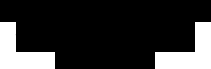







Najnowsze dane dotyczące oceny bezpieczeństwa w badaniu INO-VATE uzyskano z dokumentu Clinical Study Reports (CSR INO-VATE 2018), w którym przedstawiono ocenę bezpieczeństwa w populacji [REDACTED]. Wykorzystano te dane w celu aktualizacji informacji odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawionych wcześniej w głównej publikacji do bada-

nia *INO-VATE* (Kantarjian 2016). Zaznaczyć należy, że w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, większość danych została opublikowana w doniesieniu konferencyjnym *Cassaday 2018*. Uzyskane wyniki podsumowano w rozdziałach poniżej.

5.6.10.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące chorych, u których odnotowano zdarzenia niepożądane kwalifikowane w ogólnych kategoriach, w podziale na zdarzenie bez względu na związek z leczeniem, oraz te które uznano za związane z leczeniem. Większość danych (poza zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 lub wyższym) została opublikowana w doniesieniu konferencyjnym *Cassaday 2018*.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane ogółem; InO vs SOC; badanie *INO-VATE*, dane z *Cassaday 2018* oraz *CSR INO-VATE 2018*.

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Bez względu na związek z leczeniem						
AEs ogółem	164	163 (99,4%)	143	143 (100,0%)	0,99 (0,98; 1,01) p = 0,5268	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4917
						
SAEs	164	85 (51,8%)	143	72 (50,3%)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7961	0,01 (-0,10; 0,13) p = 0,7958
Zgony (AEs 5 stopnia)	164	26 (15,9%)	143	16 (11,2%)	1,42 (0,79; 2,53) p = 0,2398	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2297
Zakończenie leczenia z powodu AEs	164	31 (18,9%)	143	11 (7,7%)	2,46 (1,28; 4,71) p = 0,0067	0,11 (0,04; 0,19) NNH = 9 (6; 27) p = 0,0030
Zmniejszenie dawki leku z powodu AEs	164	5 (3,0%)	143	3 (2,1%)	1,45 (0,35; 5,97) p = 0,6043	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,5972
Związane z leczeniem						
AEs ogółem	164	144 (87,8%)	143	130 (90,9%)	0,97 (0,89; 1,04) p = 0,3769	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3763
						
SAEs	164	52 (31,7%)	143	42 (29,4%)	1,08 (0,77; 1,52) p = 0,6582	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6571
Zgony (AEs 5 stopnia)	164	9 (5,5%)	143	3 (2,1%)	2,62 (0,72; 9,48) p = 0,1432	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1139
Zakończenie leczenia z powodu AEs	164	15 (9,1%)	143	6 (4,2%)	2,18 (0,87; 5,47) p = 0,0968	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0778

Zdarzenia niepożądane	InO		SOC		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zmniejszenie dawki leku z powodu AEs	164	4 (2,4%)	143	1 (0,7%)	3,49 (0,39; 30,85) p = 0,2613	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2112

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w większości przypadków zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością wśród chorych leczonych InO oraz SOC, przy czym AEs w 3 lub wyższym stopniu nasilenia

Z kolei, wśród zdarzeń niepożądanych bez względu na związek z leczeniem, istotnie częściej po stronie InO stwierdzano ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs: RR = 2,46 (95% CI: 1,28; 4,71); p = 0,0067, NNH = 9 (95% CI: 6; 27).

5.6.10.3.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

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

5.6.10.3.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

[Redacted text]

[Redacted text]

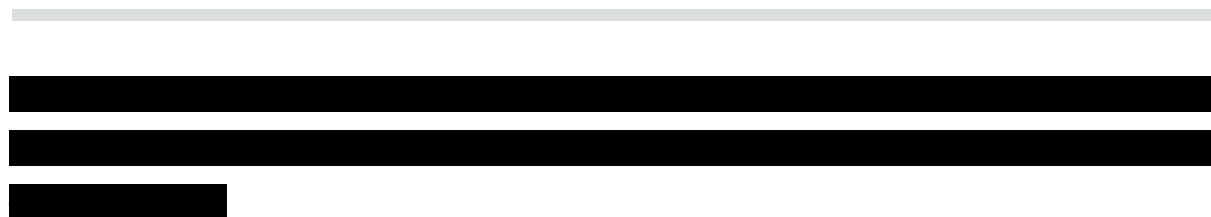
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

5.6.10.3.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 stopnia lub większym

[Redacted header information]

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

[Redacted footer information]



6 Inotuzumab ozogamycyny – badania bez randomizacji

6.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił zidentyfikowanie 2 prospektywnych badań bez randomizacji i grupy kontrolnej, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inotuzumabu ozogamycyny (InO) u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: *Kantarjian 2013* (opisane w publikacjach *Kantarjian 2012*, *Kantarjian 2013* i *Jabbour 2015*) oraz *DeAngelo 2017*.

Badanie *DeAngelo 2017* (NCT01363297) było wielośrodkową próbą 1/2 fazy – w pierwszej części starano się określić dawkowanie inotuzumabu ozogamycyny, natomiast w drugiej części oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczną wybranego schematu dawkowania w dłuższym okresie obserwacji (do 2 lat).

W próbie *Kantarjian 2013* uwzględniono chorych leczonych InO w schemacie pojedynczej dawki podawanej co 3-4 tygodnie (włączenie do badania między czerwcem 2010 a marcem 2011) oraz chorych otrzymujących lek w 1, 8 i 15 dniu cyklu 28-dniowego (włączenie między marcem 2011 a wrześniem 2012). Ponieważ pierwszy wymieniony schemat leczenia nie był zgodny z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego ani proponowanym projekcie programu lekowego, podgrupa nie została opisana w niniejszym raporcie (wyniki dla tej grupy chorych przedstawia publikacja *Kantarjian 2012*). Zaznaczyć także należy, że w podgrupie pacjentów otrzymujących drugi schemat leczenia 3 pacjentów miało mniej niż 18 lat, co również jest niezgodnie z projektem programu lekowego.

W publikacji *Kantarjian 2013* przedstawiono wyniki dla 41 chorych leczonych inotuzumabem ozogamycyny co tydzień. Z kolei w publikacji *Jabbour 2015* podano informacje dla 40 chorych – z analiz wykluczono jednego pacjenta, który otrzymał oba schematy analizowane w badaniu (najpierw InO w pojedynczej dawce, po odpowiedzi na który wykonano u niego allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych, a po nawrocie choroby zastosowano u niego InO w podaniu cotygodniowym). W niniejszym opisie jako główne przedstawiono dane, które nie uwzględniały tego pacjenta, a dodatkowo w przypisach podano wyniki z jego uwzględnieniem.

Szczegóły metodyki ocenianych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny.

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTMIT	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kantarjian 2013</i>	prospektywne badanie bez randomizacji, bez zaślepienia i grupy kontrolnej	40 [^]	mediana 23 miesięcy (zakres: 5-44)	6/8	IVB	1 (USA)	w części przez National Institutes of Health (grant M. D. Anderson's Cancer Center Support CA016672) i przez Pfizer Oncology
<i>DeAngelo 2017</i> (NCT01363297)	prospektywne badanie bez randomizacji, bez zaślepienia i grupy kontrolnej	faza 1: 37 faza 2: 35	2 lata	6/8	IVA	8 (USA)	Pfizer

[^] pacjenci otrzymujący InO w dawce cotygodniowej w 3-4-tygodniowym cyklu, z wyłączeniem 1 chorego, który otrzymał przed taką dawką leczenie InO w pojedynczej dawce podawanej co 3-4 tygodnie.

Obie oceniane próby były prospektywnymi badaniami bez zaślepienia oraz grupy kontrolnej, w której chorych obserwowano przez 2 lata. Próba *DeAngelo 2017* była wieloośrodkowym badaniem sponzorowanym przez firmę Pfizer, z kolei badanie *Kantarjian 2013* prowadzono w jednym ośrodku i było sponzorowane zarówno ze źródeł komercyjnych (firma Pfizer), jak również z grantu rządowego.

Badanie *DeAngelo 2017* składało się z dwóch części: fazy poszukiwania optymalnej dawki (badanie 1 fazy), oraz części w której oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo wybranej dawki leku (badanie 2 fazy). W pierwszej fazie uwzględniono 24 chorych, wprowadzając schemat dawkowania uzależniany od oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa – początkowo wprowadzono kohorty pacjentów po 3, a następnie zwiększano/zmniejszano dawkę oraz powiększano liczebność kohorty według ustalonego algorytmu, dopóki istniały grupy w których stosowano przynajmniej jedną z akceptowanych dawek. Faza mogła zakończyć się wcześniej po wyłonieniu grupy otrzymującej akceptowalną dawkę, która liczyłaby przynajmniej 12 chorych. Po ustaleniu rekomendowanej dawki (szczegóły w rozdziale opisującym interwencję), włączono dodatkowo 13 pacjentów, którzy otrzymywali tę wybraną dawkę (tzw. *dose-expansion cohort*) w celu dodatkowego potwierdzenia jej wyboru. Do drugiej części badania włączono 35 chorych, którzy otrzymali lek w dawce ustalonej w pierwszej fazie badania. Łącznie, w całym badaniu leczono 72 chorych. W drugiej próbie (*Kantarjian 2013*) uwzględniono 40 chorych otrzymujących cotygodniowo inotuzumab ozogamycyny (dodatkowo badanie obejmowało również 49 chorych otrzymujących pojedynczą dawkę leku, nie uwzględnianych w niniejszej analizie).

Obie próby charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 6 punktów w 8-punktowej skali NICE. Podsumowanie przeprowadzonej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Ocena jakości badań bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania *Kantarjian 2013*, *DeAngelo 2017*.

Kryterium NICE	<i>Kantarjian 2013</i>	<i>DeAngelo 2017</i>
Czy badanie było wieloośrodkowe?	–	+
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	+	+
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	+	+
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	+	+
Czy badanie było prospektywne?	+	+
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	–	–
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+	+
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	+	–

W badaniu *Kantarjian 2013* nie podano szczegółowych informacji o przepływie pacjentów. Podano jedynie, że z 89 chorych łącznie włączonych do próby w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia InO zmarło 5 pacjentów (6%).

Z kolei w próbie *DeAngelo 2017* przedstawiono odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie, zarówno w trakcie całego badania jak również w samej fazie II, wraz z przyczynami przerwania terapii – dane te zebrano w tabeli poniżej. W badaniu tym mediana liczby ukończonych cykli leczenia wyniosła 3 (zakres: 1-6). Mediana czasu leczenia 2,1 (zakres: 0,02-9,5) miesięcy, a mediana okresu obserwacji 12,1 (zakres: 6,8-12,8) miesięcy dla pacjentów z fazy 2 pozostających przy życiu w momencie daty odcięcia danych (30 stycznia 2015 r.) i 23,7 (zakres: 6,8-29,8) miesięcy dla wszystkich leczonych pacjentów pozostających przy życiu w momencie odcięcia danych. Do daty odcięcia danych (30 czerwca 2015) 96% chorych zakończyło leczenie, głównie z powodu progresji choroby lub nawrotu (42%), procedury HSCT (25%) lub w wyniku AEs (18%). W momencie odcięcia danych, 18 pacjentów z analizowanej grupy pozostawało przy życiu.

Tabela 53. Przepływ chorych w badaniu *DeAngelo 2017*.

	Faza II badania	Faza I oraz II (łącznie)
Włączeni chorzy	35	72
Chorzy przerywający leczenie:	34 (97,1%)	69 (95,8%)
Progresja choroby/nawrót	16 (45,7%)	30 (41,7%)
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	1 (2,9%)	1 (1,4%)
AEs	6 (17,1%)	13 (18,1%)

	Faza II badania	Faza I oraz II (łącznie)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (2,9%)	1 (1,4%)
Inne	10 (28,6%)	24 (33,3%)
Chorzy którzy ukończyli badanie	1 (2,9%)	3 (4,2%)

6.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W obu analizowanych badaniach kryteria włączenia pacjentów były podobne. Uwzględniono w nich dorosłych chorych z ALL z komórek prekursorowych limfocytów B (wymagano obecności antygenu CD22 na przynajmniej 20% komórek blastycznych), z nawrotem lub opornością na wcześniejszą terapię. U pacjentów musiała także występować prawidłowa czynność wątroby i nerek, natomiast w próbie *Kantarjian 2013* umieszczono jeszcze wymóg odpowiedniej czynności serca. Wymagano, aby punktacja oceniająca stopień sprawności chorego ECOG mieściła się w zakresie 0-3. W badaniu *DeAngelo 2017* dodatkowo zaznaczono, że mogli w nim uczestniczyć chorzy z chromosomem Philadelphia, o ile wystąpiło u nich niepowodzenie przynajmniej jednego inhibitora kinazy tyrozynowej. W *Kantarjian 2013* nie określono jednoznacznie takiego warunku, ale szczegółowa analiza wcześniejszego leczenia u pacjentów opisanych w publikacji *Kantarjian 2012* wskazuje, że wszyscy Ph+ otrzymali co najmniej jedną linię TKI, więc założono, że zgodnie z zaleceniami klinicznymi wszyscy włączeni pacjenci ALL Ph+ jako początkowe leczenie otrzymają co najmniej jeden TKI.

Kryterium wykluczenia w obu badaniach było allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT) w ciągu 4 miesięcy poprzedzających włączenie. Dodatkowymi kryteriami wykluczenia w badaniu *Kantarjian 2013* były ciąża, karmienie piersią i zakażenie wirusem HBV, natomiast w próbie *DeAngelo 2017* wykluczono dodatkowo chorych z izolowanym nawrotem pozaszpikowym lub aktywnością ALL w układzie nerwowym.

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w obu badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Zestawienie kryteriów selekcji pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania *Kantarjian 2013*, *DeAngelo 2017*.

Badanie	Charakterystyka nowotworu	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Kantarjian 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> CD22+ ALL z komórek prekursorowych limfocytów B ($\geq 20\%$ komórek blastycznych CD22+ w ocenie immunologicznej oraz histopatolo- 	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy (dzieci < 16 roku życia mogli zostać włączeni do badania po ustaleniu bezpieczeństwa terapii w grupie ≥ 10 dorosłych pa- 	<ul style="list-style-type: none"> Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT) w ciągu 4 miesięcy poprzedzających włączenie

Badanie	Charakterystyka nowotworu	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	gicznej) <ul style="list-style-type: none"> Nawrót lub oporność na leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> cjentów poddanych ≥ 1 cyklowi InO) ECOG 0-3 Prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ mg/dl [$\leq 25,7$ $\mu\text{mol/l}$], aktywność enzymów wątrobowych $\leq 3 \times$ GGN, o ile nie były konsekwencją białaczki) Prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny $\leq 2,0$ mg/dl [$\leq 176,8$ $\mu\text{mol/l}$]) Prawidłowa czynność serca (klasa NYHA < 3 lub frakcja wyrzutowa serca $\geq 45\%$) 	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża Karmienie piersią Zakażenie wirusem HBV
<i>DeAngelo 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> CD22+ ALL ($\geq 20\%$ komórek blastycznych CD22+ w ocenie immunologicznej oraz histopatologicznej) Choroba oporna na leczenie (progresja lub brak odpowiedzi podczas poprzedniej terapii) lub nawrót choroby (po leczeniu zakończonym powodzeniem) $\geq 5\%$ limfoblastów w szpiku kostnym Dopuszczono chorych z obecnym chromosomem Philadelphia, jeśli wystąpiło u nich niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) Do drugiego etapu badania włączano chorych w ≥ 2 terapii ratunkowej 	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy ECOG 0-3 Chorzy z liczbą limfoblastów obwodowych $\geq 25000/\mu\text{l}$ byli włączani, jeśli w wyniku leczenia hydroksymocznikiem lub steroidami w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku w ramach badania uzyskano zmniejszenie liczby limfocytów $\leq 25000/\mu\text{l}$ Odpowiednia czynność wątroby oraz nerek 	<ul style="list-style-type: none"> Izolowany nawrót pozaszpikowy lub aktywna białaczka w centralnym układzie nerwowym Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) ≤ 4 miesięcy przed pierwszą dawką leku w ramach badania

6.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W poniższej tabeli zaprezentowano wybrane charakterystyki wyjściowe oraz demograficzne chorych, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny w dawkach cotygodniowych w 3-4 tygodniowych cyklach w ramach analizowanego badania – dla badania *Kantarjian 2013* dane pochodzą z publikacji *Jabbour 2015*, w której z analiz wykluczono jednego pacjenta, którzy otrzymał oba schematy stosowane w próbie. W badaniu *DeAngelo 2017* podsumowano charakterystykę wszystkich uwzględnionych chorych, a także pacjentów uczestniczących w drugiej fazie badania. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania *Kantarjian 2013, DeAngelo 2017*.

Charakterystyka	Kantarjian 2013 (N=40)	DeAngelo 2017	
		Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Wiek			
mediana (zakres) [lata]	39 (zakres: 4-84) [^]	34 (20-79)	45 (20-79)
≤18 lat, n (%)	3 (8%)	bd.	bd.
≥60 lat, n (%)	13 (33%)	bd.	bd.
Stan sprawności według ECOG, n (%)			
0-1	36 (90%)	25 (71%*)	53 (74%*)
≥2	4 (10%)	10 (29%*)	19 (26%*)
Leczenie ratunkowe (salvage therapy), n (%)			
1	16 (40%)	2 (6%)	16 (22%)
>1	24 (60%)	33 (94%)	56 (78%)
2	10 (24%)	16 (46%)	17 (49%)
≥3	15 (37%)	29 (40%)	28 (39%)
Czas trwania remisji choroby po pierwszym leczeniu ratunkowym, n (%)			
<12 miesięcy	12 (29%) [@]	bd.	bd.
≥12 miesięcy	2 (5%) [@]	bd.	bd.
Czas od pierwotnego rozpoznania ALL			
mediana (zakres) [lata]	bd.	2,5 (0,4-16,0)	1,7 (0,2-20,4)
Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię indukującą, n (%)			
Nawrót	bd.	12 (34%)	30 (42%)
Oporność	bd.	19 (54%)	35 (49%)
Brak danych	bd.	4 (11%)	7 (10%)
Wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, n (%)			
HSCT	2 (5%)	15 (43%)	23 (32%)
Wcześniejsza terapia cyklofosfamidem, winkrystyną i doksorubicyną, n (%)			
HCVAD	32 (80%)	bd.	bd.
Liczba białych komórek krwi, n (%)			
<4,0 × 10 ⁹ /l	17 (43%)	bd.	bd.
4-11 × 10 ⁹ /l	16 (40%)	bd.	bd.
>11 × 10 ⁹ /l	7 (18%)	bd.	bd.
mediana (zakres) × 10 ⁹ /l	bd.	3,3 (0,5-57,1)	4,4 (0,5-67,2)
Odsetek komórek blastycznych obwodowych, n (%)			

Besponsa[®]
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Charakterystyka	Kantarjian 2013 (N=40)	DeAngelo 2017	
		Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
<50%	16 (40%)*	5 (14%)	11 (15%)
≥50%	24 (60%)*	28 (80%)	58 (81%)
Ekspresja CD22, n (%)			
<90%	31 (78%)	bd.	bd.
70-89%	7 (18%)	bd.	bd.
50-69%	2 (5%)	bd.	bd.
mediana (zakres)	bd.	99,2 (78-100)	99,0 (31-100)
Kariotyp, n (%)			
Diploidalny	9 (23%)	bd.	bd.
Ph+	8 (20%)	9 (26%)	16 (22%)
t(4;11)+	3 (8%)	0	2 (15%)
Złożony	11 (28%)	11 (31%)	15 (21%)
Nieprawidłowości w chromosomie 17	5 (13%)	bd.	bd.
Inne nieprawidłowości kariotypu	4 (10%)	8 (23%)	20 (28%)

^ mediana wieku dla całej populacji badania, w tym chorych, którzy otrzymywali InO w pojedynczej dawce (*single-dose*) w ramach 3-4-tygodniowych cykli;

@ dane z publikacji *Kantarjian 2013*, w której N=41.

W analizowanym badaniu *Kantarjian 2013* inotuzumab ozogamycyny w dawkach cotygodniowych w ramach 3-4-tygodniowych cykli leczenia otrzymało 40 chorych (jeden z nich otrzymał wcześniej także InO w pojedynczej dawce co 3-4 tygodnie i nie został uwzględniony w analizie w publikacji *Jabbour 2015*).

W próbie *DeAngelo 2017* mediana wieku dla wszystkich 72 chorych wyniosła ogółem 45 (zakres: 20-79) lat, a więc była zbliżona do tej obserwowanej w badaniu *Kantarjian 2013* (mediana wieku 39 lat), przy czym chorzy uczestniczący w drugiej fazie badania (N = 35) byli nieco młodszy: mediana ich wieku wyniosła 34 lata (zakres: 20-79). W obu próbach włączono chorych z ECOG 0-3, jednak większość uwzględnionych pacjentów miała bardzo dobrą lub dobrą sprawność – ocenę sprawności ECOG 0-1 otrzymało 74% chorych z populacji ogólnej i 71% chorych biorących udział w 2 fazie badania *DeAngelo 2017*, natomiast w drugim badaniu znaczna większość chorych miała taki stan sprawności: 90% chorych miało ocenę 0 lub 1 według skali ECOG. Większość chorych uczestniczących w badaniu *DeAngelo 2017* (78% ogółem i 94% uczestniczących w fazie 2 badania) otrzymała > 1 schemat leczenia ratunkowego, a wcześniejszy SCT wykonano ogółem u 32% chorych (43% w grupie uczestniczącej w drugiej

fazie badania). W próbie *Kantarjian 2013* odsetki te były podobne – pierwsze leczenie ratunkowe otrzymało około 40% chorych; sprecyzowano, że w okresie do 12 miesięcy po jego zastosowaniu całkowita remisja występowała u blisko jednej trzeciej pacjentów (dane z publikacji *Kantarjian 2013*). Zaznaczyć należy, że w badaniach (w odróżnieniu od próby *INO-VATE*) uczestniczyli chorzy otrzymujący 3 lub więcej terapii ratunkowych (w próbie *INO-VATE* uczestniczyli pacjenci otrzymujący 1 lub 2 terapię ratunkową) – odsetek takich chorych był dość wysoki i wynosił około 40% w uwzględnionych próbach.

Większość pacjentów otrzymała wcześniej terapię cyklofosfamidem, winkrystyną i doksorubicyną (80%). Z kolei wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych wykonano u 5% pacjentów, co było dużo niższym odsetkiem w porównaniu do próby *DeAngelo 2017*, gdzie wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych otrzymało 32% chorych. W obu badaniach, u podobnego odsetka chorych stwierdzono obecność chromosomu Philadelphia – w próbie *Kantarjian 2013* było on obecny u 20% chorych, natomiast w próbie *DeAngelo 2017* u około 22% pacjentów. W obu badaniach, większość chorych charakteryzowała się odsetkiem blastycznych komórek obwodowych wynoszącym 50% lub więcej – w badaniu *Kantarjian 2013* takich pacjentów było 60%, natomiast w drugim badaniu odsetek ten był wyższy i sięgał 81%.

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

W obu uwzględnianych badaniach interwencję stanowił inotuzumab ozogamycyny (InO). W badaniu *Kantarjian 2013* analizowany lek stosowano w podaniu cotygodniowym w dawce łącznej $1,8 \text{ mg/m}^3$, podzielonej na: $0,8 \text{ mg/m}^3$ w 1 dniu cyklu oraz $0,5 \text{ mg/m}^3$ w 8 i 15 dniu cyklu. Cykl powtarzano co 3-4 tygodnie. Lek podawano we wlewie trwającym godzinę. Oprócz tego część chorych otrzymywała lek również w pojedynczej dawce $1,3\text{-}1,8 \text{ mg/m}^3$ co 3-4 tygodnie – jednak takie dawkowanie nie było zalecane w charakterystyce produktu leczniczego ani zgodne z proponowanym projektem programu lekowego, podgrupa nie została opisana w niniejszym raporcie. W badaniu nie przedstawiono dokładnych informacji o modyfikacji dawki w trakcie leczenia, ale zaznaczono, że utrzymująca się trombocytopenia nie była warunkiem opóźnienia terapii.

Badanie *DeAngelo 2017* obejmowało kilka faz. W pierwszej starano się ustalić najbardziej optymalną dawkę leczenia, stosując zaawansowany algorytm oparty na monitorowaniu efektywności oraz bezpieczeństwa leczenia – w fazie tej wyróżniono ostatecznie trzy grupy z różnym dawkowaniem: $1,2 \text{ mg/m}^2$, $1,6 \text{ mg/m}^2$ oraz $1,8 \text{ mg/m}^2$ – ostatnia dawka (zgodna z obecnie zalecanym schematem) została na-

stępnie wytypowana do dalszych etapów badania: etapu przejściowego poszerzonej kohorty fazy I, gdzie potwierdzono efektywność takiego dawkowania, oraz fazy II, gdzie chorzy otrzymywali wybraną dawkę leczenia w rutynowej terapii. Każdy z etapów badania obejmował 4 cykle leczenia, a każdy cykl trwał 28 dni.

Szczegółowe informacje o interwencji stosowanej w obu badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby uwzględniane w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania *Kantarjian 2013*, *DeAngelo 2017*.

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie i uwagi
<i>Kantarjian 2013</i>	Inotuzumab ozogamycyny (InO) co tydzień w łącznej dawce 1,8 mg/m ³ (0,8 mg/m ² w 1 dniu, 0,5 mg/m ² w dniach 8 i 15) na cykl, który był powtarzany co 3-4 tygodnie, w zależności od przywrócenia czynności układu krwiotwórczego i statusu szpiku kostnego w 21 i 28 dniu cyklu [^] ; lek podawano za pomocą krótkiego wlewu trwającego 1 godzinę	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy otrzymywali przed terapią acetaminofen doustnie w dawce 650 mg, dożylnie difenhydraminę w dawce od 10 do 25 mg oraz dożylnie hydrokortyzon w dawce 25 mg • Utrzymująca się trombocytopenia nie była warunkiem opóźnienia terapii • Pacjenci, u których stwierdzono całkowitą remisję lub remisję bez przywrócenia czynności układu krwiotwórczego w postaci liczby neutrofilów $\geq 1 \times 10^9/l$ oraz liczby płytek krwi $\geq 1 \times 10^9/l$ po 1 lub 2 cyklach terapii, mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle leczenia^{^^}; stosowanie terapii dodatkowej było uzależnione od odpowiedzi na oraz występowania toksyczności wątrobowej w okresie 4 poprzednich cykli terapii; pacjenci z toksycznością wątrobową ≥ 3 stopnia oraz korzystną odpowiedzią na leczenie mogli otrzymywać InO w kolejnych cyklach w dawce zredukowanej o 25%; u chorych, u których odnotowano naciekanie do OUN, przy pozytywnej odpowiedzi na terapię mogli ją kontynuować, jednocześnie otrzymując chemioterapię ukierunkowaną na OUN (co było poprzedzone oceną stosunku korzyści/ryzyka); chorzy, u których stwierdzono jakąkolwiek odpowiedź na leczenie mogli otrzymać do 8 cykli terapii • Pacjenci mogli stosować antybiotyki, leki przeciwgrzybicze oraz przeciwwirusowe – profilaktyka przeciwgrzybiczymi lekami azolowymi była dopuszczona ≥ 24 godziny po zakończeniu InO; chorzy z szybkim wzrostem liczby krwinek białych mogli otrzymać hydroksymocznik lub krótką terapię steroidami w momencie pierwszego cyklu • Mediana cykli leczenia wyniosła 2 (zakres: 1-5*)
<i>DeAngelo 2017</i>	Inotuzumab ozogamycyny (InO) podawany w postaci wlewu dożylnego (1 godzina infuzji) w następujących dawkach: Faza I (ustalania dawki): <ul style="list-style-type: none"> • 1,2 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w 15 dniu) • 1,6 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w dniach 8 i 15) • 1,8 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,5 mg/m² w dniach 8 i 15) Poszerzona kohorta fazy I oraz Faza II (terapia ustaloną dawką): wybrano schemat z	<ul style="list-style-type: none"> • Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznej szpiku kostnego następowała redukcja dawki, podobnie jak w przypadku odnotowania DLT (<i>dose-limiting toxicity</i>). Pacjenci z redukcją dawki wynikającą z toksyczności mogli wznowić leczenie w kolejnej niższej dawce w następnym cyklu, o ile nastąpiła wystarczająca poprawa. Zmniejszenie dawkowania leku do kolejnej niższej dawki mogło wystąpić również u pacjentów z CRi, u których liczba płytek nie wróciła do poziomu obserwowanego przed danym cyklem • Dawka zmniejszona w wyniku toksyczności leku nie mogła zostać ponownie podwyższona; zmniejszenie dawki z powodu toksyczności więcej niż 2 razy skutkowało usunięciem pacjenta z badania (w niektórych przypadkach pacjent mógł pozostać

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie i uwagi
	dawką 1,8 mg/m ² Pojedynczy cykl leczenia trwał 28 dni	w badaniu, za zgodą lekarzy prowadzących oraz sponsora) • Dopuszczono jednoczesne stosowanie terapii profilaktycznej centralnego układu nerwowego

* zakres z uwzględnieniem pacjenta, który przed stosowaniem InO w podaniu cotygodniowym w cyklu 3-4-tygodniowym otrzymał także lek dawkowaniu pojedynczym co 3-4 tygodnie, wynosił 1-6;

^ uporczywa lub narastająca białaczka w 21 lub 28 dniu cyklu powodowała, że chorzy otrzymywali kolejne cykle InO niezależnie od obwodowej liczby białych krwinek; jeśli liczba komórek blastycznych krążących obwodowo została zredukowana lub wynosiła <5% od 21 do 28 dnia, pacjenci otrzymywali kolejne cykle leczenia jedynie w przypadku przywrócenia czynności układu krwiotwórczego do stanu sprzed leczenia;

^^ w publikacji *Jabbour 2015* podano natomiast, że pacjenci, u których stwierdzono całkowitą remisję lub remisję bez przywrócenia czynności układu krwiotwórczego w postaci liczby neutrofilów $\geq 1 \times 10^9/l$ oraz liczby płytek krwi $\geq 1 \times 10^9/l$ po maksymalnie 4 cyklach, mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle leczenia.

6.1.4 Skuteczność kliniczna

W obu włączonych publikacjach opisujących badanie *Kantarjian 2013* przedstawiono rezultaty stosowania terapii InO w podaniu cotygodniowym. Ponieważ publikacja *Kantarjian 2013* przedstawiała rezultaty odnośnie 41 chorych, z których jeden otrzymał także schemat leczenia InO w pojedynczej dawce co 3-4 tygodnie przed schematem cotygodniowym w 3-4-tygodniowych cyklach, jako główne wyniki podano dane z publikacji *Jabbour 2015*, w analizach których ten pacjent nie został uwzględniony.

W opisach nie przedstawiono także łącznych wyników dla pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny w podaniu pojedynczym co 3-4 tygodnie i cotygodniowym w cyklach 3-4-tygodniowych.

W przypadku badania *DeAngelo 2017*, w opisie uwzględniono wyniki dla chorych otrzymujących zalecaną obecnie dawkę 1,8 mg/m².

6.1.4.1 Odsetek chorych z remisją choroby

W próbach *DeAngelo 2017* oraz *Kantarjian 2013* podano informacje o odsetku chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR, z ang. *complete response*). Jej definicja jest zgodna z tą podaną w próbie *INOVATE*, gdzie określano ją mianem *complete remission* i definiowano jako zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu < 5% przy braku komórek blastycznych krążących obwodowo, z przywróceniem czynności układu krwiotwórczego zdefiniowanej przez liczbę ANC $\geq 1\ 000/\mu l$ oraz liczbę PLT $\geq 100\ 000/\mu l$.

Dodatkowo podano także informacje na temat odpowiedzi klinicznej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (CRi, z ang. *bone marrow CR with incomplete recovery*), w próbie *Kantarjian 2013* dodatkowo informacje o niepełnym przywróceniu liczby płytek krwi (CRp, z ang. *bone marrow CR with incomplete recovery of platelets*). Pierwszą z nich zdefiniowano jako całkowitą remisję

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

bez przywrócenia liczby płytek krwi do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, a drugą jako całkowitą remisję bez przywrócenia liczby płytek krwi do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ i liczby neutrofilów $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$.

Dane odnośnie remisji uzyskane z obu badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Ocena remisji choroby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania *Kantarjian 2013*, *DeAngelo 2017*.

Remisja	<i>Kantarjian 2013</i> (publikacja <i>Jabbour 2015</i>) (N=40)		<i>DeAngelo 2017</i>		
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (ogółem) (N=72)	
CR lub CRi, n (%)	11 (28%*)	8 (89%) (95% CI: 52; 100)	6 (46%) (95% CI: 19; 75)	24 (69%) (95% CI: 51; 83)	49 (68%) (95% CI: 56; 79)
CR, n (%)	8 (20%)	3 (33%)	2 (15%)	10 (29%)	23 (32%)
CRp, n (%)	13 (33%)	bd.	bd.	bd.	bd.
CRi, n (%)	3 (8%)	5 (56%)	4 (31%)	14 (40%)	26 (36%)
PR, n (%)	0 (0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Oporność, n (%)	14 (35%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Zgon w ciągu <4 tygodni od rozpoczęcia terapii, n (%)	2 (5%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Mediana czasu do uzyskania CR lub CRi (zakres) [dni]	bd.	38 (22-78)	27 (21-85)	25,5 (15-91)	27 (15-91)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W badaniu *Kantarjian 2013* całkowitą remisję (CR) uzyskało 20% chorych. Nieco większy odsetek pacjentów uzyskał odpowiedź kliniczną z niepełnym przywróceniem liczby płytek krwi (33%), a remisję z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (8%). Ogółem odsetek remisji (CR + CRp + CRi) w podgrupie pacjentów stosujących InO w dawce cotygodniowej w cyklu 3-4-tygodniowym wyniósł 60%. U 35% chorych stwierdzono oporność na terapię, a dwóch pacjentów zmarło w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

W badaniu *DeAngelo 2017* CR lub CRi uzyskało 68% chorych, z czego w 2 fazie badania 24 (69%). Odsetek całkowitej odpowiedzi wyniósł 32%, natomiast CRi – około 36%. Mediana czasu do uzyskania CR lub CRi wyniosła ogółem 27 (zakres: 15-91) dni, przy czym w trakcie 2 fazy badania wyniosła 25,5 (zakres: 15-91) dni.

6.1.4.1 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Informacje o czasie trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*) u chorych, którzy ją uzyskali, podano w badaniu *DeAngelo 2017*. Uzyskane dane odnośnie tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie *DeAngelo 2017*.

Oceniany parametr	DeAngelo 2017			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Mediana DOR, pacjenci z CR lub CRi, (95% CI) [miesiące]	10,8 (1,2; NR)	7,2 (2,1; NR)	3,8 (2,2; 5,8)	4,6 (3,8; 6,6)
Mediana DOR, pacjenci z CR, (95% CI) [miesiące]	15,2 (1,2; 15,2)	6,1 (2,1; 10,0)	2,8 (0,9; 5,5)	4,6 (2,2; 15,2)
Mediana DOR, pacjenci z CRi, (95% CI) [miesiące]	7,0 (1,7; NR)	NR (2,8; NR)	4,0 (1,2; 6,6)	4,8 (3,8; 9,0)

NR nie osiągnięto (z ang. *Not Reached*).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem wyniosła 4,6 miesiące (95% CI: 3,8; 6,6), przy czym wśród chorych biorących udział w 2 fazie badania wniosła 3,8 (95% CI: 2,2; 5,8) miesiące wśród chorych uzyskujących CR lub CRi. Wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią, mediany te wyniosły odpowiednio 4,6 (95% CI: 2,2; 15,2) miesiąca oraz 2,8 (95% CI: 0,9; 5,5) miesiące, natomiast wśród chorych z CRi – odpowiednio 4,0 (95% CI: 1,2; 6,6) oraz 4,8 (95% CI: 3,8; 9,0).

6.1.4.2 Remisja z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, którzy osiągnęli remisję i liczbę blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD) odnaleziono w badaniu *DeAngelo 2017* i zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Chorzy z CR/CRi bez MRD w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie *DeAngelo 2017*.

Oceniany parametr	DeAngelo 2017			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
MRD (-), chorzy z CR lub CRi,	8/8 (100%)	5/6 (83%)	18/24 (75%)	41/49 (84%)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Oceniany parametr	DeAngelo 2017			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
n (%) (95% CI)	(63%; 100%)	(36%; 100%)	(53%; 90%)	(70%; 93%)
MRD (-), chorzy z CR, n (%) (95% CI)	3/3 (100%) (29%; 100%)	2/2 (100%) (16%; 100%)	7/10 (70%) (35%; 93%)	19/23 (83%) (61%; 95%)
MRD (-), chorzy z CRi, n (%) (95% CI)	5/5 (100%) (48%; 100%)	3/4 (75%) (19%; 99%)	11/14 (79%) (49%; 95%)	22/26 (85%) (65%; 96%)
Mediana czasu do uzyskania braku MRD (zakres) [dni]	30,0 (22-141)	25,0 (21-134)	25,5 (21-80)	29,0 (21-141)

Ogółem, większość chorych uzyskujących CR lub CRi uzyskała liczbę blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (41/49, 84%). Wśród chorych z CR, odsetek ten wyniósł 83%, natomiast wśród chorych z CRi był zbliżony i wyniósł 85%. Ogółem, mediana czasu do uzyskania braku MRD wyniosła 29 (zakres: 21-141) dni, a wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania – 25,5 (zakres: 21-80) dni.

6.1.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *Kantarjian 2013*, w medianie okresu obserwacji wynoszącej 23 (zakres: 5-44) miesiące dla całej populacji analizowanego badania, mediana przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny w podaniu cotygodniowym w cyklach 3-4-tygodniowych wyniosła 9,5 miesiąca (dane z publikacji *Jabbour 2015*; biorąc pod uwagę dodatkowo pacjenta, który wcześniej otrzymał InO w pojedynczej dawce co 3-4 tygodnie mediana ta wyniosła 7,5 miesiąca, *Kantarjian 2013*). W drugim badaniu, *DeAngelo 2017* podano bardziej szczegółowe dane odnośnie analizy przeżycia – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Przeżycie całkowite w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania *Kantarjian 2013*, *DeAngelo 2017*.

Oceniany parametr	<i>Kantarjian 2013</i> (N=40)	DeAngelo 2017			
		Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Liczba zdarzeń, n (%)	bd.	6 (67%)	10 (77%)	29 (83%)	54 (75%)
Mediana przeżycia całkowitego (95% CI) [miesiące]	9,5 (<i>Jabbour 2015</i>) 7,5 (<i>Kantarjian 2013</i>)	16,5 (2,6; NR)	5,8 (3,5; 10,8)	6,4 (4,5; 7,9)	7,4 (5,7; 9,2)
Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia (95% CI)	bd.	0,67 (0,30; 0,90)	0,23 (0,10; 0,50)	0,18 (0,10; 0,30)	0,30 (0,20; 0,40)

NR nie osiągnięto (z ang. *Not Reached*).

W badaniu *DeAngelo 2017* odnotowano ogółem 54 (75%) przypadki zgonów, z czego 29 (83%) w drugiej fazie badania, gdzie chorzy otrzymywali ustaloną optymalną dawkę leku. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 6,4 (95% CI: 4,5; 7,9) miesięcy w drugiej fazie badania, oraz ogółem 7,4 (95% CI: 5,7; 9,2) miesiąca. Prawdopodobieństwo uzyskania jednorocznego przeżycia wyniosło 0,30 (95% CI: 0,20; 0,40) ogółem, oraz 0,18 (95% CI: 0,10; 0,30) wśród chorych uwzględnionych w drugiej fazie badania.

6.1.4.4 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Informacje odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) przedstawiono w badaniu *DeAngelo 2017*. Opisywany punkt końcowy zdefiniowano jako czas od 1 dnia 1 cyklu do wystąpienia jednego ze zdarzeń: progresji choroby (podwojenie obwodowej liczby komórek blastycznych ze zwiększeniem ich liczby $> 5 \times 10^9$), zakończenia leczenia z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, otrzymania terapii indukcyjnej lub SCT po odpowiedzi częściowej (w chorobie odpornej), nawrotu po CR lub CRi, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie *DeAngelo 2017*.

Oceniany parametr	<i>DeAngelo 2017</i>			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Liczba zdarzeń, n (%)	7 (78%)	11 (85%)	31 (89%)	58 (81%)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	8,8 (1,3; 16,7)	1,9 (1,0; 5,0)	3,7 (2,6; 4,7)	3,9 (2,9; 5,4)
Prawdopodobieństwo 1-rocznego PFS, (95% CI)	0,44 (0,20; 0,70)	0,15 (0; 0,40)	0,08 (0; 0,20)	0,20 (0,10; 0,30)

Ogółem, zdarzenia definiowane w ramach PFS odnotowano u 58 (81%) chorych, z czego u 31 (89%) w drugiej fazie badania. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła ogółem 3,9 (95% CI: 2,9; 5,4) miesięcy, a wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania – 3,7 (95% CI: 2,6; 4,7) miesięcy. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez progresji ogółem wyniosło 0,20 (95% CI: 0,10; 0,30), natomiast w grupie uczestniczącej w 2 fazie badania – 0,08 (95% CI: 0; 0,20).

6.1.4.5 Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

Informacje odnośnie przeszczepienia komórek hematopoetycznych (HSCT) odnaleziono w badaniu *DeAngelo 2017*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie *DeAngelo 2017*.

Oceniany parametr	<i>DeAngelo 2017</i>			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Liczba chorych z HSCT, n (%)	4 (44%)	3 (23%)	8 (23%)	24 (33%)
Mediana czasu do HSCT (zakres) [dni]	61,5 (41-84)	77 (55-90)	40 (27-148)	45,5 (20-148)

HSCT otrzymało ogółem 24 (33%) chorych, z czego 8/35 (23%) uczestniczących w drugiej fazie badania. Mediana czasu do wystąpienia HSCT wyniosła 45,5 (zakres: 20-148) wśród wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, oraz 40 (zakres: 27-1148) dni wśród chorych uczestniczących w 2 fazie badania.

6.1.4.6 Analiza w podgrupach w badaniu *DeAngelo 2017*

Autorzy doniesienia konferencyjnego *Stock 2018* przedstawili dodatkowo najważniejsze wyniki badania *DeAngelo 2017* w podgrupie chorych z obecnym chromosomem Philadelphia (n = 16) - zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 63. Wyniki w podgrupie chorych z obecnym chromosomem Philadelphia; badanie *DeAngelo 2017* (doniesienie *Stock 2018*).

Punkt końcowy	Chorzy z Ph+
CR lub CRi, n (%)	9 (56%)
Brak MRD, n (%)	10 (63%)
OS, mediana (95% CI)	7,4 (4,3; 11,3)
PFS, mediana (95% CI)	4,4 (1,8; 5,9)

Wśród chorych z chromosomem Philadelphia, ponad połowa (56%) uzyskiwała całkowitą remisję, lub całkowitą remisję z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznej szpiku kostnego, co było nieco niższym odsetkiem niż ten obserwowany w całej rozpatrywanej populacji (68%). Również nieco niższy odsetek chorych niż w całej analizowanej grupie uzyskiwał brak MRD (63% vs 84%). Z kolei me-

diana przeżycia całkowitego była taka sama jak w całej analizowanej populacji, 7,4 (95% CI: 4,3; 11,3) miesięcy, a mediana przeżycia PFS bardzo zbliżona do tej w całej grupie: 4,4 (95% CI 1,8; 5,9) miesięcy (3,9 w całej grupie).

6.1.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Kantarjian 2013* odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa dla podgrupy pacjentów stosujących inotuzumab ozogamycyny w podaniu cotygodniowym w 3-4-tygodniowych cyklach – zaprezentowano w niej informacje na temat niemielosupresyjnych zdarzeń niepożądanych. W rozdziale nie przedstawiono danych łącznych dla dwóch różnych schematów stosowania InO. Odpowiednie informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie *Kantarjian 2013*.

Remisja	Kantarjian 2013, N=41	
	AEs 1-2 stopnia	AEs 3-4 stopnia
Gorączka związana z leczeniem (1-2 dni)	3 (7,3%*)	6 (14,6%*)
Niedociśnienie tętnicze związane z leczeniem (1-2 dni)	6 (14,6%*)	0 (0%)
Zwiększone stężenie bilirubiny	2 (4,9%*)	0 (0%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	9 (22,0%*)	2 (4,9%*)
Zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy	1 (2,4%*)	0 (0%)
Nudności	5 (12,2%*)	0 (0%)
Wymioty	0 (0%)	0 (0%)
Biegunka	1 (2,4%*)	0 (0%)
Zapalenie śluzówki	0 (0%)	0 (0%)
Jadłowstręt	0 (0%)	0 (0%)
Ból głowy	1 (2,4%*)	0 (0%)
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)
Hipokaliemia	0 (0%)	1 (2,4%*)
Hipoalbuminemia	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do najczęstszych AEs 1-2 stopnia podczas terapii InO należały: zwiększenie aktywności aminotransferaz (22,0%), niedociśnienie związane z leczeniem (14,6%) i nudności (12,2%), natomiast AEs 3-4 stopnia: gorączka związana z leczeniem (14,6%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (4,9%). Jak podali autorzy badania zdarzenia niepożądane związane z stężeniem bilirubiny lub aktywnością enzymów wątrobowych ustępowały w ciągu 1-2 tygodni.

Z kolei, w próbie *DeAngelo 2017* podano nieco szerszą ocenę bezpieczeństwa. Informacje o AEs występujących u przynajmniej 10% chorych (bez względu na związek z leczeniem) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie *DeAngelo 2017*.

AEs	<i>DeAngelo 2017</i>			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
AEs prowadzące do modyfikacji leczenia				
Przerwanie leczenia z powodu AEs	2 (22%)	2 (15%)	6 (17%)	12 (17%)
Redukcja dawki z powodu AEs	2 (22%)	0 (0%)	2 (6%)	7 (10%)
Opóźnienie podania z powodu AEs	7 (78%)	8 (62%)	14 (40%)	37 (51%)
AEs bez względu na nasilenie				
Trombocytopenia	4 (44%)	4 (31%)	19 (54%)	33 (46%)
Nudności	3 (33%)	4 (31%)	12 (34%)	25 (35%)
Neutropenia	5 (56%)	3 (23%)	11 (31%)	22 (31%)
Gorączka neutropeniczna	2 (22%)	5 (38%)	13 (37%)	22 (31%)
Wymioty	3 (33%)	2 (15%)	11 (31%)	20 (28%)
Wzrost aktywności AST	5 (56%)	3 (23%)	8 (23%)	19 (26%)
Niedokrwistość	3 (33%)	2 (15%)	12 (34%)	19 (26%)
Zaparcia	1 (11%)	2 (15%)	9 (26%)	17 (24%)
Gorączka	1 (11%)	2 (15%)	13 (37%)	17 (24%)
Zmęczenie	1 (11%)	1 (8%)	5 (14%)	13 (18%)
Ból głowy	2 (22%)	1 (8%)	8 (23%)	13 (18%)
Wzrost aktywności AP	4 (44%)	1 (8%)	7 (20%)	12 (17%)
Biegunka	3 (33%)	0 (0%)	9 (26%)	12 (17%)
Kaszel	1 (11%)	0 (0%)	9 (26%)	11 (15%)
Krwotok z nosa	2 (22%)	2 (15%)	7 (20%)	11 (15%)
Wzrost aktywności GGT	5 (56%)	0 (0%)	3 (9%)	10 (14%)
Hiperbilirubinemia	1 (11%)	1 (8%)	8 (23%)	10 (14%)
Zmniejszony apetyt	2 (22%)	1 (8%)	3 (9%)	9 (13%)
Wzrost aktywności ALT	1 (11%)	1 (8%)	6 (17%)	9 (13%)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	1 (11%)	0 (0%)	7 (20%)	8 (11%)

DeAngelo 2017				
AEs	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Hiponatremia	0 (0%)	1 (8%)	7 (20%)	8 (11%)
Dreszcze	1 (11%)	1 (8%)	4 (11%)	7 (10%)
Hipoalbuminemia	0 (0%)	1 (8%)	6 (17%)	7 (10%)
Hipokaliemia	1 (11%)	0 (0%)	6 (17%)	7 (10%)
Bóle stawów	2 (22%)	2 (15%)	2 (6%)	7 (10%)
Wysypka	1 (11%)	0 (0%)	4 (11%)	7 (10%)
AEs ≥3 stopnia				
Trombocytopenia	4 (44%)	4 (31%)	18 (51%)	30 (42%)
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)
Neutropenia	5 (56%)	3 (23%)	10 (29%)	21 (29%)
Gorączka neutropeniczna	2 (22%)	5 (38%)	10 (29%)	19 (26%)
Wymioty	1 (11%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (3%)
Wzrost aktywności AST	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (3%)
Niedokrwistość	2 (22%)	2 (15%)	11 (31%)	17 (24%)
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)
Gorączka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmęczenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból głowy	1 (11%)	0 (0%)	2 (6%)	3 (4%)
Wzrost aktywności AP	1 (11%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (3%)
Biegunka	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Krwotok z nosa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wzrost aktywności GGT	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Hiperbilirubinemia	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (1%)
Zmniejszony apetyt	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)
Wzrost aktywności ALT	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Spadek liczby białych krwinek	0 (0%)	0 (0%)	7 (20%)	7 (10%)
Hiponatremia	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (1%)
Dreszcze	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipoalbuminemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipokaliemia	1 (11%)	0 (0%)	2 (6%)	3 (4%)
Bóle stawów	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (1%)

AEs	DeAngelo 2017			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Wysypka	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie było częste – ogółem, stwierdzono je u 17% chorych uczestniczących w badaniu *DeAngelo 2017*, w tym również u 17% chorych biorących udział w 2 fazie badania. Konieczność zmniejszenia dawki wynikająca z pojawienia się AEs była obserwowana rzadko i ogółem dotyczyła 10% wszystkich chorych, natomiast wśród pacjentów leczonych w drugiej fazie badania redukcja dawki z powodu AEs była konieczna u 6% chorych. Stosunkowo często następowało opóźnienie w podaniu kolejnej dawki leku wynikające z pojawienia się AEs – dotyczyło ogółem 51% chorych, w tym 40% pacjentów uczestniczących w drugiej fazie badania.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami, bez względu na stopień nasilenia, były: trombocytopenia (46% ogółem, 54% wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania), nudności (35% oraz 34%), neutropenia (31% w obu przypadkach), gorączka neutropeniczna (31% oraz 37%) oraz wymioty (28% oraz 31%). Wśród zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub wyższym, również najczęściej obserwowanym zdarzeniem była trombocytopenia (42% ogółem, 51% wśród chorych leczonych w drugiej fazie badania), a w dalszej kolejności neutropenia (29% w obu przypadkach), gorączka neutropeniczna (26% oraz 29%), niedokrwistość (24% oraz 31%) oraz spadek liczby białych krwinek (10% oraz 20%). Pozostałe zdarzenia o wysokim stopniu nasilenia występowały rzadko (w całej badanej populacji nie przekraczały 5%).

Autorzy próby *DeAngelo 2017* przedstawili również informacje odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane za związane z leczeniem (TRAEs). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs) występujące u $\geq 10\%$ w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie *DeAngelo 2017*.

AEs	DeAngelo 2017			
	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
AEs bez względu na nasilenie				
Trombocytopenia	4 (44%)	4 (31%)	12 (34%)	26 (36%)
Neutropenia	5 (56%)	3 (23%)	9 (26%)	20 (28%)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

DeAngelo 2017				
AEs	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ² , (N=9)	Faza poszerzonej kohorty (N=13)	Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
Wzrost aktywności AST	5 (56%)	3 (23%)	8 (23%)	19 (26%)
Nudności	2 (22%)	3 (23%)	8 (23%)	15 (21%)
Wymioty	2 (22%)	2 (15%)	6 (17%)	12 (17%)
Zmęczenie	1 (11%)	1 (8%)	4 (11%)	11 (15%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0%)	2 (15%)	9 (26%)	11 (15%)
Wzrost aktywności AP	4 (44%)	1 (8%)	5 (14%)	10 (14%)
Niedokrwistość	2 (22%)	2 (15%)	5 (14%)	10 (14%)
Wzrost aktywności GGT	5 (56%)	0 (0%)	3 (9%)	9 (13%)
Wzrost aktywności ALT	1 (11%)	1 (8%)	5 (14%)	8 (11%)
Gorączka	1 (11%)	2 (15%)	5 (14%)	8 (11%)
Hiperbilirubinemia	1 (11%)	0 (0%)	6 (17%)	7 (10%)
AEs ≥3 stopnia				
Trombocytopenia	4 (44%)	4 (31%)	12 (34%)	24 (33%)
Neutropenia	5 (56%)	3 (23%)	7 (20%)	18 (25%)
Wzrost aktywności AST	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	2 (3%)
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wymioty	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Zmęczenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0%)	2 (15%)	7 (20%)	9 (13%)
Wzrost aktywności AP	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Niedokrwistość	1 (11%)	2 (15%)	4 (11%)	8 (11%)
Wzrost aktywności GGT	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Wzrost aktywności ALT	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Gorączka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hiperbilirubinemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

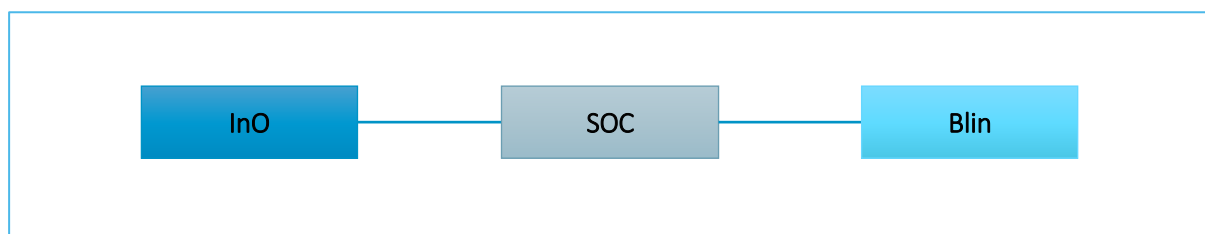
Podobnie jak w przypadku zdarzeń niepożądanych bez względu na związek z leczeniem, najczęściej występującym TRAEs była trombocytopenia (36% w populacji ogólnej i 34% w populacji chorych uczestniczących w drugiej fazie badania), a w dalszej kolejności neutropenia (28% oraz 26%), wzrost aktywności AST (26% oraz 23%) oraz nudności (21% oraz 23%) i wymioty (po 17%). Wśród TRAEs w stopniu nasilenia przynajmniej 3, najczęściej stwierdzano trombocytopenię (33% oraz 34%) i neu-

tropień (25% oraz 20%), natomiast w dalszej kolejności stwierdzano gorączkę neutropeniczną (13% i 20%) oraz niedokrwistość (po 11%).

7 Inotuzumab ozogamycyny vs blinatumomab – porównanie pośrednie

Z uwagi na niedostępność badań klinicznych porównujących bezpośrednio inotuzumab ozogamycyny (InO) z blinatumomabem (Blin), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Bucher'a poprzez wspólny komparator. Analizę oparto o dane pochodzące z 2 randomizowanych badań (*INO-VATE* i *TOWER*), w których grupę kontrolną stanowiło standardowe leczenie w postaci chemioterapii (SOC, z ang. *standard of care*). Schemat porównania pośredniego, jakie przeprowadzono w niniejszej analizie, zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego.



7.1.1 Porównanie badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

7.1.1.1 Metodyka badań

W poniższej tabeli zestawiono informacje na temat metodyki prób *INO-VATE* i *TOWER*, które uwzględniono w przeprowadzonym porównaniu pośrednim. Celem obu analizowanych prób była ocena wyższości (*superiority*) ocenianej interwencji nad standardowym leczeniem w postaci chemioterapii, stosowanym w grupie kontrolnej. W próbie *INO-VATE* randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, natomiast w badaniu *TOWER* w stosunku 2:1. W badaniach przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji, zapewniające moc do wykazania istotnej statystycznie wyższości. Badania były wielośrodkowe (w tym ośrodki z Polski) i włączono do nich ponad 300 pacjentów. Z uwagi na brak zaślepienia uzyskały one dobrą ocenę jakości w skali Jadad (3/5 punktów), przy czym zaznaczyć należy, że wdrożenie i utrzymanie zaślepienia przy tak różnorodnych interwencjach w grupie SOC byłoby utrudnione. Obie próby były finansowane ze środków firm farmaceutycznych.

Tabela 67. Charakterystyka metodyki badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMI/ punk-tacja Jadad	Okres obser-wacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>INO-VATE</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	różny dla poszczególnych punktów końcowych [^]	tak	ITT: 164 vs 162, RAP: 109 vs 109, Bezpieczeństwo: 139 vs 120	ITT, RAP, bezpieczeństwo*	wieloośrodkowe (18 krajów, w tym Polska)	Pfizer
<i>TOWER</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	różny dla poszczególnych punktów końcowych ^{^^}	tak	ITT: 271 vs 134 mITT: 267 vs 109	ITT (skuteczność) mITT** (bezpieczeństwo i analiza wrażliwości skuteczności)	wieloośrodkowe (101 ośrodków w 21 krajach, w tym Polska)	Amgen

[^] w badaniu oceniano różny okres obserwacji w zależności od punktu końcowego; ogółem założono analizę przeżycia po odnotowaniu 248 zdarzeń; badanie rozpoczęto 27 sierpnia 2012 roku, natomiast analiza przedstawiona w publikacji dotyczy odcięcia danych 2 października 2014 roku;

^{^^} okres obserwacji nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń; założono, że przy uwzględnieniu 400 chorych i wystąpieniu 330 zgonów, będzie można z 85% mocą statystyczną wykazać hazard względny zgonu w grupie interwencji wobec kontroli na poziomie 0,7 i poziomem istotności $p = 0,05$ (przy założeniu mediany całkowitego przeżycia na poziomie 4,2 miesiący w grupie leczonej chemioterapią oraz utraty chorych z obserwacji na poziomie 10%);

ITT (*INOVATE*) populacja chorych poddanych randomizacji – analiza przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), jakości życia;

RAP populacja uwzględniająca pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji do populacji ITT (*Remission Analysis Population*) – analiza częstości uzyskiwania remisji, czasu trwania remisji;

* populacja oceny bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku do daty odcięcia danych (2.10.2014 r.);

** wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku (*as-treated population*).

W kolejnej tabeli przedstawiono główne informacje na temat przepływu pacjentów w analizowanych próbach.

Tabela 68. Przepływ chorych w badaniach *INO-VATE* i *TOWER*.

Parametr	<i>INO-VATE</i>		<i>TOWER</i>	
	InO	SOC	Blinatumomab	SOC
Randomizacja	ITT: 164 RAP: 109 bezpieczeństwo: 139	ITT: 162 RAP: 109 bezpieczeństwo: 120	ITT: 271 mITT (bezpieczeństwo i analiza wrażliwości): 267	ITT: 134 mITT (bezpieczeństwo i analiza wrażliwości): 109
Ukończenie leczenia w dniu odcięcia danych	3 (1,8%)	1 (0,6%)	22 (8,1%)	0 (0,0%)
Chorzy przerywający leczenie	113 (68,9%)	106 (65,4%)	245 (90,4%)	109 (81,3%)

Ogółem, zaplanowane leczenie w dniu odcięcia danych ukończył większy odsetek chorych leczonych Blin w porównaniu do pacjentów stosujących InO, odpowiednio 8,1% vs 1,8% (w przypadku grup kontrolnych obu badań prawie nikt nie ukończył chemioterapii w tej dacie). Natomiast przedwcześnie terapię zakończyło znacznie więcej chorych z grupy Blin w porównaniu do pacjentów otrzymujących

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

InO, odpowiednio 90,4% vs 68,9% (najczęstszą przyczyną było odpowiednio wcześniejsze zakończenie terapii indukcyjnej z powodu progresji choroby bez wcześniejszej CR/CRh/CRi i chęć uzyskania alloHSCT vs uzyskanie odpowiedzi całkowitej).

7.1.1.2 Charakterystyka włączonych populacji

W obu analizowanych próbach uwzględniono dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfatyczną (ALL), wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, u których w analizie morfologii występowało $\geq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym. W obu badaniach chorzy musieli się charakteryzować prawidłową czynnością wątroby i nerek (różnie zdefiniowane wartości graniczne parametrów wątrobowych i nerkowych) oraz dobrą sprawnością, wyrażoną jako punktacja w skali ECOG ≤ 2 . Dodatkowo w próbie *INO-VATE* wymagano ekspresji antygenu CD22. Zasadnicza różnica między próbami dotyczyła obecności chromosomu Philadelphia (Ph-) – w badaniu *INO-VATE* włączano zarówno pacjentów z jego obecnością, jak i bez niej, natomiast w próbie *TOWER* ten chromosom u pacjentów nie mógł występować. Ponadto w próbie *INO-VATE* włączono pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie, którzy byli planowani do wdrożenia terapii ratunkowej 1 lub 2 linii, natomiast w próbie *TOWER* uwzględniono chorych zarówno z pierwszym nieleczonym nawrotem, jak i drugim i kolejnym oraz nawrotem choroby w dowolnym momencie po HSCT, a także opornością na pierwotną terapię indukcyjną lub terapię ratunkową z użyciem zintensyfikowanej chemioterapii. W badaniu *INO-VATE* nie dopuszczono do udziału także pacjentów z dużą liczbą komórek blastycznych we krwi obwodowej ($\geq 10\ 000/\mu\text{l}$).

Znaczna część kryteriów stanowiących o wykluczeniu pacjentów z próby także powtarzała się w analizowanych badaniach. W obu u pacjentów nie mógł występować chłoniaka Burkitta. W przypadku wcześniejszego leczenia zabroniona była chemioterapia w okresie < 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia czy alloHSCT (w ciągu ≤ 4 miesięcy przed randomizacją w badaniu *INO-VATE* i 3 miesięcy przed randomizacją w próbie *TOWER*). Kryterium dyskwalifikujących pacjentów z udziału w obu badaniach była także ALL aktywna w OUN, HIV, HCV, HBV, inne aktywne nowotwory czy inny istotny klinicznie stan, choroba lub zaburzenie, które mogłoby zaburzać udział pacjenta w badaniu lub wpływać na wyniki leczenia. Nie dopuszczano również pacjentek w ciąży, karmiących piersią oraz w wieku reprodukcyjnym, przy braku stosowania odpowiednich metod antykoncepcji.

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia z analizowanych prób zamieszczono w poniższej tabeli.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Tabela 69. Kryteria włączenia i wykluczenia w próbach *INO-VATE* i *TOWER*.

Kryterium	Badanie	
	<i>INO-VATE</i>	<i>TOWER</i>
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa:	<ul style="list-style-type: none"> • ALL z komórek prekursorowych limfocytów B • $\geq 5\%$ komórek blastycznych w analizie morfologii szpiku • Ekspresja CD22+ ($\geq 20\%$ komórek CD22+ wśród limfoblastów) • Chromosom Ph+ lub Ph- • Dopuszczono chorych z chłoniakiem limfoblastycznym, jeśli spełniali kryteria włączenia 	<ul style="list-style-type: none"> • ALL z komórek prekursorowych limfocytów B • $> 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym • Brak chromosomu Philadelphia (Phi-)
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót lub oporność na leczenie • Planowani do wdrożenia terapia ratunkowej 1 lub 2 linii (salvage 1 oraz salvage 2) • Pacjenci Ph+ musieli mieć niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej 2 lub 3 generacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Oporność na pierwotną (<i>primary</i>) terapię indukcyjną lub terapię ratunkową z użyciem skojarzonej zintensyfikowanej chemioterapii lub • Pierwszy nieleczony nawrót choroby po uzyskaniu remisji trwającej < 12 mies. lub • Drugi lub kolejny nieleczony nawrót lub • Nawrót choroby w dowolnym momencie po HSCT
Czynność narządów wewnętrznych/choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowa czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> – całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyj. udokumentowanego zespołu Gilberta; $\leq 2 \times$ GGN przy zmianach wątrobowych ocenionych jako związane z guzem), – ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN • Kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN lub jakiekolwiek stężenie kreatyniny przy klirensie ≥ 40 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost aktywności AST, ALT i ALP $< 5 \times$ GGN • Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej $< 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy zespołu Gilberta lub Meulengrachta) • Wzrost stężenia kreatyniny $< 1,5$ poziomu normy lub klirens kreatyniny < 60 ml/min
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • ECOG ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • ECOG ≤ 2
Kryteria wyłączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniak Burkitta • Bezwzględna liczba limfoblastów obwodowo $\geq 10\,000/\mu\text{l}$ (dopuszczano stosowanie hydrokoryzolu i/lub steroidów/winkrystyny w okresie 2 tyg. przed randomizacją w celu zmniejszenia liczby komórek blastycznych) 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza chłoniaka Burkitta
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia < 2 tygodni przed randomizacją, z wyj. terapii mającej na celu zmniejszenie liczby limfoblastów (steroidy, hydroksykarbamid, winkrystyna), terapii podtrzymującej (merkaptopuryna, metotreksat, winkrystyna, tioguanina, lub TKIs) • Terapia przeciwciałami monoklonalnymi < 6 tygodni przed randomizacją (≥ 2 tygodni przed randomizacją w przypadku rytuksymabu) • Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych ≤ 4 miesięcy przed ran- 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia < 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia określonego w protokole badania, z wyjątkiem chemioterapii dooponowej i leczenia deksametazonem • Terapia anty-CD19 • Dowolna terapia systemowa przeciwko GVHD w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem zdefiniowanego w protokole leczenia • AlloHSCT wykonane w ciągu 12 tyg. przed randomizacją • AutoHSCT wykonane w ciągu 6 tyg. przed ran-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kryterium	Badanie	
	INO-VATE	TOWER
	domizacją	domizacją <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed randomizacją • Immunoterapia stosowana w ciągu 4 tyg. przed randomizacją • Obecne stosowanie leku przewidzianego w protokole badania
Zakres zmian chorobowych	<ul style="list-style-type: none"> • Pozaszpikowe zmiany w centralnym układzie nerwowym lub w jądrach • Aktywna ALL w obrębie centralnego układu nerwowego, lub ALL o mieszanym fenotypie 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna ALL w OUN (potwierdzona analizą płynu mózgowo-rdzeniowego) lub jądrach (brak oznak klinicznych)
Czynność narządów wewnętrznych/choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne lub wtórne niedobory odporności (zakażenie HIV, ciężka choroba zapalna) • Poważny zabieg chirurgiczny ≤ 4 tygodni przed randomizacją • Układowe zapalenia naczyń (ziarniniakowość Wegenera, guzkowe zapalenie tętnic, toczeń rumieniowaty układowy) • Obecne (lub przewlekłe obecne) zakażenia wirusami HBV oraz HCV • Niekontrolowane lub ciężkie schorzenia • Inna aktywna choroba nowotworowa, z wyj. nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, miejscowego raka szyjki macicy oraz miejscowego raka gruczołu krokowego całkowicie wyleczonych przy pomocy radioterapii lub zabiegu chirurgicznego (pacjenci po wcześniejsze chorobie nowotworowej musieli być wolni od choroby ≥ 2 lat) • LVEF $< 45\%$ lub zastoinowa choroba serca w stopniu III lub IV według NYHA • Aktywna choroba serca (NYHA klasy ≥ 3 w wywiadzie i w badaniu lekarza) • QTcF > 470 ms (na podstawie średniej z 3 kolejnych wyników EKG) • Zawał serca ≤ 6 miesięcy przed randomizacją • Arytmia komorowa w wywiadzie, lub niewyjaśnione omdlenia mogące wynikać z innych przyczyn niż naczyniowe • Przewlekłe choroby wątroby (np. marskość) lub podejrzenie choroby alkoholowej • Choroba zarostowa żył wątrobowych w wywiadzie • Podanie żywej szczepionki ≤ 6 tygodni przed randomizacją • Obecne aktywne zakażenia (w tym sepsa, bakteremia, fungemia) lub pacjenci z zakażeniami tkankowymi takimi jak zapalenie powięzi czy kości i szpiku (osteomyelitis) • Ciężka alergia lub reakcja anafilaktyczna na produkty zawierające humanizowane przeciwciała monoklonalne • Jakiegokolwiek ciężkie lub przewlekłe schorzenia lub nieprawidłowości wyników badań laborato- 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna postać innego niż ALL nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem ocenianej terapii z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> – nowotworów złośliwych poddanych terapii z intencją wyleczenia, nieaktywnych w ciągu 5 lat przed włączeniem oraz z niskim ryzykiem wznowy w ocenie badacza – właściwie leczony nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry lub złośliwa plama soczewicowata bez objawów (<i>without evidence of disease</i>) – właściwie leczone przewodowy rak piersi lub szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej (<i>in situ</i>) bez objawów – właściwie leczona śródnabłonkowa neoplazja prostaty bez dowodów raka prostaty • Istotne klinicznie zaburzenia czynności OUN (np. padaczka, choroba Parkinsona, udar, ciężkie uszkodzenia mózgu, demencja), z wyjątkiem białaczki z przerzutami do OUN kontrolowanej terapią dooponową • Izolowana choroba pozaszpikowa (<i>extramedullary disease</i>) • Ostra GVHD stopnia ≥ 2 wg kryteriów Glucksberga lub aktywna, przewlekła postać GVHD wymagające leczenia ogólnoustrojowe • Choroba autoimmunologiczna (w przeszłości lub obecnie) z możliwym objęciem OUN • Objawy uszkodzenia narządów (z wyjątkiem hematologicznych) wynikające z uprzedniej terapii ALL, które utrzymywały się w stopniu nasilenia > 1 • Rozpoznany HIV lub przewlekłe zakażenie HBV i HCV • Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny produkt lub składnik podawany w czasie badania • Jakiegokolwiek istotny klinicznie stan, choroba lub zaburzenie, które mogłoby zaburzyć udział chorego w próbie (w ocenie badacza)

Kryterium	Badanie	
	<i>INO-VATE</i>	<i>TOWER</i>
	ryjnych mogące zwiększać ryzyko dla pacjenta uczestniczącego w badaniu lub zaburzać jego wyniki (w ocenie lekarzy prowadzących badanie)	
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, karmienie piersią, brak odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku pacjentów w wieku reprodukcyjnym oraz zgody na jej stosowanie przez ≥ 6 tygodni po ostatniej dawce leku • Pacjenci spośród osób odpowiedzialnych za prowadzenie badania lub ich krewni 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie wysoce efektywnych metod antykoncepcji uniemożliwiających zajście w ciążę podczas otrzymywania leczenia oraz 24 godz. po jego ostatniej dawce • Aktualny udział w innym badaniu oceniającym nowy lek lub urządzenie medyczne lub taki udział w ciągu < 30 dni przed włączeniem

W kolejnej tabeli przedstawiono główne kliniczne charakterystyki wyjściowe pacjentów leczonych inotuzumabem ozogamycyny i blinatumomabem. Jak wynika z zestawionych danych mediana wieku pacjentów w próbie *INO-VATE* wynosiła nieco ponad 45 lat, natomiast średnia wieku w próbie *TOWER* ponad 40 lat. Odsetek mężczyzn w analizowanych próbach był porównywalny i wynosił blisko 60%. Prawie wszyscy chorzy charakteryzowali się dobrym stanem sprawności wg ECOG. Porównywalny był również poszczególny udział komórek blastycznych w szpiku kostnym ($< 50\%$ i $\geq 50\%$).

To, co różniło analizowane badania to przede wszystkim odsetek pacjentów bez chromosomu Philadelphia. W próbie *INO-VATE* 85% analizowanej populacji nie miało chromosomu Philadelphia (Ph+ występował u 15% pacjentów), podczas gdy w badaniu *TOWER* zgodnie z kryteriami włączenia żaden z pacjentów nie wykazywał obecności Ph+. W dodatku w badaniu *INO-VATE* uwzględniono jedynie chorych, którzy byli zaplanowani do 1 lub 2 linii leczenia ratunkowego, a w badaniu *TOWER* uczestniczyli także pacjenci będący w 3 lub więcej linii leczenia ratunkowego (blisko 25%). Dwa razy więcej pacjentów w badaniu *TOWER* niż w próbie *INO-VATE* otrzymało wcześniejsze HSCT, odpowiednio 35% vs 17%. Natomiast nawrót w ciągu ≥ 12 miesięcy od pierwszej remisji odnotowano u 36,8% chorych z badania *INO-VATE* i u żadnego z pacjentów z próby *TOWER* (z tym, że dane te dotyczą odpowiednio całej populacji próby i najprawdopodobniej jedynie pacjentów w 1 linii leczenia ratunkowego). Biorąc pod uwagę większą liczbę linii terapii ratunkowych populacja chorych z badania *TOWER* była bardziej obciążona, z kolei w badaniu *INO-VATE* włączani byli gorzej rokujący pacjenci wykazujący obecność Ph+.

Tabela 70. Wybrane charakterystyki wyjściowe chorych z badań *INO-VATE* i *TOWER*.

Charakterystyka	INO-VATE [^]		TOWER	
	InO (N = 164)	SOC (N = 162)	Blin (N = 271)	SOC (N = 134)
Mediana wieku (IQR) w próbie <i>INO-VATE</i> i średnia (zakres) w badaniu <i>TOWER</i> [lata]	46,5 (31; 62)	47,5 (30; 60)	40,8 (18-80)	41,1 (18-78)
Odsetek mężczyzn, n (%)	91 (56%)	102 (63%)	162 (59,8%)	77 (57,5%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	62 (38%)	61 (38%)	96 (35,4%)
	1	81 (49%)	80 (49%)	134 (49,4%)
	2	21 (13%)	20 (12%)	41 (15,1%)
	bd.	0	1 (<1%)	0 (0,0%)
Stadium leczenia ratunkowe, n (%)	1	111 (68%)	104 (64%)	114 (42,1%)
	2	51 (31%)	57 (35%)	91 (33,6%)
	1 lub 2	162 (99%)*	161 (99%)*	205 (76%)*
	≥3 lub bd.	2 (1%)	1 (<1%)	66 (24,4%)*^^
Komórki blastyczne w szpiku, n (%)	<50%	53 (32%)	48 (30%)	69 (25,4%)*
	≥50%	109 (66%)	113 (70%)	201 (74,2%)
	bd.	2 (1%)	1 (<1%)	1 (0,4%)
Wcześniejsze HSCT	55 (17%)		94 (34,7%)	46 (34,3%)
Czas trwania pierwszej remisji choroby <12 miesięcy ^{^^^}	98 (60%)	108 (67%)	76 (28,0%)	37 (27,6%)
Nawrót w ciągu ≥ 12 miesięcy od pierwszej remisji ^{^^^}	66 (40%)	54 (33%)	0 (0%)**	
Ph-	142 (87%)*	134 (83%)*	271 (100%)	134 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

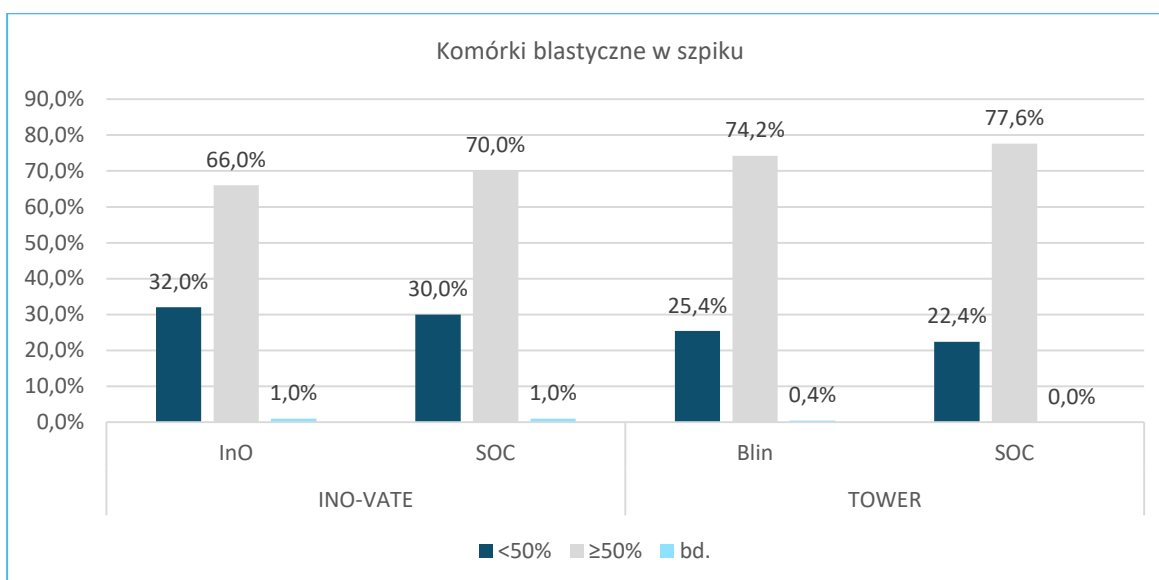
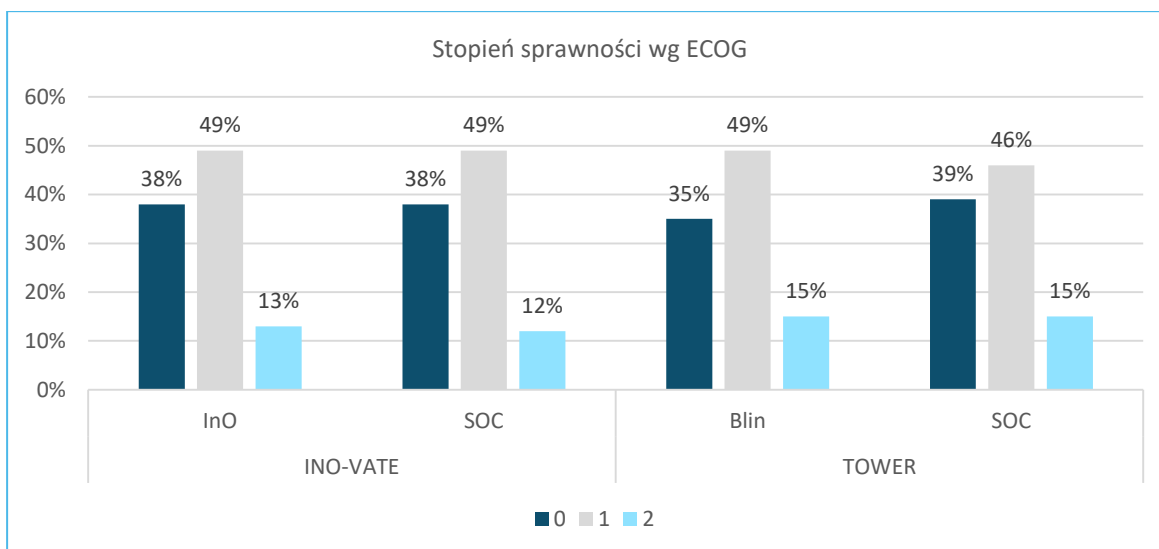
** informacja przedstawiona w dyskusji publikacji *Kantarjian 2017a*;[^] na podstawie publikacji *Kantarjian 2018*;^{^^} ≥ 3;

^{^^^} należy zaznaczyć, że wartości przedstawione dla badania *INO-VATE* dotyczą całej populacji (bez względu na linię terapii ratunkowej), natomiast w badaniu *TOWER* kryterium jednym z kryteriów włączenia w przypadku pacjentów w pierwszym nawrocie (*after first remission*) był czas trwania pierwszej remisji < 12 miesięcy i przedstawiono odsetek takich chorych, nie prezentując danych dla całej populacji badania (np. pacjentów włączanych do dalszych linii terapii ratunkowej), tak więc nie jest do końca jasne ile trwała pierwsza remisja u pozostałych pacjentów, w dyskusji publikacji *Kantarjian 2017a* zaznaczono jedynie, że w badaniu *INO-VATE* odsetek pacjentów z czasem pierwszej remisji ≥ 12 miesięcy wynosił 43% (odnosząc się do populacji RAP), a w *blinatumomabie* nie było takich pacjentów, ale nie wiadomo czy autorzy mieli na myśli chorych włączanych w pierwszej remisji czy całą populację badania (co wydaje się mało prawdopodobne, zwłaszcza, że przedstawione tak odsetki nie sumują się do 100%).

Poniżej zilustrowano graficznie podobieństwa i różnice w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych między analizowanymi w poszczególnych próbach interwencjami.

Wykres 4. Podobieństwa i różnice w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych między analizowanymi interwencjami w badaniach *INO-VATE* i *TOWER*.





7.1.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane

Dawkowanie i schemat stosowania leków ocenianych w porównaniu pośrednim – inotuzumabu ozogamycyny i blinatumomabu – były zgodne z zapisami właściwych dla nich charakterystyk produktów leczniczych. W grupie kontrolnej obu prób stosowano różne rodzaje chemioterapii standardowej w leczeniu ALL, którego wybór zależał od decyzji badacza. W obu badaniach w grupie kontrolnej stosowano schemat FLAG oraz schemat cytarabiny w wysokiej dawce. Mediana liczby cykli chemioterapii była podobna w obu badaniach (1 [zakres: 1-4]), natomiast większa dla InO w porównaniu do Blin, odpowiednio 3 vs 2.

W próbie *TOWER* możliwe było zastosowanie leczenia paliatywnego. Pacjenci z tego badania nie mogli stosować natomiast radioterapii, immunoterapii, leków cytotoksycznych i/lub cytostatycznych, ogólnoustrojowych wysokich dawek kortykosteroidów przez > 7 dni oraz innych produktów leczniczych będących w fazie badań. W badaniu *INO-VATE* nie podano informacji o leczeniu dodatkowym lub takim, którego stosowania było zabronione. W obydwu próbach w razie wystąpienia AEs związanych z leczeniem, możliwe było opóźnienie przyjęcia kolejnej dawki leku lub jej redukcja.

Szczegółowe informacje o interwencji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 71. Interwencje stosowane w badaniach *INO-VATE* i *TOWER*.

Charakterystyka	<i>INO-VATE</i>	<i>TOWER</i>
Oceniana interwencja	<p>Inotuzumab ozogamycyny (InO), podawany w postaci dożylnego wlewu w dawce początkowej 1,8 mg/m² powierzchni ciała na cykl, w następującym schemacie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,8 mg/m² p.c. w 1 dniu cyklu • 0,5 mg/m² p.c. w 8 dniu cyklu • 0,5 mg/m² p.c. w 15 dniu cyklu <p>Pierwszy cykl leczenia trwał 21 dni, natomiast kolejne – 28. W przypadku uzyskania przez pacjenta całkowitej remisji choroby, lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego[^], dawkę podawaną w pierwszym dniu cyklu zmniejszono z 0,8 do 0,5 mg/m² p.c.</p> <p>Pacjenci otrzymywali do 6 cykli leczenia.</p>	<p>Blinatumomab (Blin), podawany w postaci dożylnego wlewu w dawce 9 µg/dzień podczas 1 tygodnia 1 cyklu, a następnie w dawce 28 µg/dzień przez kolejne 3 tygodnie (łącznie 4 tygodnie), po czym następował 2-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, albo 8-tygodniowy bez leczenia w ramach terapii podtrzymującej[^].</p> <p>Aby uniknąć zespołu uwalniania cytokin u pacjentów z dużą liczbą komórek nowotworowych (<i>high tumor load</i>) stosowano premedykację deksametazonem.</p>
Mediana liczby przebytych cykli (zakres)	3 (1-6)	2 (1-9)
Grupa kontrolna	<p>Standardowa terapia (SOC, z ang. <i>standard of care</i>) – leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG (fludarabina, cytarabina oraz GCSF) do 4 28-dniowych cykli: <ul style="list-style-type: none"> – fludarabina: 30 mg/m² p.c. w 2-6 dniach cyklu – cytarabina: 2 g/m² p.c. w 1-6 dniach cyklu – GCSF: 5 µg/kg m.c. w każdym dniu cyklu (lub w dawce stosowanej standardowo w danym ośrodku) • Cytarabina + mitoksantron do 4 cykli 15-20 dniowych: <ul style="list-style-type: none"> – cytarabina: 200 mg/m² p.c. w dniach 1-7 – mitoksantron: 12 mg/m² p.c. w dniach 1-3 (dozwolono zmniejszenie dawki do 8 	<p>Standardowa terapia (SOC, z ang. <i>standard of care</i>) – leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów (nie mógł być zmieniony w trakcie badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG ± antracykliny (np. idarubicyna 10 mg/m² w dniach 1 i 3; fludarabina 30 mg/m² w dniach 1-5; cytarabina 2 g/m² w dniach 1-5) – w przypadku chorych w wieku >60 lat: idarubicyna 5 mg/m² w dniach 1 i 3; fludarabina 20 mg/m² w dniach 1-5; cytarabina 1 g/m² w dniach 1-5 • chemioterapia oparta o HIDAC (wysoka dawka cytarabiny, ≥1 g/m² dziennie ± antracykliny i/lub w skojarzeniu z asparaginazą wyizolowaną z <i>E. coli</i>, PEG-asparaginaza, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami

Charakterystyka	INO-VATE	TOWER
	<p>mg/m² p.c. ze względu na wiek, współistniejące schorzenia oraz wcześniejsze stosowanie antracyklin)</p> <ul style="list-style-type: none"> Cytarabina w wysokiej dawce, 1 cykl 12-dawkowy: <ul style="list-style-type: none"> – 3 g/m² m.c. co 12 godzin lub 1,5 g/m² m.c. u pacjentów ≥55 roku życia 	<p>alkilującymi)</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia oparta o metotreksat (MTX) (np. 500 mg/m² do 3 g/m² HDMTX [przy czasie wlewu do 24 godz.] w skojarzeniu np. z asparaginazą wyizolowaną z E. coli, PEG-asparaginaza, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami alkilującymi) chemioterapia oparta o klofarabinę (w przypadku zastosowania wyłącznie klofarabiny, dawkowanie powinno być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego, natomiast w przypadku zastosowania skojarzonej chemioterapii opartej na klofarabinie, należy ją stosować w dawce ≥20 mg/m² dziennie przez maksymalnie 5 dni) <p>Stosowana najpierw jako terapia indukcyjna, później konsolidacyjna, a następnie podtrzymująca.</p>
Mediana liczby przebytych cykli (zakres)	1 (1-4)	1 (1-4)
Leczenie dodatkowe	bd.	<ul style="list-style-type: none"> paliatywne (<i>supportive care</i>) dooponowa terapia profilaktyczna (np. 12-15 g MTX, 40 mg arabinozydu, 4 mg deksametazonu lub równoważna dawka sterydów) stosowana zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi lub krajowymi w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz po każdym cyklu terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej (w celu profilaktyki OUN)
Leczenie zabronione	bd.	<ul style="list-style-type: none"> inna niż zdefiniowana w protokole terapia antynowotworowa (np. radioterapia, immunoterapia, leki cytotoksyczne i/lub cytostaticzne) przewlekłe leczenie ogólnoustrojowe wysokimi dawkami kortykosteroidów trwające >7 dni (deksametazon <24 mg/dzień lub ekwiwalent), jakkolwiek inna terapia immunosupresyjna Inny lek będący w fazie badań
Modyfikacja dawkowania	Opóźnienie terapii i/lub redukcja jej dawki w przypadku wstąpienia AEs związanych z leczeniem	Opóźnienie terapii i/lub redukcja jej dawki w przypadku wstąpienia AEs związanych z leczeniem

7.1.2 Zakres analiz

W porównaniu pośrednim uwzględniono punkty końcowe występujące zarówno w badaniu dotyczącym inotuzumabu ozogamycyny, jak i w badaniu oceniającym blinatumomab (odpowiednio *INO-VATE* i *TOWER*). W ocenie skuteczności było to: przeżycie całkowite (OS), odsetek chorych z remisją całkowitą

tą lub remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznych (CR lub CRi), remisją całkowitą z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (CR bez MRD) oraz odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii, a w analizie bezpieczeństwa – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych i najczęstsze AEs. W obliczeniach posłużono się metodą Bucher’a (w analizie nie uwzględniono punktów końcowych, które można by porównać jedynie w sposób opisowy). Ponieważ populacje analizowanych badań różniły się między sobą linią leczenia ratunkowego, obecnością chromosomu Philadelphia, jak i odsetkiem chorych, u których wykonano HSCT, przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach, celem zwiększenia wiarygodności otrzymywanych wyników. W analizie korzystano wyłącznie z danych, które były ogólnie dostępne (publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne) – gdzie było to możliwe dla badania *INO-VATE* prezentowano dane dla populacji zarówno RAP, jak i ITT oraz dla najnowszej daty odcięcia danych.

7.1.1 Wyniki porównania pośredniego

7.1.1.1 Skuteczność kliniczna

7.1.1.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite w obu badaniach zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (dane cenzorowano w momencie ostatniej dostępnej daty, kiedy pacjent pozostawał przy życiu). W obu próbach analizę przeżycia wykonano w populacji ITT. W badaniu *INO-VATE* mediana okresu obserwacji wynosiła 6,6 miesiące (dla najnowszej daty odcięcia danych z doniesienia konferencyjnego *Kantarjian 2017c*), a w próbie *TOWER* 11,7 miesiąca w grupie blinatumabu i 11,8 w grupie kontrolnej.

Dane dotyczące tego punktu końcowego dla porównania pośredniego InO vs Blin zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Wynik porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS); InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

Oceniany parametr	Porównanie bezpośrednie, mediana vs mediana [miesiące], n vs n, HR (97,5% CI dla InO lub 95% CI dla Blin)		Wynik porównania pośredniego, HR (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
OS	7,7 vs 6,2, 164 vs 162; 0,751 (0,568; 0,993), p=0,0105	7,7 vs 4,0, 271 vs 134; 0,71 (0,55; 0,93); p=0,01	1,06 (0,74; 1,51), NS

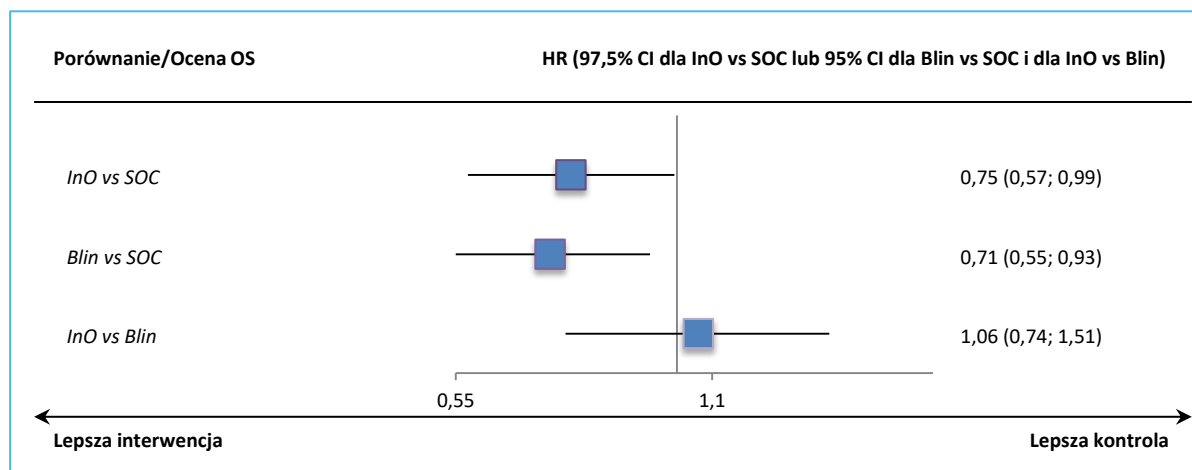
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Ryzyko wystąpienia zgonu nie różniło się znacząco między analizowanymi interwencjami, HR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,51), NS.

Wykres 5. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS); InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



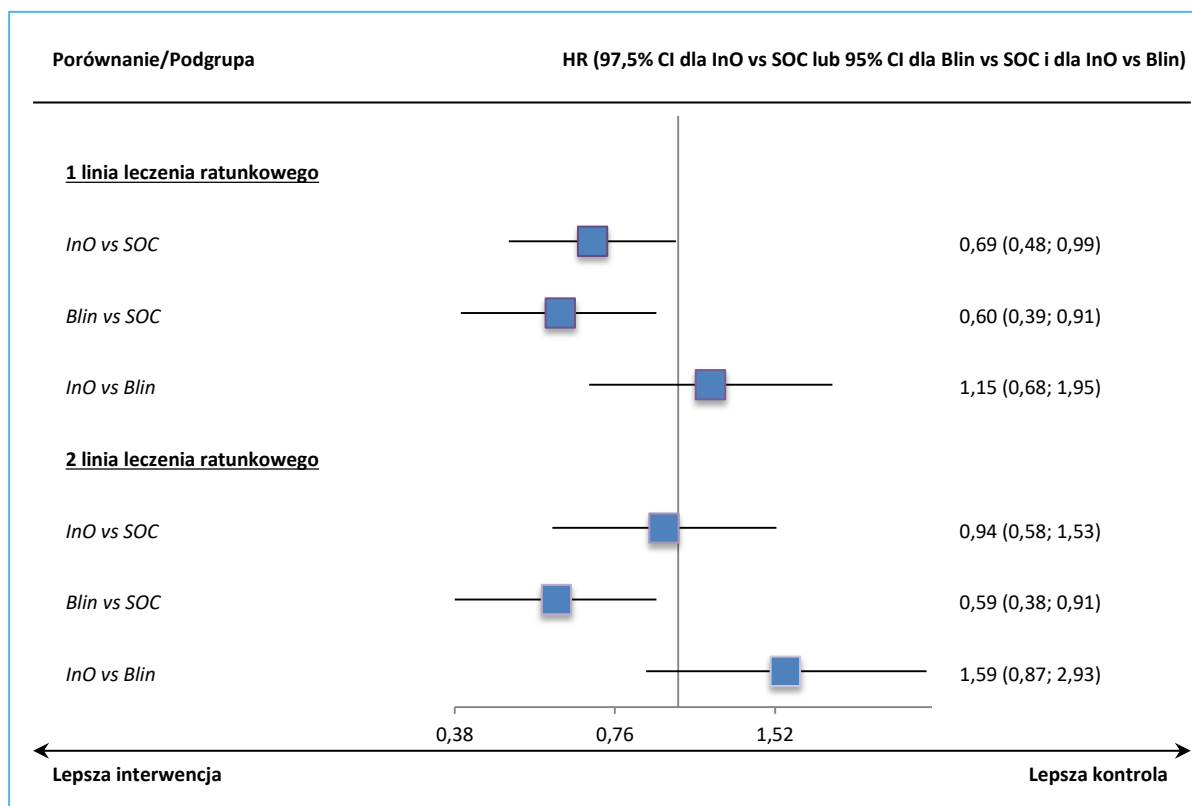
7.1.1.1.1 Analiza odsetka pacjentów z remisją choroby w wybranych podgrupach

Na podstawie danych z abstraktu *Advani 2016* (próba *INO-VATE*) przeprowadzono analizę OS w podgrupach pacjentów z określoną linią leczenia ratunkowego. Otrzymane wyniki są zgodne z rezultatem w populacji ogólnej analizowanych badań (zamieszczono je w kolejnej tabeli i na wykresie).

Tabela 73. Wynik porównania pośredniego dla oceny OS w zależności od linii leczenia ratunkowego; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

	Porównanie bezpośrednie, mediana vs mediana [miesiące], n vs n, HR (97,5% CI dla InO lub 95% CI dla Blin)		Porównanie pośrednie, HR (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
linia leczenia ratunkowego (<i>Advani 2016</i>, <i>Kantarjian 2017a</i>)			
1	8,6 vs 7,1; 108 vs 107; 0,69 (0,48; 0,99); p = 0,0094	11,1 vs 5,3; 114 vs 65; 0,60 (0,39; 0,91); IS	1,15 (0,68; 1,95), NS
2	6,2 vs 5,2; 56 vs 55; 0,94 (0,58; 1,53); p = 0,3934	5,1 vs 3,3; 91 vs 43; 0,59 (0,38; 0,91); IS	1,59 (0,87; 2,93), NS

Wykres 6. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS) w zależności od linii leczenia ratunkowego; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



7.1.1.1.2 Odsetek pacjentów z remisją całkowitą

W obu próbach odnaleziono informacje na temat odsetka chorych uzyskujących remisję całkowitą (CR, z ang. *complete remission*, definiowaną jako zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu < 5% przy braku komórek blastycznych krążących obwodowo, z przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, zdefiniowanym przez liczbę neutrofilów $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ oraz liczbę płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$), a także łącznego odsetka pacjentów z remisją całkowitą lub remisją całkowitą z niepełnym (CRi) przywróceniem czynności hematologicznych (w próbie *INO-VATE* ten ostatni określono po prostu jako odsetek chorych z remisją całkowitą przy $\text{ANC} < 1\ 000/\mu\text{l}$ lub liczbie płytek krwi $< 100\ 000/\mu\text{l}$, a z badania *TOWER* przyjęto, że chorzy uzyskujących inne remisje niż remisja całkowita, to pacjenci z remisją całkowitą z niepełną regeneracją czynności hematologicznych).

Ocenę odsetka pacjentów z remisją wykonano w populacjach RAP (pierwszych 218 chorych, którzy zostali poddani randomizacji), jak i ITT w próbie *INO-VATE* (przedstawiono informacje dla 2 różnych dat odcięcia: 2 października 2014 r. i 8 marca 2016 r.) i ITT w badaniu *TOWER*. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego.

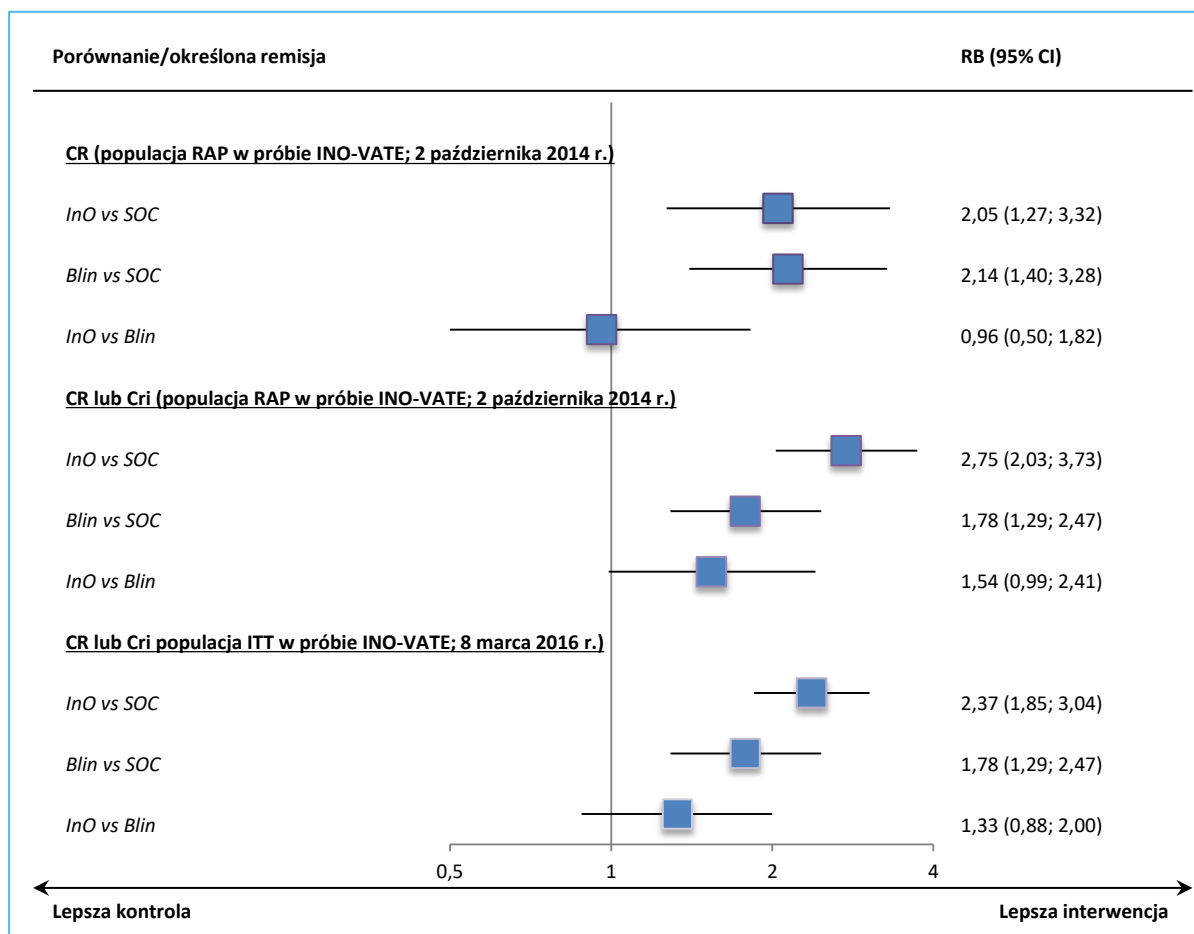
Tabela 74. Wynik porównania pośredniego dla oceny wystąpienia określonej remisji; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

Oceniany parametr	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RB (95% CI)*		Porównanie pośrednie, RB (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
populacja RAP w próbie <i>INO-VATE</i> (<i>Kantarjian 2016</i>, data odcięcia danych: 2 października 2014 r.)			
CR	39/109 vs 19/109; 2,05 (1,27; 3,32); p=0,0033	91/271 vs 21/134; 2,14 (1,40; 3,28); p=0,0005	0,96 (0,50; 1,82), NS
CR lub CRI	88/109 vs 32/109; 2,75 (2,03; 3,73) p<0,0001	119/271 vs 33/134; 1,78 (1,29; 2,47) p=0,0005	1,54 (0,99; 2,41), NS
populacja ITT w próbie <i>INO-VATE</i> (<i>Jabbour 2018</i>, <i>Kantarjian 2018</i>, data odcięcia danych: 8 marca 2016 r.)			
CR lub CRI	120/164 vs 50/162; 2,37 (1,85; 3,04); p<0,0001	119/271 vs 33/134; 1,78 (1,29; 2,47) p=0,0005	1,33 (0,88; 2,00), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic między InO a Blin w częstości uzyskiwania remisji całkowitej, a także remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją czynności układu krwiotwórczego (zarówno dla populacji RAP, jak i ITT badania *INO-VATE*).

Wykres 7. Wykres prezentujący wyniki porównania pośredniego dla oceny wystąpienia określonej remisji; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



7.1.1.1.2.1 Analiza odsetka pacjentów z remisją choroby w wybranych podgrupach

W obu uwzględnionych w porównaniu pośrednim badaniach przedstawiono informacje na temat łącznej częstości uzyskiwania remisji całkowitej oraz całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego w wybranych podgrupach. Ponieważ w próbie *INO-VATE* włączono pacjentów zarówno z kariotypem Ph-, jak i innymi, poszukiwano z niej danych na temat częstość remisji choroby w populacji chorych Ph-, którą to uwzględniono w badaniu *TOWER*. Dodatkowo przedstawiono również analizę z uwzględnieniem linii terapii ratunkowych (w badaniu *INO-VATE* poza pojedynczymi przypadkami chorzy otrzymali 1 lub 2 linię, więc takich danych poszukiwano w próbie *TOWER*, gdzie chorzy otrzymywali nawet 5 linią takiej terapii) oraz z danym odsetkiem komórek blastycznych w szpiku (< 50% i ≥ 50%), jak i wykonanym bądź nie wcześniejszym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek

macierzystych. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z poszczególnych podgrup zamieszczono w tabeli niżej.

Tabela 75. Wynik porównania pośredniego dla oceny wystąpienia remisji całkowitej lub całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego w poszczególnych podgrupach; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

remisja choroby	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RB (95% CI)*		Porównanie pośrednie, RB (95% CI)*, NNT (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
podgrupa Ph- w próbie <i>INO-VATE</i> (Jabbour 2018), populacja ITT w próbie <i>TOWER</i> (Kantarjian 2017a)			
kariotyp Ph-	104/142 vs 35/134; 2,80 (2,07; 3,79); p<0,0001	119/271 vs 33/134; 1,78 (1,29; 2,47) p=0,0005	1,57 (1,01; 2,45), IS; NNT=4 (3; 8)
linia leczenia ratunkowego (Kantarjian 2016 [populacja RAP], Kantarjian 2017a)			
1	64/73 vs 21/73; 3,05 (2,10; 4,42); p<0,0001	60/114 vs 23/65; 1,49 (1,03; 2,16); p=0,0364	2,05 (1,21; 3,46), IS; NNT=3 (2; 5)
2	24/36 vs 11/36; 2,18 (1,27; 3,76); p=0,0049	36/91 vs 7/43; 2,43 (1,18; 5,01); p=0,0162	0,90 (0,36; 2,22), NS
1 lub 2	88/109 vs 32/109; 2,75 (2,03; 3,73); p<0,0001	96/205 vs 30/108; 1,69 (1,20; 2,36); p=0,0024	1,63 (1,03; 2,57), IS; NNT=4 (3; 7)
linia leczenia ratunkowego (Advani 2016 [populacja ITT], Kantarjian 2017a)			
1	83/108 vs 32/107; 2,57 (1,89; 3,50); p < 0,0001	60/114 vs 23/65; 1,49 (1,03; 2,16); p=0,0364	1,73 (1,07; 2,80), IS; NNT=4 (3; 10)
2	37/56 vs 18/55; 2,02 (1,32; 3,08); p = 0,0011	36/91 vs 7/43; 2,43 (1,18; 5,01); p=0,0162	0,83 (0,36; 1,92), NS
1 lub 2	120/164 vs 50/162; 2,37 (1,85; 3,04); p < 0,0001	96/205 vs 30/108; 1,69 (1,20; 2,36); p=0,0024	1,41 (0,93; 2,14), NS
odsetek komórek blastycznych w szpiku (Kantarjian 2016 [populacja RAP], Kantarjian 2017a)			
<50%	26/30 vs 12/29; 2,09 (1,33; 3,30); p=0,0015	55/84 vs 13/38; 1,91 (1,20; 3,05); p=0,0065	1,09 (0,57; 2,10), NS
≥50%	60/77 vs 19/78; 3,20 (2,13; 4,81); p<0,0001	64/186 vs 20/96; 1,65 (1,07; 2,56); p=0,0246	1,94 (1,06; 3,52), IS; NNT=3 (2; 5)
odsetek komórek blastycznych w szpiku (Advani 2018 [populacja ITT], Kantarjian 2017a)			
<50%	39/53 vs 22/48; 1,61 (1,13; 2,27);	55/84 vs 13/38; 1,91 (1,20; 3,05);	0,84 (0,47; 1,50), NS

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

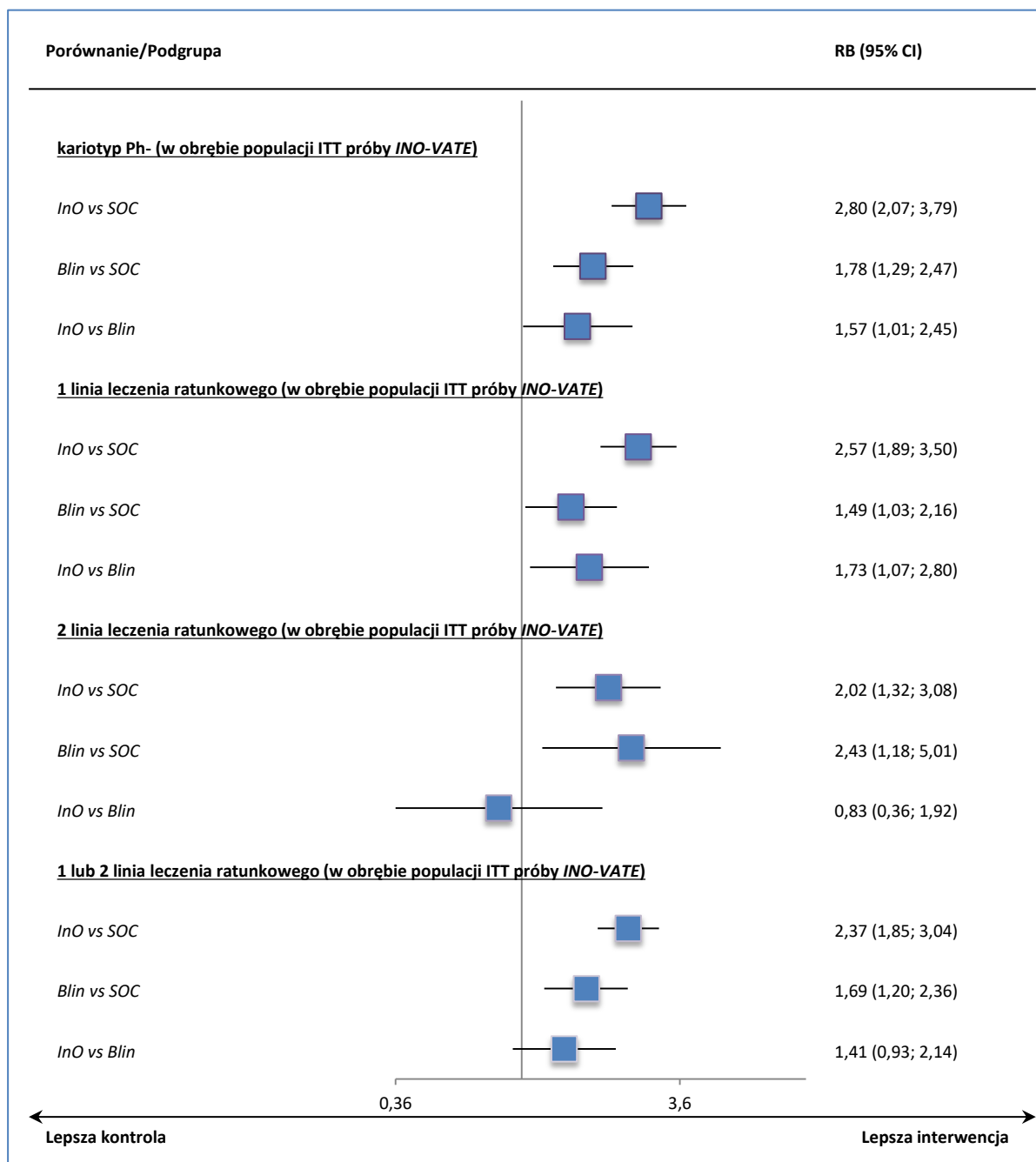
	p = 0,0075	p=0,0065	
≥50%	80/109 vs 45/113; 1,84 (1,43; 2,37); p < 0,0001	64/186 vs 20/96; 1,65 (1,07; 2,56); p=0,0246	1,12 (0,67; 1,85), NS
wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (Kantarjian 2016 [populacja RAP], Kantarjian 2017a)			
tak	13/17 vs 6/22; 2,80 (1,35; 5,83); p=0,0057	38/94 vs 5/46; 3,72 (1,57; 8,82); p=0,0029	0,75 (0,24; 2,34), NS
nie	75/92 vs 26/87; 2,73 (1,95; 3,82); p<0,0001	81/177 vs 28/88; 1,44 (1,02; 2,03); p=0,0392	1,90 (1,17; 3,07), IS; NNT=3 (2; 5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

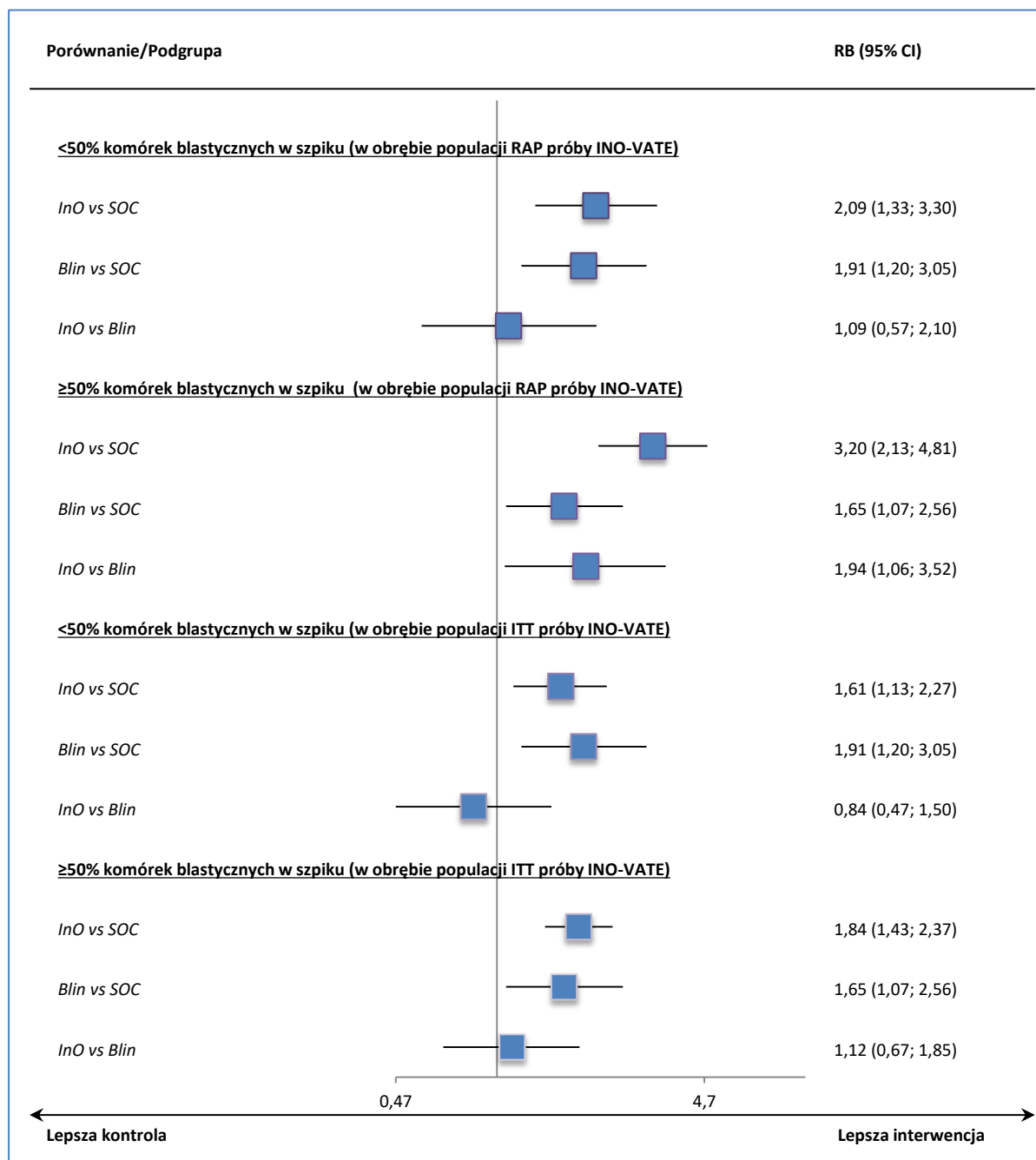
W analizie w podgrupach w obrębie populacji ITT badania *INO-VATE* wyróżniono m.in. chorych z kariotypem Ph-, a więc pacjentów, którzy są wskazani do terapii Blin – częstość uzyskiwania remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego między interwencjami była w tej podgrupie istotnie większa na korzyść terapii inotuzumabem ozogamycyny, RB = 1,57 (95% CI: 1,01; 2,45), IS. Biorąc pod uwagę linię terapii ratunkowej, większe prawdopodobieństwo uzyskania takich remisji podczas terapii InO niż Blin obserwowano wśród chorych, którzy otrzymywali 1 linię terapii ratunkowej, RB = 1,73 (95% CI: 1,07; 2,80), IS. Z kolei w podgrupach pacjentów otrzymujących 2 linię terapii ratunkowej bądź 1 lub 2 linię tego leczenia oraz z < 50% i z ≥ 50% komórek blastycznych w szpiku częstość analizowanych remisji nie różniła się znamienne między InO a Blin. W analizie z uwzględnieniem danych dla podgrup w obrębie populacji RAP badania *INO-VATE* znamienne różnice na korzyść InO odnotowano dodatkowo u pacjentów bez wykonanego wcześniej przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (RB = 1,90 [95% CI: 1,17; 3,07], IS), chorych, którzy otrzymywali 1 lub 2 linię leczenia ratunkowego (RB = 1,63 [95% CI: 1,03; 2,57], IS) oraz pacjentów z ≥ 50% komórek blastycznych w szpiku (RB = 1,94 [95% CI: 1,06; 3,52], IS).

Poniższe wykresy przedstawiają graficznie wyniki przeprowadzonych analiz.

Wykres 8. Wykres prezentujący wyniki porównania pośredniego dla oceny wystąpienia remisji całkowitej w poszczególnych podgrupach (kariotyp Ph- i linia leczenia ratunkowego; w obrębie populacji ITT próby *INO-VATE*); *InO* vs *Blin*; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



Wykres 10. Wykres prezentujący wyniki porównania pośredniego dla oceny wystąpienia remisji całkowitej w poszczególnych podgrupach (odsetek komórek blastycznych w szpiku; w obrębie populacji RAP lub ITT próby INO-VATE); InO vs Blin; badania INO-VATE i TOWER.



7.1.1.1.3 Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD)

W obu próbach remisję całkowitą lub remisję całkowitą z niepełną regeneracją czynności hematologicznych z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (CR/CRi bez MRD) u chorych

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

zdefiniowano jako zawartość komórek blastycznych w szpiku kostnym na poziomie $< 0,01\%$. Wyniki porównania pośredniego w tym zakresie przedstawiono w tabeli i na wykresie zamieszczonych poniżej.

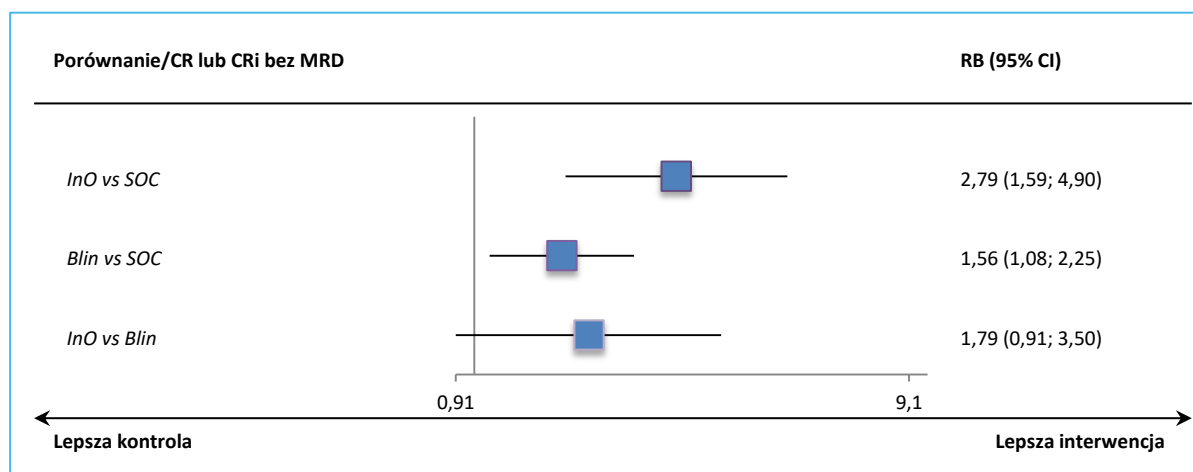
Tabela 76. Wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

Oceniany parametr	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RB (95% CI)*		Porównanie pośrednie RB (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
% chorych z CR/CRi bez MRD	69/88 vs 9/32; 2,79 (1,59; 4,90) p=0,0004	90/119 vs 16/33; 1,56 (1,08; 2,25) p=0,0173	1,79 (0,91; 3,50), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w prawdopodobieństwie występowania u pacjentów CR lub CRi bez MRD między inotuzumabem ozogamycyny a blinatumomabem, RB = 1,79 (95% CI: 0,91; 3,50), NS.

Wykres 11. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



7.1.1.1.3.1 Analiza odsetka chorych z CR lub CRi bez MRD w podgrupach

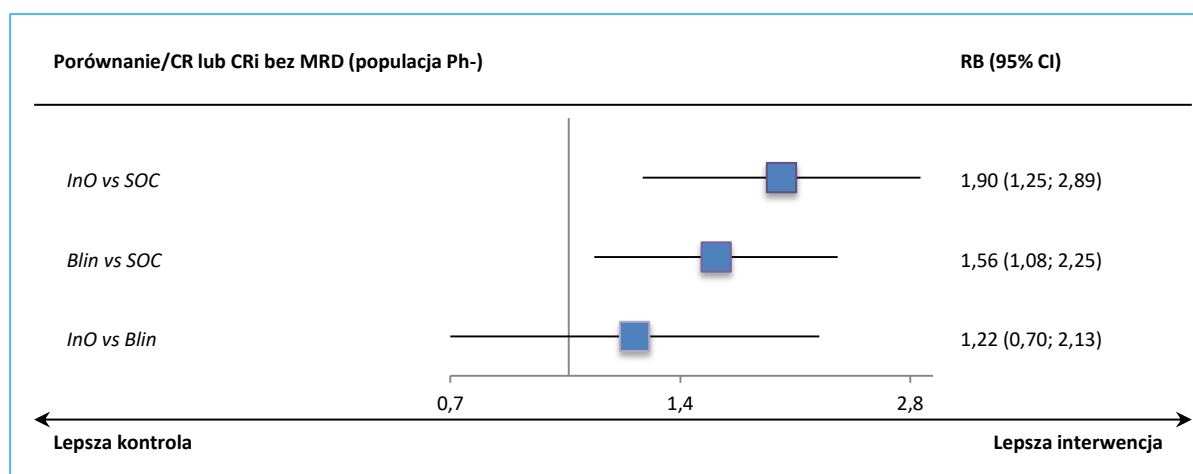
Na podstawie publikacji *Jabbour 2018* udało się pozyskać dane o odsetku chorych z CR lub CRi bez MRD w podgrupie Ph- z próby *INO-VATE*. Dzięki temu zestawiono bardziej zbliżone populacje w odniesieniu do próby *TOWER* w ocenie wspomnianego punktu końcowego skuteczności. Wynik porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie takich danych również wykazał brak istotnych różnic między analizowanymi interwencjami w częstości uzyskiwania przez pacjentów remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją czynności hematologicznych z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, RB = 1,22 (95% CI: 0,70; 2,13), NS.

Tabela 77. Wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER* (populacja Ph-).

Oceniany parametr	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RB (95% CI)*		Porównanie pośrednie RB (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
% chorych z CR/CRi bez MRD	79/104 vs 14/35; 1,90 (1,25; 2,89) p=0,0028	90/119 vs 16/33; 1,56 (1,08; 2,25) p=0,0173	1,22 (0,70; 2,13), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykres 12. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER* (populacja Ph-).



7.1.1.1.4 Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

W badaniach *INO-VATE* i *TOWER* odnaleziono także informacje o odsetku pacjentów, którzy po przebyciu leczenia otrzymali przeszczepienie komórek macierzystych. Wyniki przeprowadzonego w tym zakresie porównania zamieszczono w kolejnej tabeli.

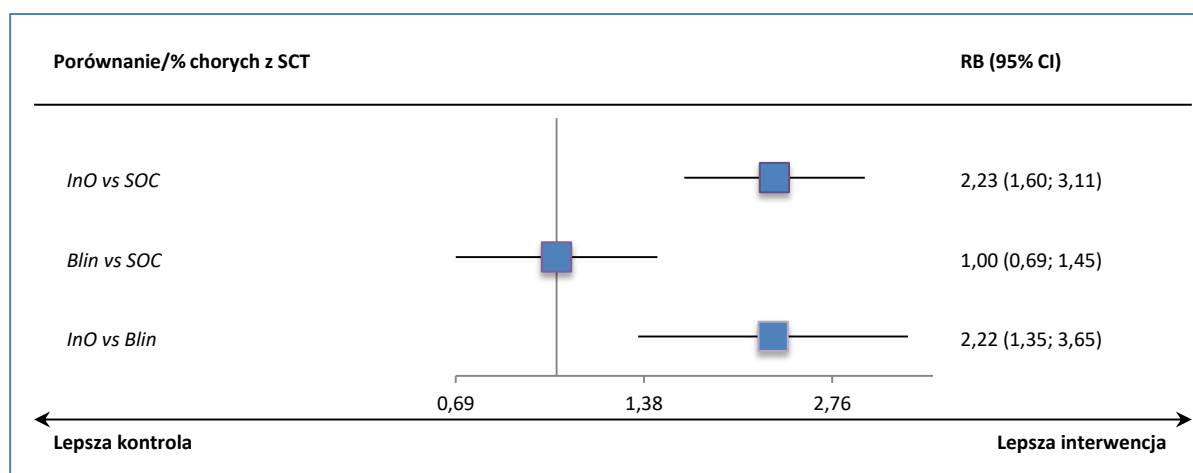
Tabela 78. Wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania przeszczepu komórek macierzystych (SCT); InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

Oceniany parametr	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RB (95% CI)*		Porównanie pośrednie RB (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
w próbie <i>INO-VATE</i> dla populacji ITT: <i>Kantarjian 2017c</i>, data odcięcia danych: 5 stycznia 2017 r.			
% chorych z SCT	79/164 vs 35/162; 2,23 (1,60; 3,11) p<0,0001	65/271 vs 32/134; 1,00 (0,69; 1,45) p=0,9815	2,22 (1,35; 3,65), IS; NNT=4 (3; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Uzyskane wyniki wskazują na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepienia komórek macierzystych po zakończeniu terapii InO w porównaniu do leczenia Blin, RB = 2,22 (95% CI: 1,35; 3,65), IS. Poniższy wynik prezentuje graficznie wynik przeprowadzonego porównania.

Wykres 13. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania przeszczepu komórek macierzystych (SCT); InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



7.1.1.2 Bezpieczeństwo

7.1.1.2.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wartości ryzyka względnego dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich AEs, AEs prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia i AEs prowadzących do zakończenia leczenia z prób *INO-VATE* (w populacji oceny bezpieczeństwa z publikacji głównej, jak i dla najnowszej daty odcięcia danych) i *TOWER* oraz wynik przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 79. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Ino vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

Najczęściej wyst. AEs	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RR (95% CI)*		Porównanie pośrednie RR (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
dane dla InO: Kantarjian 2016, data odcięcia danych: 2 października 2014 r., populacja oceny bezpieczeństwa			
AEs ogółem	136/139 vs 119/120; 0,99 (0,96; 1,02) p=0,3738	263/267 vs 108/109; 0,99 (0,97; 1,02) p=0,6217	0,99 (0,96; 1,03), NS
SAEs	67/139 vs 55/120; 1,05 (0,81; 1,36) p=0,7040	165/267 vs 49/109; 1,37 (1,09; 1,73) p=0,0063	0,77 (0,54; 1,08), NS
AEs prowadzące do	17/139 vs 11/120;	51/267 vs 19/109;	1,22 (0,51; 2,88), NS

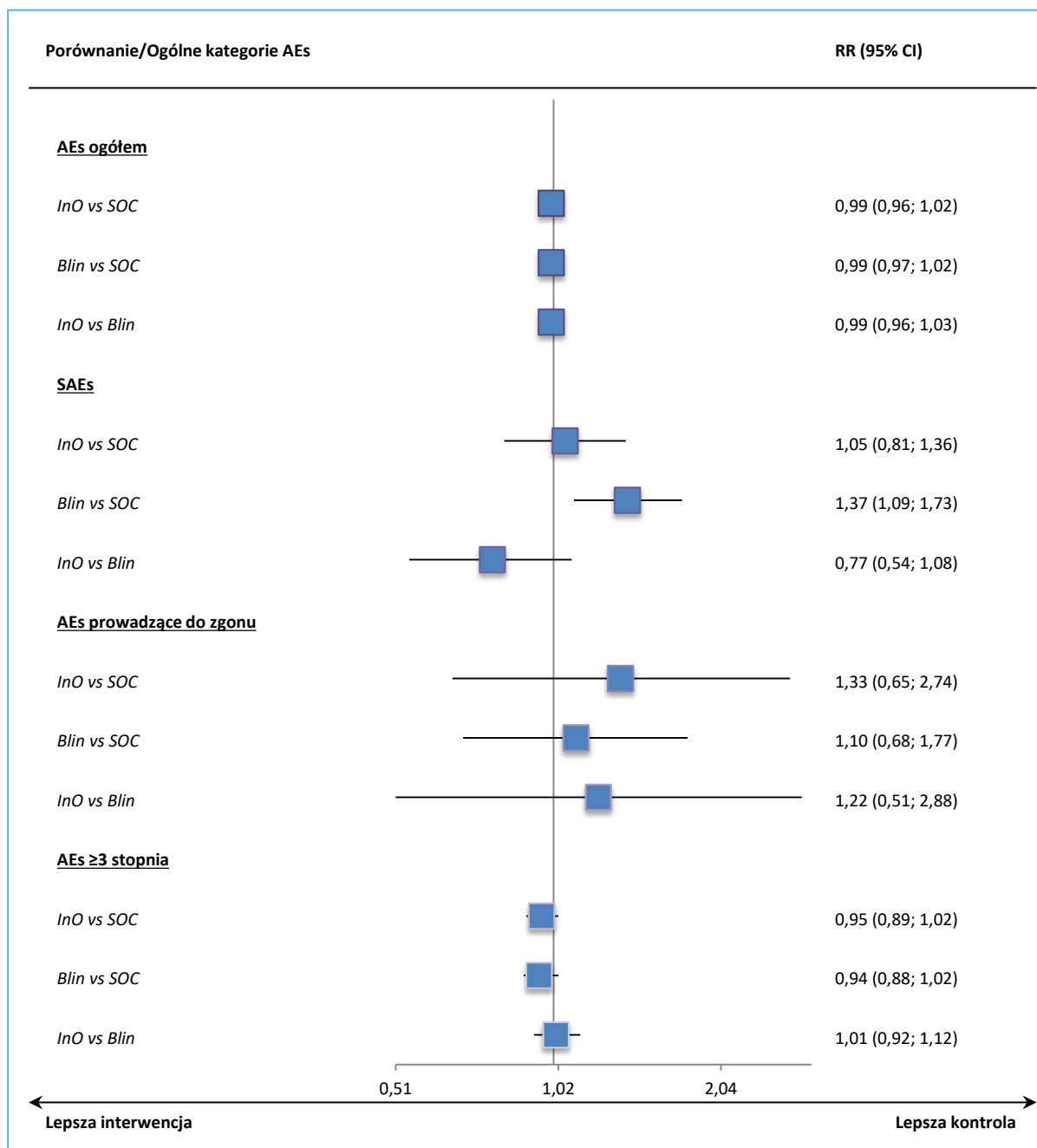
Najczęściej wyst. AEs	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RR (95% CI)*		Porównanie pośrednie RR (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
zgonu [^]	1,33 (0,65; 2,74) p=0,4312	1,10 (0,68; 1,77) p=0,7072	
AEs ≥3 stopnia	126/139 vs 114/120; 0,95 (0,89; 1,02) p=0,1723	231/267 vs 100/109; 0,94 (0,88; 1,02) p=0,1182	1,01 (0,92; 1,12), NS
dane dla InO: <i>Cassaday 2018</i>, data odcięcia danych: 4 stycznia 2017 r., populacja oceny bezpieczeństwa			
AEs ogółem	163/164 vs 143/143; 0,99 (0,98; 1,01) p=0,5268	263/267 vs 108/109; 0,99 (0,97; 1,02) p=0,6217	1,01 (0,97; 1,03), NS
SAEs	85/164 vs 72/143; 1,03 (0,83; 1,28) p=0,7961	165/267 vs 49/109; 1,37 (1,09; 1,73) p=0,0063	0,75 (0,55; 1,03), NS
AEs prowadzące do zgonu [^]	26/164 vs 16/143; 1,42 (0,79; 2,53) p=0,2398	51/267 vs 19/109; 1,10 (0,68; 1,77) p=0,7072	1,29 (0,61; 2,74), NS
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	31/164 vs 11/143; 2,46 (1,28; 4,71) p=0,0067	33/267 vs 9/109; 1,50 (0,74; 3,02) p=0,2605	1,64 (0,63; 4,28), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

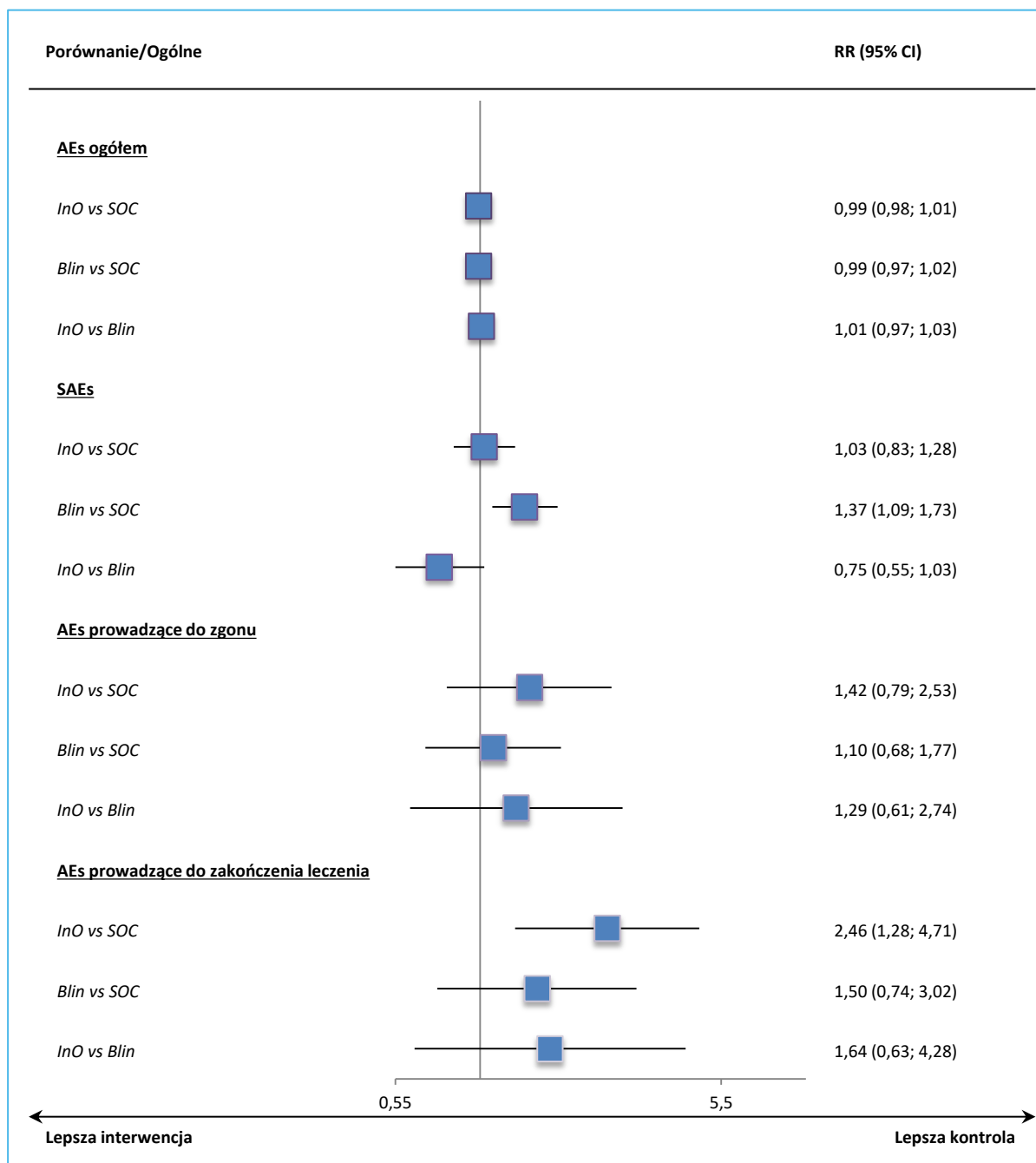
[^] w próbie *INO-VATE* AEs w 5 stopniu nasilenia.

Nie stwierdzono istotnych różnic między inotuzumabem ozogamycyny i blinatumomabem pod względem częstości występowania AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do zgonu (dla obu dat odcięcia danych), jak i AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (w populacji oceny bezpieczeństwa *INO-VATE* z głównej publikacji) oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia (dla najnowszej daty odcięcia danych). Wyniki graficznie przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 14. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny ogólnych kategorii AEs (data odcięcia danych w próbie *INO-VATE*: 2 października 2014 r.); *InO* vs *Blin*; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



Wykres 15. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny ogólnych kategorii AEs (data odcięcia danych w próbie INO-VATE: 4 stycznia 2017 r.); InO vs Blin; badania INO-VATE i TOWER.



7.1.1.2.2 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W celu porównania profilu bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamicyny i blinatumomabu wybrano 10 najczęstszych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, odnotowanych dla tych inter-

wencji w badaniach *INO-VATE* i *TOWER*, a następnie zestawiono te, który wystąpiły w obu próbach. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego zamieszczono w kolejnej tabeli.

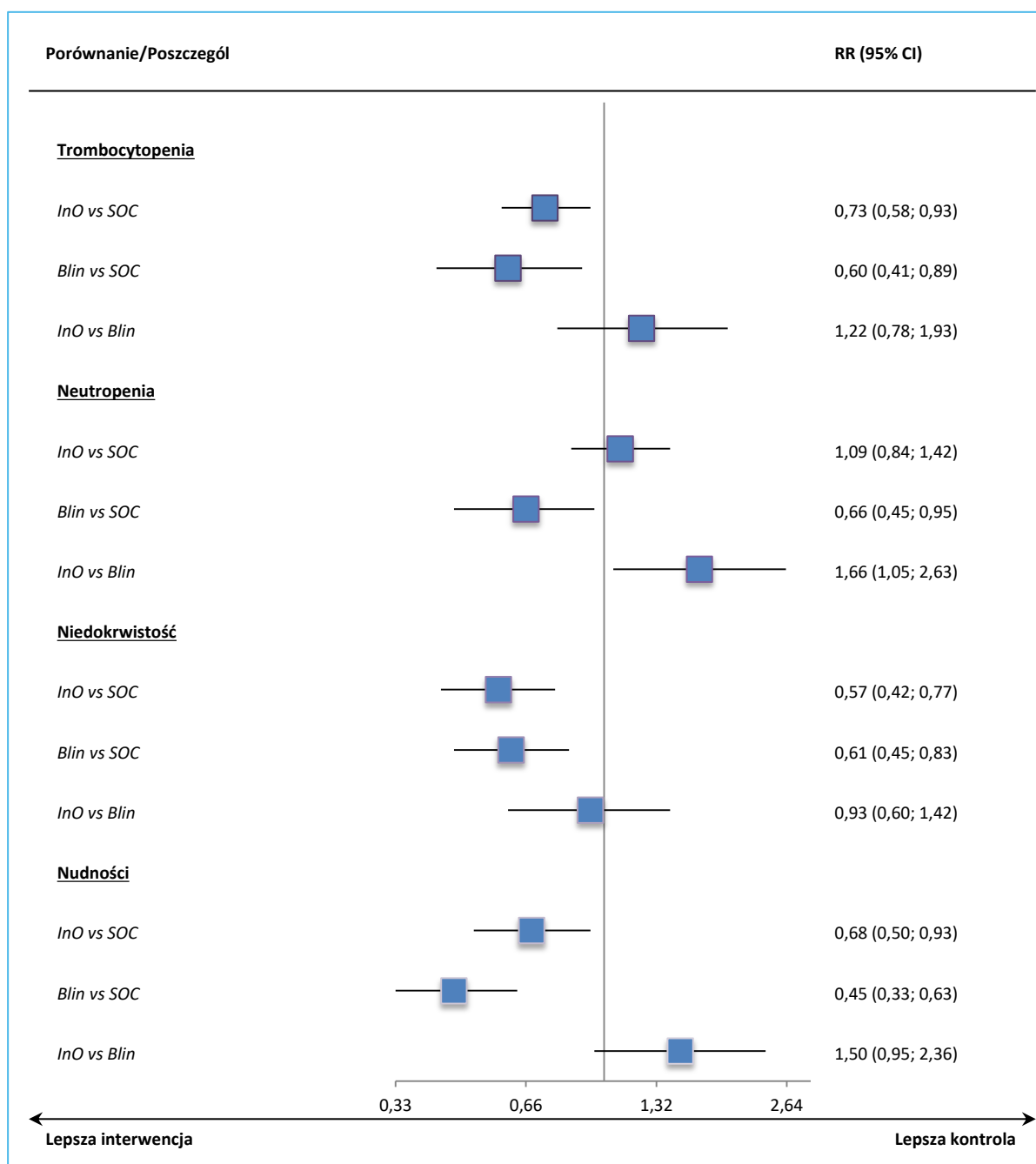
Tabela 80. Najczęściej występujące AEs; Ino vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.

AEs	Porównanie bezpośrednie, n/N vs n/N, RR (95% CI)*		Porównanie pośrednie RR (95% CI)*
	InO vs SOC	Blin vs SOC	InO vs Blin
dane dla InO: Kantarjian 2016, data odcięcia danych: 2 października 2014 r.			
Trombocytopenia	62/139 vs 73/120; 0,73 (0,58; 0,93) p=0,0095	47/267 vs 32/109; 0,60 (0,41; 0,89) p=0,0102	1,22 (0,78; 1,93), NS
Neutropenia	67/139 vs 53/120; 1,09 (0,84; 1,42) p=0,5177	53/267 vs 33/109; 0,66 (0,45; 0,95) p=0,0266	1,66 (1,05; 2,63), IS; NNH=7 (4; 84)
Niedokrwistość	42/139 vs 64/120; 0,57 (0,42; 0,77) p=0,0002	69/267 vs 46/109; 0,61 (0,45; 0,83) p=0,0013	0,93 (0,60; 1,42), NS
Nudności	44/139 vs 56/120; 0,68 (0,50; 0,93) p=0,0142	51/267 vs 46/109; 0,45 (0,33; 0,63) p<0,0001	1,50 (0,95; 2,36), NS
Gorączka neutropeniczna	37/139 vs 62/120; 0,52 (0,37; 0,71) p<0,0001	64/267 vs 43/109; 0,61 (0,44; 0,83) p=0,0020	0,85 (0,54; 1,33), NS
Gorączka	37/139 vs 51/120; 0,63 (0,44; 0,88) p=0,0080	159/267 vs 49/109; 1,32 (1,05; 1,67) p=0,0166	0,47 (0,31; 0,72), IS; NNT = 4 (3;7)
Ból głowy	39/139 vs 33/120; 1,02 (0,69; 1,51) p=0,9205	77/267 vs 32/109; 0,98 (0,69; 1,39) p=0,9197	1,04 (0,61; 1,76), NS

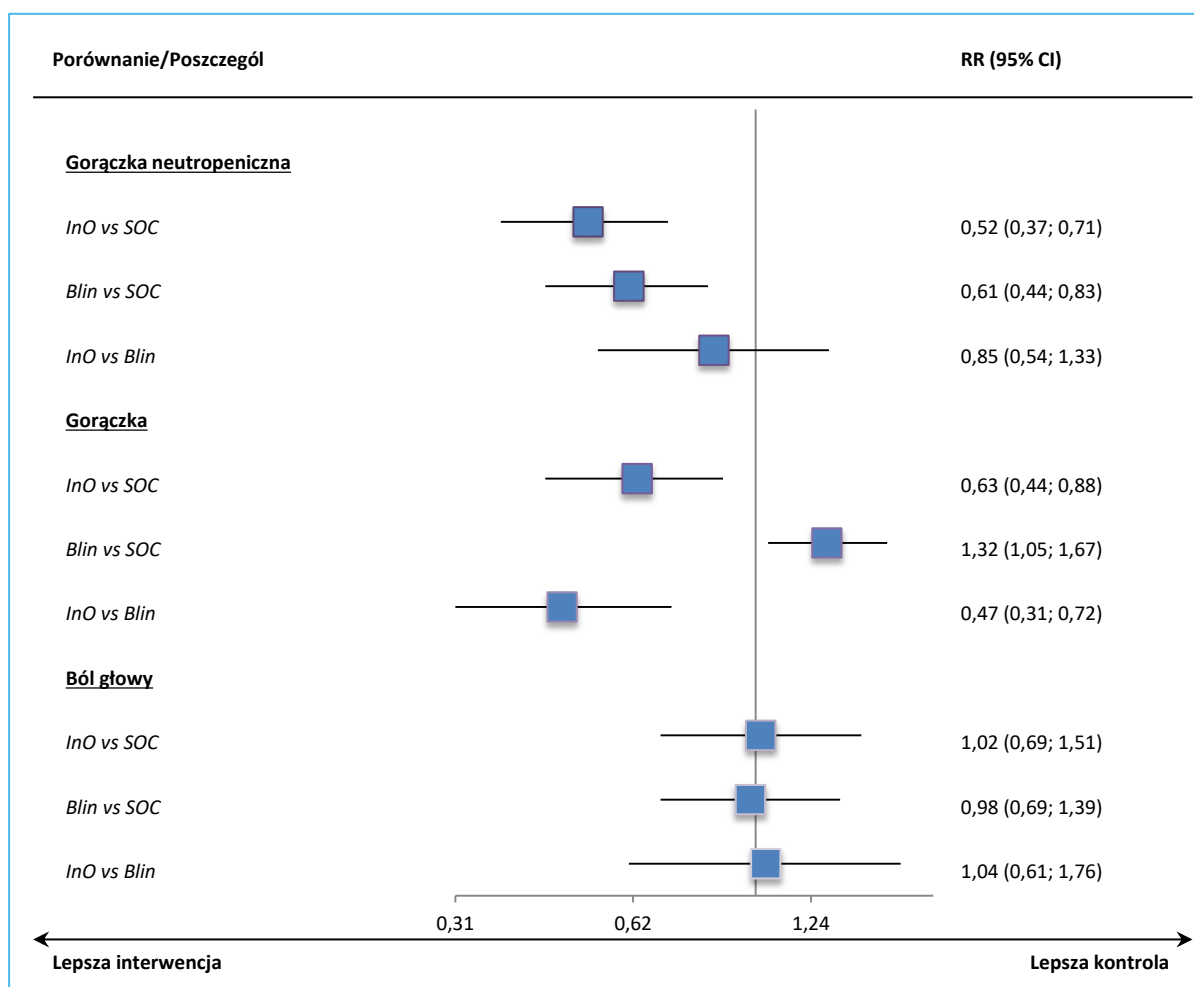
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku większości najczęstszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w obu uwzględnionych badaniach nie stwierdzono istotnych różnic w ich częstości występowania między InO a Blin. Odnotowano, że ryzyko wystąpienia gorączki było znamienne, o ponad połowę mniejsze podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny niż podczas leczenia blinatumomabem, RR = 0,47 (95% CI: 0,31; 0,72), IS. Z kolei częstość występowania neutropenii była istotnie większa podczas leczenia InO, RR = 1,66 (95% CI: 1,05; 2,63), IS.

Wykres 16. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny trombocytopenii, neutropenii, niedokrwistości i nudności; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



Wykres 17. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny gorączki neutropenicznej, gorączki i ból głowy; InO vs Blin; badania *INO-VATE* i *TOWER*.



8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były: małopłytkowość (51%), neutropenia (49%), zakażenia (48%), niedokrwistość (36%), leukopenia (35%), zmęczenie (35%), krwawienie (33%), gorączka (32%), nudności (31%), ból głowy (28%), gorączka neutropeniczna (26%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26%), ból brzucha (23%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (21%) oraz hiperbilirubinemia (21%). U pacjentów, którzy otrzymywali produkt BESPONSA najczęstszymi ($\geq 2\%$) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zakażenia (23%), gorączka neutropeniczna (11%), krwotok (5%), ból brzucha (3%), gorączka (3%), VOD/SOS (2%) i zmęczenie (2%).

W tabeli 5 wyszczególniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy otrzymywali produkt BESPONSA. Działania niepożądane zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 81. Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia inotuzumabem ozogamycyny, *ChPL Besponsa 2018*.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie (48%) w tym, posocznica i bakteriemia (16%), zakażenia grzybicze (9%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (12%), zakażenia, górnych dróg oddechowych, (12%), zakażenia bakteryjne (1%), zakażenia wirusowe (8%), zakażenia przewodu pokarmowego (4%), zakażenia, skóry (4%)	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna (26%), neutropenia (49%), małopłytkowość (51%), leukopenia (35%), limfopenia (18%), niedokrwistość (36%)	Pancytopenia ^b (2%)
Zaburzenia układu immunologicznego	–	nadwrażliwość (1%)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt (12%)	zespół rozpadu guza (2%), hiperurykemia (4%)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy (28%)	–
Zaburzenia naczyniowe	krwotok ^c (33%) w tym, krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, (1%), krwawienie z górnej części, przewodu pokarmowego (5%), krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego (4%), krwawienie z nosa (15%)	–
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha (23%), wymioty (15%), biegunka (17%), nudności (31%), zapalenie jamy ustnej (13%), zaparcia (17%)	wodobrzusze (4%), wzdęcie brzucha (6%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia (21%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26%), zwiększenie aktywności GGT, (21%)	choroba wenookluzyjna (zespół, niewydolności zatokowej) (3% [przed HSCT] ^d)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka (32%), zmęczenie (35%), dreszcze (11%)	–
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność fosfatazy, alkalicznej (13%)	wydłużenie odstępu QT w badaniu, EKG (1%), zwiększona aktywność amylazy, (5%), zwiększona aktywność lipazy (9%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje spowodowane podaniem infuzji (10%)	–

Działania niepożądane obejmowały zdarzenia niepożądane zaistniałe bez względu na przyczynę w trakcie leczenia, które wystąpiły w lub po 1 dniu 1 cyklu terapii w ciągu 42 dni po podaniu ostatniej dawki produktu BESPONSA, ale przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej (w tym HSCT). Preferowane terminy zastosowano na podstawie słownika *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) w wersji 18.1;

skrótów: ALL = ostra białaczka limfoblastyczna; EKG = elektrokardiografia; GGT = gamma-glutamylotransferaza; HSCT = transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych;

^a do zakażenia zaliczono również inne typy infekcji (11%); uwaga: u pacjentów mógł występować więcej niż jeden rodzaj zakażenia;

^b do pancytopenii zaliczono następujące zgłoszone działania niepożądane (stosując preferowaną terminologię): niewydolność szpiku kostnego, aplazję szpiku kostnego z gorączką oraz pancytopenię;

^c do krwotoku zaliczono również inne rodzaje krwawień (16%). Uwaga: u pacjentów mógł występować więcej niż jeden rodzaj krwawienia;

^d przy VOD uwzględniono 1 dodatkowego pacjenta z chorobą wenookluzyjną wątroby, która wystąpiła w 56. dniu bez interwencyjnej HSCT. VOD/SOS zgłoszono również u 17 pacjentów po późniejszej HSCT.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność, w tym choroba wenookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby

W głównym badaniu klinicznym (N = 164) VOD/SOS zgłoszono u 22 (13%) pacjentów, w tym u 5 (3%) pacjentów podczas terapii w ramach badania lub w okresie kontrolnym, u których nie przeprowadzono interwencyjnej HSCT. Spośród 77 pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu terapii (przy czym 6 z nich przed przystąpieniem do HSCT poddano dodatkowej terapii ratunkowej po zakończeniu leczenia produktem BESPONSA), VOD/SOS zgłoszono u 17 (22%) pacjentów. Pięć z 17 przypadków

VOD/SOS, które wystąpiły po HSCT, zakończyło się zgonem. VOD/SOS zgłaszano do 56 dni po podaniu ostatniej dawki inotuzumabu ozogamycyny pacjentom, u których nie przeprowadzono HSCT. Mediana czasu od przeprowadzenia HSCT do wystąpienia VOD/SOS wynosiła 15 dni (zakres: 3-57 dni). Spośród 5 pacjentów, u których wystąpiła VOD/SOS w trakcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny, ale nie-poddawanych interwencyjnej HSCT, u 2 pacjentów przeprowadzono HSCT przed rozpoczęciem terapii produktem BESPONSA. Spośród pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia produktem BESPONSA, przypadki VOD/SOS zgłoszono u 5/11 (46%) pacjentów poddanych HSCT zarówno przed rozpoczęciem leczenia produktem BESPONSA, jak i po jego zakończeniu oraz u 12/66 (18%) pacjentów poddanych HSCT jedynie po zakończeniu terapii produktem BESPONSA. Odnośnie innych czynników ryzyka, VOD/SOS zgłoszono u 6/11 (55%) pacjentów, u których zastosowano schematy kondycjonowania HSCT zawierające 2 środki alkilujące i 8/52 (15%) pacjentów, u których zastosowano schematy kondycjonowania HSCT zawierające 1 środek alkilujący, 7/17 (41%) pacjentów, którzy byli w wieku ≥ 55 lat i 10/60 (17%) pacjentów, którzy byli w wieku < 55 lat, 7/12 (58%) pacjentów, u których stężenie bilirubiny w surowicy przed HSCT było \geq GGN i u 10/65 (15%) pacjentów, u których stężenie bilirubiny w surowicy przed HSCT było $<$ GGN. W głównym badaniu (N = 164) przypadki hiperbilirubinemii i zwiększonej aktywności aminotransferaz wystąpiły u odpowiednio 35 (21%) i 43 (26%) pacjentów. Przypadki hiperbilirubinemii stopnia ≥ 3 i zwiększonej aktywności aminotransferaz zgłoszono u odpowiednio 13 (8%) oraz 11 (7%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia hiperbilirubinemii i zwiększonej aktywności aminotransferaz wynosiła odpowiednio 73 dni i 29 dni.

Mielosupresja/cytopenie

W głównym badaniu (N = 164) przypadki małopłytkowości i neutropenii zgłoszono u odpowiednio 83 (51%) i 81 (49%) pacjentów. Małopłytkowość i neutropenię 3 stopnia zgłoszono u odpowiednio 23 (14%) i 33 (20%) pacjentów. Małopłytkowość i neutropenię 4 stopnia zgłoszono u odpowiednio 46 (28%) i 45 (27%) pacjentów. Gorączkę neutropeniczną potencjalnie zagrażającą życiu zgłoszono u 43 (26%) pacjentów.

Zakażenia

W głównym badaniu (N = 164) zakażenia, w tym ciężkie, z których niektóre mogą stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu zgłoszono u 79 (48%) pacjentów. Częstość poszczególnych rodzajów zakażeń była następująca: posocznica i bakteriemia (16%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (12%), zakażenia górnych dróg oddechowych (12%), zakażenia grzybicze (9%), zakażenia wirusowe

(8%), zakażenia przewodu pokarmowego (4%), zakażenia skóry (4%) i zakażenia bakteryjne (1%). Śmiertelne zakażenia, w tym zapalenie płuc, posocznicę neutropeniczną, posocznicę, wstrząs septyczny i posocznicę wywołaną przez pałeczkę ropy błękitnej zgłoszono u 8 (5%) pacjentów.

Krwawienie/krwotok

W głównym badaniu klinicznym (N = 164) krwawienia/krwotoki, głównie o nasileniu łagodnym, zgłoszono u 54 (33%) pacjentów. Częstość poszczególnych rodzajów krwawienia/krwotoków była następująca: krwawienie z nosa (15%), krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego (5%), krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego (4%) oraz krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (1%). Krwawienia / krwotoki 3/4 stopnia zgłoszono u 8/164 (5%) pacjentów. Zgłoszono jedno krwawienie / krwotok 5 stopnia (krwotok wewnątrzbrzuszy).

Reakcje spowodowane infuzją

W głównym badaniu (N = 164) reakcje związane z podaniem infuzji zgłoszono u 17 (10%) pacjentów. Wszystkie przypadki były o nasileniu stopnia ≤ 2 . Reakcje związane z infuzją zdarzały się głównie w cyklu 1 i ustępowały samoistnie wkrótce po zakończeniu wlewu inotuzumabu ozogamycyny lub pod wpływem leczenia farmakologicznego.

Zespół rozpadu quza (TLS)

W głównym badaniu (N = 164) przypadki TLS o przebiegu potencjalnie zagrażającym życiu lub śmiertelnym zgłoszono u 4/164 (2%) pacjentów. TLS o nasileniu 3/4 stopnia zgłoszono u 3 (2%) pacjentów. TLS występował wkrótce po zakończeniu wlewu inotuzumabu ozogamycyny i ustępował pod wpływem leczenia farmakologicznego.

Wydłużenie odstępu QT

W głównym badaniu (N = 164) wydłużenie odstępu QT skorygowane dla częstości akcji serca według wzoru Fridericia (QTcF) ≥ 60 ms w porównaniu do wartości wyjściowej odnotowano u 4/162 (3%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wartości QTcF > 500 ms. Wydłużenie odstępu QT o nasileniu 2 stopnia zgłoszono u 2/164 (1%) pacjentów. Nie zgłoszono wydłużenia odstępu QT o nasileniu ≥ 3 ani częstoskurczu *torsades de pointes*.

Zwiększona aktywność amylazy i lipazy

W głównym badaniu (N = 164) zwiększoną aktywność amylazy i lipazy zgłoszono u odpowiednio 8 (5%) i 15 (9%) pacjentów. Zwiększona aktywność amylazy i lipazy stopnia ≥ 3 zgłoszono u odpowiednio 3 (2%) oraz 7 (4%) pacjentów.

Immunogenność

W badaniach klinicznych produktu BESPONSA z udziałem pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciw inotuzumabowi ozogamycyny odnotowano u 7/236 (3%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano dodatniego wyniku na obecność przeciwciał neutralizujących przeciw inotuzumabowi ozogamycyny. U pacjentów, u których dodatni wynik potwierdził obecność przeciwciał przeciwko inotuzumabowi ozogamycyny, nie zaobserwowano żadnego wpływu na klirens produktu BESPONSA na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej. Liczba pacjentów była zbyt mała, aby można było ocenić wpływ przeciwciał przeciw inotuzumabowi ozogamycyny na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

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

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Besponsa.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (występujących u > 1/5 pacjentów) związanym ze stosowaniem preparatu Besponsa jest trombocytopenia, neutropenia i leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zmęczenie, epizody krwawień, gorączka, nudności, ból głowy, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, wzrost aktywności transaminaz i gamma-glutamylotranspeptydazy, hiperbilirubinemia (EMA 2018).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 238 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii preparatem Besponsa (dane do października 2018 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia krwi i układu limfatycznego (n = 90, 37,8%), zakażenia i zarażenia (n = 63, 26,5%), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (n = 62, 26,1%), oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 58, 24,4%) (EMA 2018, *EudraVigilance 2018*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 362 chorych leczonych inotuzumabem ozogamycyny. Najwięcej zgłoszeń

dotyczyło: zaburzeń krwi i układu limfatycznego (n = 109, 30,1% zgłoszonych chorych), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 90, 24,9% zgłoszonych chorych), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 88, 24,3% zgłoszonych chorych), zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (n = 83, 22,9% zgłoszonych chorych), oraz konieczności wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (n = 72, 19,9%) (*WHO-UMC 2018*).

Na stronach FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania inotuzumabu ozogamycyny (*FDA 2018*). FDA dopuściło do obrotu lek Besponsa 17.08.2017 r., decyzja została wydana na podstawie wyników badania *INO-VATE*. W związku z decyzją przedstawiono krótką charakterystykę leku, wraz z informacją o najczęściej raportowanych zdarzeniach niepożądanych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące u więcej niż 20% pacjentów to trombocytopenia, neutropenia, zakażenia, niedokrwistość, leukopenia, zmęczenie, krwawienia, gorączka, nudności, ból głowy, gorączka neutropeniczna, zwiększona aktywność aminotransferaz, bóle brzucha, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy i hiperbilirubinemia. Najczęstsze zdarzenia niepożądane ($\geq 2\%$) zgłaszane jako przyczyna trwałego przerwania leczenia to: zakażenia, trombocytopenia, hiperbilirubinemia, zwiększona aktywność aminotransferaz i krwawienia (*FDA 2018a*).

Data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2018 roku.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających inotuzumab ozogamycyny podawany w postaci wlewu dożylnego w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, 25 października 2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Condition or disease: „ALL OR acute lymphoblastic leukemia OR acute lymphocytic leukemia” | Intervention/treatment: „inotuzumab ozogamicin OR Bespona”), dodatkowo włączono filtry dla statusu badania: Recruiting, Not yet recruiting, Available, Active not recruiting, Completed, Enrolling by invitation, No longer available, Temporarily not available, Approved for marketing; oraz na wiek: Adult (18-64), Older Adult (65+), uzyskano 30 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 2 wyniki w bazie *clinicaltrialsregister.eu*. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników w populacji chorych dorosłych (w tym osób starszych); wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, z możliwością wznowienia rekrutacji (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie włączono 5 badań w toku spełniających przedstawione powyżej kryteria.

Tabela 82. Badania w toku oceniające inotuzumab ozogamycyny.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03610438	A Phase IIA Study of Feasibility and Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin (IO) in Adult Patients With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease Before Any Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Metodyka: wieloośrodkowe, kohortowe badanie kliniczne (interwencyjne), bez randomizacji, z równoczesną grupą kontrolną, bez zaślepienia, fazy 2A. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamycyny u dorosłych chorych na ALL z obecną chorobą resztkową (MRD) przed HSCT; chorzy podzieleni na dwie kohorty: Ph+ i Ph-.	Rozpoczęcie: 1.12.2018. Zakończenie: listopad 2022. Liczba uczestników: 76. Sponsor: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. Nie rozpoczęto rekrutacji uczestników.
NCT03094611	Phase II Study of Low Dose Inotuzumab Ozogamicin in Patients With Relapsed and Refractory CD22 Positive Acute Lymphocytic Leukemia	Metodyka: jednoramienne badanie kliniczne (interwencyjne), bez zaślepienia, fazy 2. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamycyny u chorych na ALL CD22+, z nawrotem lub oporną na wcześniejszą terapię.	Rozpoczęcie: 30.11.2017. Zakończenie: listopad 2023. Liczba uczestników: 48. Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center. Trwa rekrutacja uczestników.

Bespona®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT03127605	Inotuzumab Ozogamicin - PF-05208773; Expanded Access	Metodyka: badanie typu <i>expanded access</i> umożliwiające dostęp do badanego leku pacjentom z poważnymi schorzeniami nie uczestniczącym w badaniu klinicznym. Cel: rozszerzona ocena inotuzumabu ozogamicyny w ramach rozszerzonego dostępu.	Pierwsza data dostępu w bazie: 25.04.2017 Ostatnia dostępna data zmian rekordu w bazie: 17.09.2018 Liczba uczestników: bd. Sponsor: Pfizer Lek aktualnie dostępny w ramach rozszerzonego dostępu.
NCT03441061	Phase II Study of Inotuzumab Ozogamicin in Patients With B-cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease	Metodyka: jednoramiennie badanie kliniczne (interwencyjne), bez zaślepienia, fazy 2. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamicyny u dorosłych chorych na ALL z obecną chorobą resztkową (MRD).	Rozpoczęcie: 15.02.2018. Zakończenie: luty 2023 (dla głównego punktu końcowego luty 2022). Liczba uczestników: 40. Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center. Trwa rekrutacja uczestników.
NCT03677596	A Phase 4, Open-label, Randomized Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Dose Levels In Adult Patients With Relapsed Or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Eligible For Hematopoietic Stem Cell Transplantation And Who Have Risk Factor(s) For Veno-occlusive Disease	Metodyka: badanie z randomizacją, bez zaślepienia, z równoczesną grupą kontrolną w układzie równoległym, 4 fazy. Cel: porównanie dwóch dawek (zalecanej oraz mniejszej) inotuzumabu ozogamicyny u dorosłych chorych na ALL, z nawrotem lub oporną na wcześniejszą terapię, spełniających kryteria do HSCT, z dużym ryzykiem wystąpienia VOD.	Rozpoczęcie: Zakończenie: Liczba uczestników: Sponsor: Nie rozpoczęto rekrutacji uczestników.

11 Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono trzy przeglądy systematyczne: *Al-Salama 2018*, *Horvat 2018* i *Jabbour 2018b*. Pierwszy z nich był celowany na opis skuteczności i bezpieczeństwa InO w populacji dorosłych chorych na R/R ALL. W dwóch pozostałych przeglądach opisano szerzej różne terapie ukierunkowane molekularnie stosowane u pacjentów z ALL, w tym inotuzumab ozogamycyny. Opisane opracowania wskazują, że InO w porównaniu do SOC charakteryzuje się istotnie większą częstością uzyskiwania przez chorych remisji całkowitej oraz remisji całkowitej bez MRD, co przekłada się na możliwość przeprowadzenia HSCT u większego odsetka chorych. Dane dla najnowszej odcięcia danych z próby *INO-VATE* dowodzą, że InO wydłuża także przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby. Podkreślono też, że inotuzumab ozogamycyny posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Odnalezione opracowania potwierdziły poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie.

Ostatecznie, w analizie uwzględniono 11 publikacji:

- 5 publikacji opisujących próbę RCT *INO-VATE*, w której porównano inotuzumab ozogamycyny ze standardowym leczeniem stosowanym w ALL: *Kantarjian 2016* (główna publikacja), *Kantarjian 2017* i *McDonald 2018* (szczegółowa ocena hepatologicznych zdarzeń niepożądanych), *Kantarjian 2018* (ocena punktów końcowych zgłaszanych przez pacjentów, w tym jakości życia), oraz *Jabbour 2018* (wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek);
- 4 publikacje przedstawiające wyniki badań bez randomizacji: badania *Kantarjian 2013* opisanego w publikacjach *Kantarjian 2012*, *Kantarjian 2013* oraz *Jabbour 2015*, oraz badania *DeAngelis 2017*;
- 2 publikacje opisujące badanie RCT *TOWER*, przedstawiające ocenę skuteczności blinatumomabu, komparatora dla ocenianego inotuzumabu ozogamycyny, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – standardową chemioterapię: *Kantarjian 2017a* (główna publikacja) oraz *Topp 2018* (ocena jakości życia).

Ponadto, zidentyfikowano 10 doniesień konferencyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki dla odnalezionych badań: *Advani 2016*, *Advani 2018*, *Cassaday 2018*, *Jabbour 2018a*, *Stock 2018*, *Advani 2017*, *Jabbour 2017*, *Kantarjian 2017b*, *Su 2017* oraz *Kantarjian 2017c*. Dodatkowo, nie-

które wyniki (głównie analizy bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji) zaczerpnięto z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Zleceniodawcę (*CSR INO-VATE 2018*).

Inotuzumab ozogamycyny versus standardowa chemioterapia – badanie RCT *INO-VATE*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie RCT porównujące inotuzumab ozogamycyny (InO) ze standardową chemioterapią (SOC) – badanie *INO-VATE*. Była to wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy bez zaślepienia, prowadzona w populacji chorych z nawrotową lub oporną ALL, planowanych do pierwszej lub drugiej linii terapii ratunkowej; w badaniu dopuszczono udział chorych z chromosomem Philadelphia (15%) pod warunkiem niepowodzenia ≥ 1 inhibitora kinazy tyrozynowej co najmniej 2 generacji. Populacja ITT, w której oceniano większość punktów końcowych obejmowała 326 chorych (164 vs 162, InO vs SOC), natomiast główną analizę odpowiedzi na leczenie (remisji całkowitych) wykonano w populacji pierwszych 218 chorych biorących udział w badaniu (109 vs 109) (RAP). Ocenę bezpieczeństwa wykonano dla 259 chorych (139 vs 120 – chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku).

Skuteczność kliniczna

Remisja całkowita. Zarówno w populacji RAP, jak również w populacji ITT, chorzy otrzymujący InO znacznie częściej uzyskiwali remisję choroby, zarówno całkowitą (CR) z pełną odnową czynności układu krwiotwórczego, jak i remisję całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej szpiku (CRi), **InO vs SOC:**

- Populacja RAP (109 vs 109):
 - **CR lub CRi:** 80,7% vs 29,4%, różnica odsetków: 51,4 (95% CI: 38,4; 64,3) p.p., $p < 0,001$; **RB = 2,75 (95% CI: 2,03; 3,73), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 3);**
 - **CR:** 35,8% vs 17,4%, różnica odsetków: 18,3 (95% CI: 5,2; 31,5) p.p., $p = 0,002$; **RB = 2,05 (95% CI: 1,27; 3,32), $p = 0,0033$, NNT = 6 (95% CI: 4; 15);**
 - **CRi:** 45,0% vs 11,9%, różnica odsetków: 33,0 (95% CI: 20,3; 45,8) p.p., $p < 0,001$; **RB = 3,77 (95% CI: 2,17; 6,54), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 5).**
- Populacja ITT (164 vs 162):
 - **CR lub CRi:** 73,2% vs 30,9%, **RB = 2,37 (95% CI: 1,85; 3,04), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 2; 4).**

Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD) była istotnie częstsza w grupie stosującej InO w porównaniu do SOC, wyniki przedstawiono w zależności od rodzaju remisji:

- **CR lub CRi** (N = 88 vs N = 32): 78,4% vs 28,1%, różnica odsetków: 50,3 (95% CI: 29,9; 70,6) p.p., $p < 0,001$; **RB = 2,79 (95% CI: 1,59; 4,90)**, $p < 0,0001$, **NNT = 2 (95% CI: 2; 4)**;
- **CR** (N = 39 vs N = 19): 89,7% vs 31,6%, różnica odsetków: 58,2 (95% CI: 31,9; 84,4) p.p., $p < 0,001$; **RB = 2,84 (95% CI: 1,45; 5,56)**, $p = 0,0023$, **NNT = 2 (95% CI: 2; 3)**;
- **CRi** (N = 49 vs N = 13): 69,4% vs 23,1%, różnica odsetków: 46,3 (95% CI: 16,2; 76,4) p.p., $p = 0,004$; **RB = 3,01 (95% CI: 1,10; 8,25)**, $p < 0,0326$, **NNT = 3 (95% CI: 2; 5)**.

Znamienne różnice potwierdzono w analizie podgrup (zarówno w RAP, jak i ITT, gdy dostępne wyniki) uwzględniając wiek, czas trwania pierwszej remisji, linię terapii ratunkowej, odsetek blastów w szpiku, ekspresję CD22, wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych oraz obecność chromosomu Philadelphia (w przypadku Ph+ wyniki istotne dla CR z MRD-, natomiast graniczne ogółem dla CR, przy czym w tej ocenie niewielka liczebność podgrupy: 14 vs 18).

Czas trwania remisji choroby (DOR). Wśród chorych którzy uzyskali CR lub CRi (N = 85 vs N = 31), mediana czasu trwania remisji choroby wyniosła 4,6 (95% CI: 3,9; 5,4) miesiąca w grupie InO oraz 3,1 (95% CI: 1,4; 4,9) miesiąca w grupie SOC; prawdopodobieństwo nawrotu choroby w danym czasie było znacznie niższe u chorych poddanych terapii InO: **HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,96)**, $p = 0,03$.

Przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu przeżycia całkowitego (odcięcie danych 8 marca 2016 roku) była wyższa wśród chorych otrzymujących InO w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią: 7,7 (95% CI: 6,0; 9,2) vs 6,7 (95% CI: 4,9; 8,3) miesięcy, jednak obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: $HR = 0,77$ (97,5% CI: 0,58; 1,03), $p = 0,04$. Dwuletnie przeżycie wyniosło 23% (95% CI: 16%; 30%) w grupie InO oraz 10% (95% CI: 5%; 16%) w grupie SOC. Stwierdzono także, że obserwowane dane odnośnie przeżycia nie zachowywały wymaganego założenia o proporcjonalności hazardów, więc wykonano dodatkową analizę *post-hoc*, w której wykorzystano metodę ograniczenia średniego czasu przeżycia (ang. *restricted mean survival time analysis*) do określonej wartości (37,7 miesięcy). W analizie tej średni czas przeżycia całkowitego był istotnie wyższy u chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapią: 13,9 (SE: 1,10) miesięcy vs 9,9 (SE: 0,85) miesięcy, $p = 0,005$. Dane z doniesienia *Kantarjian 2017c* (dla daty odcięcia danych 5 stycznia 2017 r.) pokazują, że mediana przeżycia całkowitego w grupie InO wyniosła 7,7 (95% CI: 6,0; 9,2)

miesiąca, a w grupie SOC 6,2 (95% CI: 4,7; 8,3) miesiąca. Prawdopodobieństwo zgonu okazało się istotnie, o 25% niższe podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny, **HR = 0,751 (97,5% CI: 0,568; 0,993), p = 0,0105**. Jednoroczne przeżycie wyniosło 33,6% (95% CI: 26,4%; 40,9%) w grupie InO oraz 32,0% (95% CI: 24,7%; 39,6%) w grupie SOC, natomiast 2-letnie przeżycie odpowiednio w tych grupach wyniosło 22,8% (95% CI: 16,7%; 29,6%) oraz 10,0% (95% CI: 5,7%; 15,5%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa u chorych leczonych InO, niż u chorych otrzymujących standardowe leczenie – 5,0 (95% CI: 3,7; 5,6) vs 1,8 (95% CI: 1,5; 2,2) miesiący (odcięcie danych 8 marca 2016 roku). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń traktowanych jako progresja choroby było ponad dwukrotnie mniejsze w przypadku zastosowania InO względem SOC: **HR = 0,45 (97,5% CI: 0,34; 0,61)** i wynik ten był znamieny statystycznie (**p < 0,001**). Dane z najnowszej daty odcięcia danych (5 stycznia 2017 r., doniesienie konferencyjne *Kantarjian 2017c*) potwierdziły to wnioskowanie – HR wyliczony przez badaczy na ich podstawie wyniósł 0,450 (97,5% CI: 0,366; 0,602), p < 0,0001. Znamienne różnice potwierdzono w analizie podgrup uwzględniając wiek, linię terapii ratunkowej oraz odsetek blastów w szpiku.

Odsetek chorych z HSCT. Przeszczep komórek macierzystych był możliwy u istotnie większego odsetka chorych otrzymujących InO, niż u chorych otrzymujących SOC: 41,3% vs 11,0%, **RB = 3,75 (95% CI: 2,10; 6,69), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 6)**. Większość pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu komórek macierzystych po terapii stanowili chorzy uzyskujących CR lub CRi (41/45 [91%] chorych w grupie InO oraz 10/12 [83%] w grupie SOC). Według danych z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 5 stycznia 2017 r., doniesienie konferencyjne *Kantarjian 2017c*), odsetek chorych otrzymujących HSCT wyniósł 48,2% w grupie InO oraz 21,6% w grupie SOC, **RB = 2,23 (95% CI: 1,60; 3,11), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 7)**.

Ocena jakości życia. Ogółem, jakość życia u chorych otrzymujących InO była liczbowo lepsza w większości ocenianych domen kwestionariusza QLQ-C30 (z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego oraz oceny zapań) w porównaniu do SOC. Istotnie statystycznie wyniki w ocenie funkcjonowania stwierdzono dla domeny oceniającej **funkcjonowanie fizyczne**: MD = 6,9 (95% CI: 1,4; 12,3), p < 0,05, domeny oceniającej **zdolność do wypełniania określonej roli społecznej**: MD = 11,4 (3,2; 19,5), p < 0,05 oraz domeny oceniającej **funkcjonowanie socjalne**: MD = 8,4 (95% CI: 0,7; 16,1), p < 0,05 – wszystkie te wyniki wskazywały na poprawę jakości życia po zastosowaniu InO. Z kolei, w ocenie objawów istotne wyniki, również wskazujące na korzyść InO, stwierdzono w ocenie występowania **utrąty apetytu**: MD = -8,7 (95% CI: -16,0; -1,4); p < 0,05. We wszystkich domenach, w których odnotowano znamienne

statystycznie różnice, stwierdzono również istotność kliniczną wyniku (różnica wynosząca 5 lub więcej). W żadnej z domen kwestionariusza nie odnotowano istotnie gorszego wyniku dla grupy InO.

Wynik oceny jakości życia według skali EQ-5D wskazywał na liczbowo wyższy efekt terapeutyczny InO, jednak różnice wobec grupy kontrolnej nie były znamienne statystycznie. W żadnej z domen kwestionariusza nie odnotowano istotnie gorszego wyniku dla grupy InO.

Bezpieczeństwo

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona wśród chorych otrzymujących InO oraz wśród chorych leczonych standardową terapią: 97,8% vs 99,2%; odsetki te były również zbliżone, gdy brano pod uwagę jedynie zdarzenia związane z leczeniem: 85,6% vs 90,8%. Nie wykazano istotności statystycznej różnic między analizowanymi grupami, odpowiednio RR = 0,99 (95% CI: 0,96; 1,02), p = 0,3738 oraz RR = 0,94 (95% CI: 0,86; 1,03), p = 0,1910. Podobnie nie stwierdzono różnic między grupami analizując AEs w 3 stopniu nasilenia lub wyższym: 90,6% vs 95,0%, RR = 0,95 (95% CI: 0,89; 1,02), p = 0,1723 dla AEs bez względu na związek z leczeniem, oraz 69,1% vs 77,5%, RR = 0,89 (95% CI: 0,77; 1,03), p = 0,1250 dla AEs związanych z leczeniem.

Nie stwierdzono różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ogółem między analizowanymi grupami. Jedynym SAEs występującym istotnie częściej w grupie InO była choroba zatorowa żył wątrobowych: RR = 12,95 (95% CI: 1,74; 96,59), p = 0,0125, NNH = 17 (95% CI: 7; 22). Również ryzyko zgonu było zbliżone w obu grupach.

Wśród poszczególnych AEs najczęściej obserwowano (InO vs SOC): trombocytopenię (44,6% vs 60,8%), neutropenię (48,2% vs 44,2%) oraz niedokrwistość (30,2% vs 53,3%); leukopenia (27,3% vs 39,2%) i limfopenia (17,3% vs 28,3%) występowały z nieco mniejszą częstością w obu grupach. Poza neutropenią, w przypadku której nie wykazano różnic w ryzyku jej wystąpienia między analizowanymi grupami (p = 0,5177), ryzyko pojawienia się wymienionych zdarzeń niepożądanych było istotnie mniejsze u chorych leczonych InO. Gorączka neutropeniczna również występowała istotnie rzadziej u chorych otrzymujących InO, w porównaniu do chorych leczonych standardowo: 26,6% vs 51,7%. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowanych najczęściej, istotne różnice między grupami odnotowano dla ryzyka wystąpienia nudności, gorączki oraz biegunki i w każdym przypadku ryzyko to było istotnie mniejsze wśród chorych otrzymujących InO.

W przypadku czterech zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie wyższe ryzyko ich wystąpienia u chorych poddanych leczeniu InO, w porównaniu do SOC: wzrostu aktywności AST oraz GGT, odpowiednio RR = 2,01 (95% CI: 1,07; 3,78), p = 0,0295, NNH = 10 (95% CI: 6; 64) oraz RR = 2,30 (95% CI: 1,11; 4,76), p = 0,0244, NNH = 11 (95% CI: 6; 53), rozwoju choroby zarostowej żył wątrobowych, RR = 12,95 (95% CI: 1,74; 96; 59), p = 0,0125, NNH = 11 (95% CI: 7; 22) oraz wzrostu aktywności lipazy: RR = 25,06 (95% CI: 1,51; 415,76), p = 0,0246, NNH = 10 (95% CI: 7; 21).

Rozpatrując zdarzenia niepożądane w 3 stopniu nasilenia lub większym, w większości przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Istotne różnice, wskazujące na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w przypadku zastosowania InO, odnotowano dla trombocytopenii (InO vs SOC, 36,7% vs 59,2%, p = 0,0004), niedokrwistości (18,7% vs 40,0%, p = 0,0003), gorączki neutropenicznej (23,7% vs 49,2%, p < 0,0001), leukopenii (25,2% vs 39,2%, p = 0,0171) oraz limfopenii (15,8% vs 28,3%, p = 0,0168). Choroba zarostowa żył wątrobowych (VOD) była jedynym zdarzeniem o nasileniu 3 lub więcej występującym istotnie częściej w grupie InO: RR = 11,22 (95% CI: 1,49; 84,54), p = 0,0189, NNH = 12 (95% CI: 8; 30). Wyniki w podgrupach, oraz w dalszym okresie obserwacji potwierdzały wyniki uzyskane w głównej analizie.

Inotuzumab ozogamycyny – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

Odnaleziono dwa prospektywne badania bez randomizacji oraz grupy kontrolnej: *Kantarjian 2013* (opisane w publikacjach *Kantarjian 2012*, *Kantarjian 2013* i *Jabbour 2015*) oraz *DeAngelo 2017*. Badanie *DeAngelo 2017* (N = 72) było wieloośrodkową próbą 1/2 fazy – w pierwszej części określano dawko-
wanie inotuzumabu ozogamycyny, natomiast w drugiej części (N = 35) oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność kliniczną wybranego schematu dawkowania w dłuższym okresie obserwacji (do 2 lat). W przypadku *Kantarjian 2013* opisano chorych leczonych zalecanym schematem InO (N = 40). Oba badania oceniały dorosłych chorych z nawrotową lub oporną ALL z komórek prekursorowych limfocytów B, z ≥ 5% limfoblastów w szpiku kostnym, oraz stopniem sprawności ECOG 0-3 (ECOG 0-1: 74-90%). Odsetek chorych Ph+ wyniósł 20% i 22% (odpowiednio *Kantarjian 2013* i *DeAngelo 2017*), natomiast pacjentów w 3 i dalszych liniach leczenia (uzupełniające dane dla *INO-VATE*) 37% i 39%.

Skuteczność kliniczna

Remisja choroby. W badaniu *Kantarjian 2013* remisja wystąpiła u 60% pacjentów, z czego CR z pełną odnową hematologiczną u 20% chorych, CR z niepełnym przywróceniem liczby płytek krwi u 33%, a CRi – 8%. W badaniu *DeAngelo 2017* CR lub CRi uzyskało 68% chorych, z czego w 2 fazie badania 24 (69%). Odsetek CR z pełną odnową hematologiczną wyniósł 32%, natomiast CRi – 36 % chorych. Mediana czasu do uzyskania CR lub CRi wyniosła ogółem 27 (zakres: 15-91) dni, a w trakcie 2 fazy badania – 25,5 (zakres: 15-91) dni.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Ten punkt rozpatrywano w badaniu *DeAngelo 2017*. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem wyniosła 4,6 miesięcy (95% CI: 3,8; 6,6), oraz 3,8 (95% CI: 2,2; 5,8) miesięcy w 2 fazie badania.

Pełna remisja z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD). Ogółem w badaniu *DeAngelo 2017* u większości chorych z remisją liczba blastów była poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (41/49 [84%]; oraz 18/24 [75%] w 2 fazie badania). Wśród chorych z CR odsetek ten wyniósł 83% (70% druga faza), natomiast wśród chorych z CRi był zbliżony – 85% (79% druga faza). Ogółem, mediana czasu do wystąpienia MRD(-) wyniosła 29 (zakres: 21-141) dni, a wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania – 25,5 (zakres: 21-80) dni.

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu *Kantarjian 2013* mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,5 miesiąca. W badaniu *DeAngelo 2017* mediana ta wyniosła 6,4 (95% CI: 4,5; 7,9) miesięcy w fazie drugiej, oraz ogółem 7,4 (95% CI: 5,7; 9,2) miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia rocznego wyniosło 30% (95% CI: 20; 40) ogółem, oraz 18% (95% CI: 10; 30) wśród chorych uwzględnionych w drugiej fazie badania.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ten punkt końcowy rozpatrywano w badaniu *DeAngelo 2017*. Mediana przeżycia bez progresji wyniosła ogółem 3,9 (95% CI: 2,9; 5,4) miesięcy, a wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania – 3,7 (95% CI: 2,6; 4,7) miesięcy. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez progresji ogółem wyniosło 20% (95% CI: 10; 30), natomiast w grupie uczestniczącej w 2 fazie badania – 8% (95% CI: 0; 20).

Odsetek chorych z HSCT po leczeniu. Ten punkt końcowy rozpatrywano w badaniu *DeAngelo 2017*. HSCT ogółem wykonano u 24 (33%) chorych, z czego 8/35 (23%) w drugiej fazie badania. Mediana

czasu do HSCT wyniosła ogółem 45,5 dni (zakres: 20-148) oraz 40 dni (zakres: 27-1148) wśród chorych uczestniczących w drugiej fazie badania.

Bezpieczeństwo

W próbie *Kantarjian 2013* do najczęstszych AEs należały: w 1. lub 2. stopniu nasilenia zwiększenie aktywności aminotransferaz (22,0%), niedociśnienie związane z leczeniem (14,6%) i nudności (12,2%), natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia gorączka związana z leczeniem (14,6%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (4,9%). Jak podali autorzy badania zdarzenia niepożądane związane z stężeniem bilirubiny lub aktywnością enzymów wątrobowych ustępowały w ciągu 1-2 tygodni.

W badaniu *DeAngelo 2017* podano bardziej szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie było częste – ogółem, stwierdzono je u 17% chorych uczestniczących w badaniu, w tym również u 17% chorych biorących udział w 2 fazie badania. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami, bez względu na stopień nasilenia, były: trombocytopenia (46% ogółem, 54% w drugiej fazie), nudności (35% oraz 34%), neutropenia (31% w obu przypadkach), gorączka neutropeniczna (31% oraz 37%) oraz wymioty (28% oraz 31%). Wśród zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3 lub wyższym również najczęściej obserwowanym była trombocytopenia (42% ogółem, 51% w drugiej fazie), a w dalszej kolejności neutropenia (29% w obu przypadkach), gorączka neutropeniczna (26% oraz 29%), niedokrwistość (24% oraz 31%) oraz spadek liczby białych krwinek (10% oraz 20%). Pozostałe zdarzenia o wysokim stopniu nasilenia występowały rzadko (w całej badanej populacji nie przekraczały 5%).

Rozpatrując AEs związane z leczeniem (TRAEs), najczęściej obserwowanymi była trombocytopenia (36% w populacji ogólnej i 34% w 2 fazie badania), a w dalszej kolejności neutropenia (28% oraz 26%), wzrost aktywności AST (26% oraz 23%) oraz nudności (21% oraz 23%) i wymioty (po 17%). Wśród TRAEs w stopniu nasilenia przynajmniej 3, najczęściej stwierdzano trombocytopenię (33% oraz 34%) i neutropenię (25% oraz 20%), natomiast w dalszej kolejności stwierdzano gorączkę neutropeniczną (13% i 20%) oraz niedokrwistość (po 11%).

Porównanie pośrednie inotuzumabu ozogamycyny z blinatumomabem

Z uwagi brak badań porównujących bezpośrednio inotuzumab ozogamycyny (InO) z blinatumomabem (Blin), konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Bucher'a poprzez wspólny

komparator. Odnaleziono dwie próby (*INO-VATE* i *TOWER*), w których InO lub Blin porównywano z grupą kontrolą w postaci standardowej chemioterapii (SOC).

Ogólnie metodyka badań obu prób włączonych do porównania była zbliżona – były to wieloośrodkowe badania prowadzone bez zaślepienia i uwzględniające ponad 300 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfatyczną (ALL), wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, u których w analizie morfologii szpiku występowało $\geq 5\%$ komórek blastycznych, a ocena ECOG wskazywała na dobry stan sprawności. Próby różniły się odsetkiem pacjentów bez chromosomu Philadelphia – zgodnie z rejestracją blinatumomabu i kryteriami włączenia w badaniu *TOWER* wszyscy pacjenci byli Ph-, natomiast w próbie *INO-VATE* stanowili oni tylko 85%. W dodatku w badaniu *INO-VATE* uwzględniono jedynie chorych, którzy byli zaplanowani do 1 lub 2 linii leczenia ratunkowego, a w badaniu *TOWER* uczestniczyli także pacjenci będący w 3 lub dalszych liniach (blisko 25%). Dwa razy więcej pacjentów w badaniu *TOWER* niż w próbie *INO-VATE* otrzymało wcześniejsze HSCT, odpowiednio 35% vs 17%.

W obliczeniach posłużono się metodą Bucher'a. Ponieważ populacje analizowanych badań różniły się między sobą zaplanowaną linią leczenia ratunkowego, obecnością chromosomu Philadelphia, jak i odsetkiem chorych, u których wykonano HSCT, przeprowadzono dodatkowe analizy w podgrupach, celem zwiększenia wiarygodności otrzymywanych wyników.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Ryzyko wystąpienia zgonu nie różniło się znamienne między analizowanymi interwencjami, HR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,51), NS. Podobnie było w podgrupach wyróżnionych z uwagi na linię leczenia ratunkowego (1 lub 2), odpowiednio HR = 1,15 (95% CI: 0,68; 1,95), NS i 1,59 (0,87; 2,93), NS.

Remisja całkowita. Nie stwierdzono istotnych różnic między InO a Blin:

- w częstości uzyskiwania remisji całkowitej: RB = 0,96 (95% CI: 0,50; 1,82), NS, a także remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją czynności układu krwiotwórczego (CR+CRi): RB = 1,54 (95% CI: 0,99; 2,41), NS (w obrębie populacji RAP w badaniu *INO-VATE*);
- w częstości uzyskiwania remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją czynności układu krwiotwórczego (w obrębie populacji ITT w badaniu *INO-VATE* dla daty odcięcia danych 8 marca 2016 r.): RB = 1,33 (95% CI: 0,88; 2,00), NS.

Dodatkowa analiza z uwzględnieniem podgrup z poszczególnymi wyjściowymi charakterystykami klinicznymi, którymi różniły się analizowane badania, wykazała, że InO w porównaniu do Blin charakteryzował się istotnie większym odsetkiem uzyskiwania remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego wśród chorych:

- w obrębie populacji ITT z badania *INO-VATE*:
 - z kariotypem Ph-: **RB = 1,57 (95% CI: 1,01; 2,45), NNT = 4 (95% CI: 3; 8), IS;**
 - w 1 linii leczenia ratunkowego: **RB = 1,73 (95% CI: 1,07; 2,80), NNT = 4 (95% CI: 2; 10), IS;**
- a w obrębie populacji RAP z badania *INO-VATE*:
 - w 1 linii leczenia ratunkowego: **RB = 2,05 (95% CI: 1,21; 3,46), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), IS;**
 - w 1 lub 2 linii leczenia ratunkowego: **RB = 1,63 (95% CI: 1,03; 2,57), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), IS;**
 - z $\geq 50\%$ komórek blastycznych w szpiku: **RB = 1,94 (95% CI: 1,06; 3,52), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), IS;**
 - oraz bez wcześniejszego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych: **RB = 1,90 (95% CI: 1,17; 3,07), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), IS.**

Remisja całkowita lub remisja całkowita z niepełną regeneracją czynności hematologicznych z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (CR/CRi bez MRD). Nie stwierdzono istotnych różnic w prawdopodobieństwie występowania u pacjentów CR/CRi bez MRD między inotuzumabem ozogamycyny a blinatumomabem, **RB = 1,79 (95% CI: 0,91; 3,50), NS.** Podobnie dane dała również analiza wrażliwości z uwzględnieniem podgrupy chorych Ph- z próby *INO-VATE*: **RB = 1,22 (95% CI: 0,70; 2,13), NS.**

Odsetek chorych z HSCT. Uzyskane wyniki wskazują na znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa otrzymania przeszczepienia komórek macierzystych po zakończeniu terapii InO w porównaniu do leczenia Blin, **RB = 2,22 (95% CI: 1,35; 3,65), NNT = 4 (95% CI: 3; 8), IS.**

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych różnic między inotuzumabem ozogamycyny i blinatumomabem pod względem częstości występowania AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do zgonu (dla obu dat odcięcia danych), jak i AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (w populacji oceny bezpieczeństwa

INO-VATE z głównej publikacji) oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia (dla najnowszej daty odcięcia danych).

W przypadku większości najczęstszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w obu uwzględnionych badaniach, w tym trombocytopenii, nudności czy bólu głowy, nie stwierdzono istotnych różnic w ich częstości występowania między InO a Blin. Odnotowano natomiast, że ryzyko wystąpienia gorączki było znamienne, o ponad połowę mniejsze podczas terapii inotuzumabem ozogamycyny niż podczas leczenia blinatumomabem, RR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,72), NNT = 4 (95% CI: 3; 7), IS. Z kolei częstość występowania neutropenii była istotnie większa podczas leczenia InO, RR = 1,66 (95% CI: 1,05; 2,63), NNH = 7 (95% CI: 4; 84), IS.

12 Dyskusja

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL/LBL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lipoma*) jest nowotworem wywodzącym się z komórek prekursorowych limfocytów i jest zaliczana do chorób rzadkich (*Orphanet 2017*). Jest chorobą rozwijającą się bardzo szybko, nieleczona prowadzi do zgonu w okresie dni lub tygodni.

Pomimo, że leczenie dorosłych pacjentów uległo w ostatnich latach znacznej poprawie, wskaźniki przeżycia całkowitego i wyleczeń nie są zadowalające. Obecne terapie stosowane w I linii leczenia doprowadzają do osiągnięcia całkowitej remisji u 60-90% pacjentów, jednak u wielu z nich dojdzie do nawrotu choroby. Po wystąpieniu nawrotu lub w przypadku oporności na leczenie, zastosowanie w kolejnych liniach terapii ratunkowej z użyciem standardowej chemioterapii wiąże się ze znacznie mniejszą skutecznością oraz malejącą szansą na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) wraz z kolejną linią (*Kantarjian 2016*). Należy podkreślić, że uzyskanie CR jest warunkiem koniecznym do wystąpienia możliwości przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jedynej potencjalnej opcji terapeutycznej mogącej prowadzić do pełnego wyleczenia.

Celem niniejszego raportu była ocena efektywności klinicznej inotuzumabu ozogamycyny (InO) u dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (R/R ALL, z ang. *relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia*) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, z ang. *tyrosine kinase inhibitor*) BCR/ABL II lub III generacji.

Inotuzumab ozogamycyny jest nowym lekiem zaliczanym do leczenia ukierunkowanego molekularnie. W 2013 roku COMP (z ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) uznał inotuzumabu ozogamycyny lekiem sierocym (*COMP 2013*). Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lek otrzymał w 2017 roku (*APD Besponsa 2018*). Lek ma charakter terapii celowanej, jest koniugatem przeciwciało-lek i składa się z przeciwciała skierowanego przeciwko antygenowi CD22, obecnemu na powierzchni limfocytów typu B, oraz z cytotoksycznej cząsteczki *N*-acetylo-gamma-kalicheamycyny (ozogamycyna). Jest to naturalnie występująca, niezwykle silnie cytotoksyczna substancja produkowana przez bakterie *Micromonospora echinospora*, której mechanizm działania polega na niszczeniu łańcuchów DNA. Sko-

niugowanie z przeciwciałem pozwala wybiórczo dostarczać ozogamycynę do docelowych komórek nowotworowych z ekspresją antygenu CD22.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo inotuzumabu ozogamycyny w porównaniu do standardowej chemioterapii – próbę *INO-VATE*. Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły, że obecnie dostępne jest tylko jedno takie badanie, co może wynikać ze stosunkowo niedługiej obecności InO na rynku, jak i rzadkiego charakteru jednostki chorobowej. Próba była jednak stosunkowo dużym badaniem klinicznym, uwzględniającym ponad 300 chorych, zaprojektowanym z odpowiednią mocą statystyczną do oceny założonego efektu (wyższości InO nad standardową terapią w kontekście uzyskiwania remisji całkowitej oraz przeżycia całkowitego). Założony efekt we wpływie na remisję całkowitą potwierdzono zarówno w populacji pierwszych 218 pacjentów (populacja RAP), jak i w całej analizowanej populacji (ITT). Nie wykazano różnic między grupami w przeżyciu całkowitym, gdyż poziom istotności dla obliczonego HR nie uzyskał wymaganego progu ($p = 0,0208$); jednakże, jak zaznaczają autorzy badania, stwierdzono następnie, że obserwowane dane odbiegają od założenia modelu proporcjonalnych hazardów, więc wykonano dodatkową analizę eksploracyjną *post-hoc* z odpowiednią korektą, która wykazała istotnie różnice między grupami ($p = 0,005$), obliczenia te jednak mają charakter eksploracyjny.. Natomiast w dodatkowych ocenianych punktach końcowych obserwowano wyraźną (istotną statystycznie) przewagę InO nad standardowym leczeniem w zwiększaniu prawdopodobieństwa uzyskania remisji całkowitej z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, w wydłużaniu czasu trwania remisji oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto, leczenie InO wiązało się ze zwiększeniem odsetka chorych kwalifikowanych do HSCT, w dużej mierze dzięki istotnemu zwiększeniu odsetka remisji całkowitych lub całkowitych z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznej – przeszczep hematologicznych komórek macierzystych jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną z intencją wyleczenia. Wyniki oceny jakości życia wskazywały liczbowo na poprawę po zastosowaniu InO w porównaniu do SOC w większości ocenianych domen kwestionariusza QLQ-C30, natomiast ogólne indeksy skal QLQ-C30 oraz EQ-5D nie osiągnęły znamiennych różnic pomiędzy tymi grupami (choć takie różnice, na korzyść InO, obserwowano w niektórych podskalach QLQ-C30, jak funkcjonowanie fizyczne, zdolność do wypełniania określonej roli społecznej czy funkcjonowanie społeczne) – niemniej jednak, obserwowane wyniki pozwalają wnioskować, że leczenie InO co najmniej nie pogarsza jakości życia pacjentów w porównaniu do standardowej chemioterapii. W podgrupie chorych Ph- potwierdzono wyższą skuteczność InO w zakresie CR, CRi, uwzględniając także MRD, natomiast w podgrupie chorych z obecnym chromosomem Philadelphia, poza odsetkiem chorych z remisją całkowitą

tą z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, różnice pomiędzy grupami InO oraz SOC w remisji całkowitej choć o takim samym trendzie liczbowym i na progu istotności statystycznej, nie przekroczyły go. Należy mieć na uwadze, że podgrupa chorych Ph+ poddana ocenie w tej analizie podgrup była niewielka – 14 vs 18.

Wyniki oceny bezpieczeństwa również wskazywały na akceptowalny profil inotuzumabu ozogamycyny, nie odbiegający istotnie od profilu standardowej chemioterapii, poza zdarzeniami charakterystycznymi dla obu analizowanych schematów leczenia, które były oczekiwane – zdarzeń hematologicznych częściej występujących po stronie leczenia standardowego, oraz zdarzeń związanych z wątrobą (głównie występowanie choroby zarostowej żył wątrobowych VOD) po stronie InO.

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, które oceniały inotuzumab ozogamycyny u pacjentów z ostrą białaczką limfocytową. Nie były to jednak próby kliniczne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, a badania eksperymentalne. Ogółem, wyniki obu badań wskazywały podobne obserwacje, co te poczynione w ramach badania *INO-VATE*. Duży odsetek pacjentów otrzymujących InO uzyskiwał remisję całkowitą lub remisja całkowita z częściową odpowiedzią hematologiczną, przy podobnym czasie jej trwania, co ta obserwowana w próbie *INO-VATE* (ponad 4 miesiące). Większość chorych, którzy uzyskali remisję, uzyskała również status bez minimalnej choroby resztkowej. W badaniach oceniano również przeżycie całkowite oraz wolne od progresji choroby – mediany przeżycia wynosiły około 7-9 miesięcy, a prawdopodobieństwo rocznego przeżycia kształtowało się na poziomie 30%. Około 30% chorych otrzymało HSCT po prowadzonym leczeniu. Profil bezpieczeństwa był podobny do tego obserwowanego w badaniu *INO-VATE* – w dużej mierze obserwowano zdarzenia hematologiczne oraz związane z czynnością wątroby, które ustępowały stosunkowo szybko.

Nie udało się odnaleźć opublikowanej próby z randomizacją porównującej InO z przyjętym komparatorem dodatkowym – blinatumomabem. W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jednak badanie *TOWER*, porównujące blinatumomab ze standardową chemioterapią, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. W badaniu *TOWER* uczestniczyli wyłącznie chorzy bez chromosomu Philadelphia, dlatego najbardziej zgodne porównanie można było wykonać zestawiając podgrupę chorych Ph- z badania *INO-VATE* z populacją ITT badania *TOWER*. Przeprowadzono również szereg dodatkowych analiz, w których wykorzystano większą liczbowo populację ITT badania *INO-VATE*, a także populację RAP. Ponadto analizy wrażliwości wykonano z uwzględnieniem podgrup z daną linią leczenia ratunkowego, jak i wykonaniem lub nie wcześniejszego przeszczepienia komórek ma-

cierzystych, a także określonym odsetkiem komórek blastycznych w szpiku. W przypadku porównania populacji ogólnych obu badań, jedynie w odsetku chorych uzyskujących przeszczep komórek macierzystych stwierdzono znamienne statystycznie różnice, świadczące o większym prawdopodobieństwie uzyskania HSCT po terapii InO. Zestawiając z kolei pacjentów bez chromosomu Ph po stronie InO (w obrębie populacji ITT dla próby *INO-VATE*) z populacją ogólną badania *TOWER*, odnotowano znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji choroby lub całkowitej remisji z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznej szpiku kostnego po terapii InO w odniesieniu do leczenia Blin. Znamienne większy odsetek uzyskiwał również ten rodzaj remisji podczas terapii InO, kiedy w analizach uwzględniono podgrupy chorych w 1 linii leczenia ratunkowego oraz bez wcześniejszego HSCT. Dodatkowo, biorąc pod uwagę podgrupy wyróżnione w obrębie populacji RAP badania *INO-VATE*, różnice na korzyść InO odnotowano także u: pacjentów bez wykonanego wcześniej przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, chorych, którzy otrzymywali 1 lub 2 linię leczenia ratunkowego oraz pacjentów z $\geq 50\%$ komórek blastycznych w szpiku. Wnioski te były zbliżone do wyników innego opublikowanego w formie doniesienia konferencyjnego porównania pośredniego InO vs Blin, w którym dane zestawiano za pomocą trzech różnych metod, które miały na celu zniwelowanie różnic między populacjami prób *INO-VATE* i *TOWER* w szerokim zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów (*Stelljes 2017*). W każdej z tych metod stwierdzono, że w analizie w ramach populacji ITT z włączonych badań (*INO-VATE* i *TOWER*) terapia InO w odniesieniu do leczenia Blin wiąże się z istotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania CR lub CRi oraz wykonania HSCT po leczeniu. Obserwowano także trend wskazujący w grupie InO na wydłużenie EFS oraz dłuższe przeżycie całkowite. Co prawda w niniejszym raporcie wynik dotyczący częstości uzyskiwania remisji całkowitej lub remisji całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznych nie był znamienny, jednak znajdował się na granicy istotności (dolny przedział 95% CI wynosił 0,99) – ta różnica może wynikać z faktu, że w opisywanym porównaniu pośrednim dla próby *INO-VATE* wykorzystano dane z poziomu pacjentów oraz przeprowadzonych wieloczynnikowych dopasowań populacji, podczas, gdy w niniejszym raporcie możliwe było porównanie w obrębie jednej charakterystyki klinicznej (np. analiza w podgrupie chorych z kariotypem Ph-). Zaznaczyć przy tym należy, że istnieje w literaturze również opracowanie *Song 2018*, w którym zbalansowanie populacji obu analizowanych badań przeprowadzono przede wszystkim pod względem linii leczenia ratunkowego - wykluczono pacjentów z ≥ 3 linią takiej terapii, a następnie pozostałych dopasowano pod względem innych charakterystyk wyjściowych oraz wykorzystano dane z poziomu pacjentów – dzięki temu wykazano, że Blin wiąże się z istotnym zmniejszeniem prawdopodobieństwa zgonu u chorych w porównaniu do InO. Przykłady te wskazują, że w zależności

od zastosowanego sposobu dopasowania porównywalnych grup pod względem wyjściowych charakterystyk, jak i wykorzystanej metody porównania pośredniego, jego wyniki mogą być różne. Jak wykazało porównanie pośrednie przeprowadzone w niniejszym raporcie, profil bezpieczeństwa był zbliżony w przypadku obu leków, z niewielkimi odstępstwami po jednej i drugiej stronie zależnie od wariantu analizy.

13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające InO w analizowanej populacji chorych, w porównaniu do standardowej terapii – *INO-VATE*, badanie było jednak stosunkowo duże i prowadzono je w wystarczającym okresie obserwacji, by móc wykazać różnice między interwencjami z odpowiednią mocą statystyczną, przede wszystkim w zakresie osiągnięcia remisji całkowitych, stanowiących podstawowy cel leczenia ratunkowego, stanowiącego pomost do przeszczepienia komórek macierzystych. Należy także podkreślić, że ocena dotyczyła rzadkiej jednostki chorobowej, a InO należy do leków sierocych;
- W badaniu *INO-VATE* nie wykazano różnic między grupami w przeżyciu całkowitym, gdyż poziom istotności dla obliczonego HR nie uzyskał wymaganego progu ($p = 0,0208$); jednakże, jak zaznaczają autorzy badania, stwierdzono następnie, że obserwowane dane odbiegają od założenia modelu proporcjonalnych hazardów, więc wykonano dodatkową analizę eksploracyjną *post-hoc* z odpowiednią korektą, która wykazała istotnie różnice między grupami ($p = 0,005$), obliczenia te jednak mają charakter eksploracyjny i powinny być interpretowane z ostrożnością;
- W próbie *INO-VATE* uwzględniono jedynie chorych otrzymujących 1 lub 2 linię leczenia ratunkowe, co może ograniczać wnioski płynące z tego badania odnośnie szerszej populacji chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego – niemniej jednak, odnalezione badania bez randomizacji potwierdzające skuteczność kliniczną InO uwzględniały także chorych w 3 i dalszych liniach leczenia ratunkowego (około 40%), a ich wyniki mogą stanowić uzupełnienie wnioskowania wynikającego z badania *INO-VATE*;
- Nie odnaleziono badań oceniających terapię InO w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – jedyne dwie próby bez randomizacji, uwzględnione w analizie, były prospektywnymi badaniami eksperymentalnymi bez grupy kontrolnej – ponadto, w jednym z nich (*Kantarjian 2013*) wyniki przedstawiono w ograniczonym zakresie;
- W porównaniu do badania *INO-VATE*, próby bez randomizacji były stosunkowo mało liczne, co ogranicza ich wiarygodność; dodatkowo, nie wszystkie grupy wyróżnione w badaniach spełniały kryteriów odnośnie populacji lub interwencji i nie zostały opisane, co dodatkowo zmniejsza liczbę pacjentów z dostępnymi danymi;
- Z uwagi na brak danych z poziomu pacjentów zarówno dla badania *INO-VATE*, jak i *TOWER*, porównanie pośrednie było ograniczone brakiem możliwości dokładnego zbalansowania cho-

rych (jak przeprowadzono to w opracowaniach *Stelljes 2017* i *Song 2018* opisanych w dyskusji); zestawiono wyniki z poziomu badań i jedyną możliwą próbą oceny zbliżonych populacji było wykorzystanie danych z podgrup (np. zestawienie wyników z podgrupy chorych z karyotypem Ph- z badania *INO-VATE* w jednym z wariantów analizy z całą populacją *TOWER* czy zestawienie podgrupy chorych w 1 lub 2 linii leczenia ratunkowym z próby *TOWER* z całą populacją badania *INO-VATE*).

14 Wnioski końcowe

Inotuzumab ozogamycyny jest innowacyjnym lekiem ukierunkowanym molekularnie będącą koniugatem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD22 oraz silnie cytotoksycznej kalicheamycyny, która po internalizacji kompleksu do docelowych komórek z ekspresją CD22 wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. Ta terapia ukierunkowana molekularnie w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22 (bez względu na obecność chromosomu Philadelphia) wykazuje w porównaniu do standardowej chemioterapii znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa remisji całkowitej z pełną odnową hematologiczną, jak i z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej, wydłużając również przeżycie bez progresji choroby. Co istotne, inotuzumab ozogamycyny kilkukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo przeszczepienia komórek krwiotwórczych, będącego jedyną opcją terapeutyczną mogącą zapewnić pełne wyleczenie chorych. Lek nie pogarsza przy tym jakości życia chorych w porównaniu ze standardową terapią, a obserwowany profil bezpieczeństwa jest akceptowalny i w większości przypadków zgodny z profilem bezpieczeństwa standardowego postępowania.

15 Załączniki

15.1 Ocena komparatora (blinatumomab) – badanie TOWER

15.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją w stosunku 2:1 bez zaślepienia porównujące blinatumomab ze standardową chemioterapią ze wyboru lekarza (SOC) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (*relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia, ALL*), wywodzącą się z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-): TOWER (publikacje *Kantarjian 2017a* [główna] oraz *Topp 2018* [ocena jakości życia]).

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki opisywanego badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności blinatumomabu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
TOWER	superiority	IIA/3 (R2; B0; W1)	różny dla poszczególnych punktów końcowych*	tak*	271 vs 134 (ITT) 267 vs 109 (mITT)	ITT (skuteczność) mITT (bezpieczeństwo [^] i analiza wrażliwości skuteczności)	wieloośrodkowe (101 ośrodków w 21 krajach, w tym 1 w Polsce)	Amgen

* z uwagi na charakter badania (próba w populacji chorych z nowotworami) oraz prowadzoną w ramach próby oceną przeżycia całkowitego, okres obserwacji nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń; założono, że przy uwzględnieniu 400 chorych i wystąpieniu 330 zgonów, będzie można z 85% mocą statystyczną wykazać hazard względny zgonu w grupie interwencji wobec kontroli na poziomie 0,7 i poziomem istotności $p = 0,05$ (przy założeniu mediany całkowitego przeżycia na poziomie 4,2 miesiący w grupie leczonej chemioterapią oraz utraty chorych z obserwacji na poziomie 10%);

[^] wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku (*as-treated population*).

Celem badania była ocena wyższości (*superiority*) blinatumomabu nad standardową terapią stosowaną w ALL. Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Kluczowymi dodatkowymi punktami końcowymi były: osiągnięcie remisji całkowitej (CR, z ang. *complete remission*) z pełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego (*with full hematologic recovery*) w okresie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia, remisji całkowitej z częściowym lub niepełnym (odpowiednio CRh, z ang. *complete remission with partial hematologic recovery* i CRI, z ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) przywróceniem czynności układu krwiotwórczego w okresie 12 tygodni od roz-

poczęcia leczenia oraz przeżycie bez zdarzeń, czyli bez nawrotu po wystąpieniu remisji z pełną, częściową lub niepełną odnową hematologiczną lub zgonu). Ponadto oceniono także czas trwania całkowitej remisji, remisję z minimalną chorobą resztkową (MRD, z ang. *minimal residual disease*), przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT, z ang. *hematopoietic stem-cell transplantation*) po zakończeniu terapii oraz profil bezpieczeństwa (AEs, z ang. *adverse events*). Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych zamieszczono w kolejnych rozdziałach, które prezentują wyniki.

W badaniu zaplanowano dwie analizy wstępne (*interim*), pierwszą po uzyskaniu 50% i drugą po uzyskaniu 75% z 330 zgonów planowanych dla analizy końcowej (*final*). Po każdej z nich możliwe było wcześniejsze zakończenie próby, jeśli wykazano odpowiednio dużą różnicę skuteczności ocenianego leku względem grupy kontrolnej (według kryteriów O'Brien-Fleminga wartość p dla oceny HR zgonu dla pierwszej analizy wstępnej musiała być $< 0,0031$, dla drugiej analizy wstępnej $< 0,0183$, a dla analizy końcowej $< 0,044$).

Rekrutacja chorych do badania trwała od stycznia 2014 r. do września 2015 r. Z powodu odnotowanej istotnej korzyści ze stosowania blinatumomabu po wystąpieniu 75% zaplanowanej liczby zgonów, decyzją komisji monitorującej badanie zakończono. Za datę odcięcia danych przyjęto 4 stycznia 2016 r.

Próba *TOWER* była badaniem dobrej jakości, uzyskując 3/5 punktów w skali Jadad – ocenę obniżono z uwagi na brak zaślepienia, które jednak trudno byłoby utrzymać z uwagi na różnorodne stosowane interwencje.

Tabela 84. Ocena jakości RCT według skali Jadad; badanie *TOWER*.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>TOWER</i>	tak	randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją względem wieku (< 35 lat vs ≥ 35 lat), wcześniejszej terapii ratunkowej (tak vs nie) oraz wcześniejszego alloHSCT (tak vs nie), wykonana przy użyciu interaktywnego systemu głosowego	brak	nie dotyczy	tak

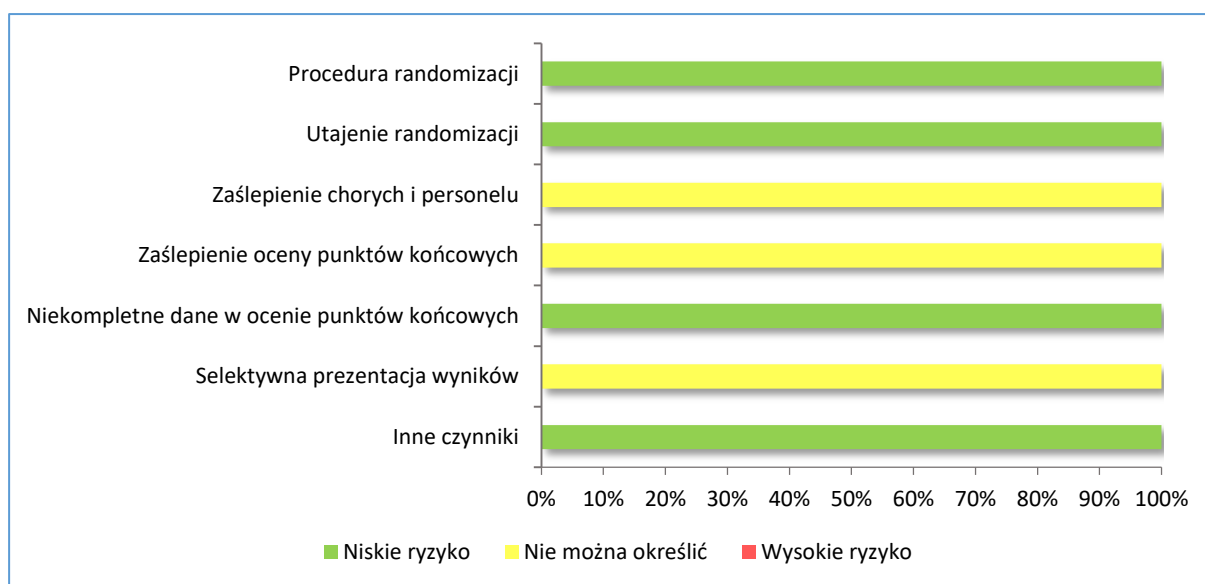
Ocenę jakości analizowanego badania przeprowadzono również przy użyciu metody zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017), a mianowicie oceny ryzyka błędu systematycznego (*risk of bias*). Szczegółowe wyniki tej analizy zawiera poniższa tabela.

Tabela 85. Ocena RoB w badaniu RCT włączonym do analizy przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration; badanie TOWER.

Element oceny	Uzasadnienie oceny
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	randomizacja 2:1 ze stratyfikacją względem wieku (< 35 lat vs ≥ 35 lat), wcześniejszej terapii ratunkowej (tak vs nie) oraz wcześniejszego alloHSCT (tak vs nie), wykonana przy użyciu interaktywnego systemu głosowego
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	randomizacja 2:1 ze stratyfikacją względem wieku (< 35 lat vs ≥ 35 lat), wcześniejszej terapii ratunkowej (tak vs nie) oraz wcześniejszego alloHSCT (tak vs nie), wykonana przy użyciu interaktywnego systemu głosowego
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Badanie bez zaślepienia (<i>open label study</i>). Personel medyczny ani pacjenci nie zostali poddani procedurze zaślepienia i nie można bezwzględnie wykluczyć przypadków odmiennego traktowania chorych leczonych eksperymentalnie vs standardowo lub odmiennych oczekiwań pacjentów w obu grupach, wpływających na ich samopoczucie. Niemniej główny punkt końcowy badania (OS) jest wysoce obiektywny, wobec czego ryzyko wpływu braku zaślepienia na główny wniosek z badania nie wydaje się wysoki.
OS	Badanie bez zaślepienia (<i>open label study</i>). Z uwagi na obiektywny charakter oceny ryzyka zgonu, brak zaślepienia nie będzie istotnie wpływał na ocenę tego punktu końcowego. Dodatkowo dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były monitorowane przez niezależną komisję, która decydowała o przerwaniu badania.
CR, CRi	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa były monitorowane przez niezależną komisję, która decydowała o przerwaniu badania.
jakość życia	Z powodu braku zaślepienia, ocena jakości życia mogła być zaburzona, z uwagi na subiektywny charakter (kwestionariusze samodzielnie wypełniane przez pacjentów).
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń. Nasilenie AEs stopniowano wg standardowych kryteriów oceny toksyczności terapii onkologicznych (CTCAE v. 4.0), co ogranicza wpływ subiektywności na wynik oceny AEs rozpatrywanych pod względem nasilenia, w tym poważnych.
bezpieczeństwo	Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE. Dane dotyczące bezpieczeństwa były monitorowane przez niezależną komisję, ale z uwagi na fakt, że ocena bezpieczeństwa częściowo polegała na subiektywnych odczuciach pacjenta, wpływ braku zaślepienia określono jako niejednoznaczny.
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Najczęściej chorzy przerywali leczenie z powodu zakończenia terapii indukcyjnej, wynikającego z wystąpienia progresji bez uzyskania CR, CRh lub CRi lub chęci poddania się alloHSCT – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości tych zdarzeń. Przedwczesne zakończenie udziału w próbie dotyczyło odpowiednio 65,7% chorych z grupy Blin i 75,4% pacjentów z grupy SOC (istotnie mniej w pierwszej grupie), ale najczęstszą przyczyną był zgon, a więc zdarzenie, którego ocena stanowiła główny punkt końcowy badania. Z obserwacji utracono (<i>lost to follow-up</i>) tylko 1 chorego w grupie Blin.

Element oceny	Uzasadnienie oceny
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Spośród zaplanowanych w protokole głównych punktów końcowych (<i>primary endpoints</i>) oraz kluczowych dodatkowych punktów końcowych (<i>key secondary efficacy endpoints</i>), wszystkie zostały poddane analizie. Ponieważ w protokole znalazły się punkty końcowe, dla których w odnalezionych publikacjach nie przedstawiono wyników, błąd wynikający z selektywnej prezentacji wyników oceniono jako niejednoznaczny.
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie zidentyfikowano innych potencjalnych czynników zakłócających.

Wykres 18. Podsumowanie oceny według narzędzia Cochrane Risk of Bias; badanie *TOWER*.



Procedurę randomizacji oraz jej utajenie oceniono jako poprawne – zastosowano stratyfikację, a randomizację wykonano przy użyciu interaktywnego systemu głosowego. Ponieważ główny punkt końcowy próby – częstość zgonów – jest obiektywny, ryzyko wpływu braku zaślepienia na główny wniosek z badania, czyli analizę przeżycia całkowitego, nie oceniono jako wysoki. Ryzyko braku zaślepienia oceny wyników, z racji występowania niezależnej komisji monitorującej dane, oceniono w większości punktów końcowych jako niskie lub niejednoznaczne, jedynie w przypadku analizy jakości życia z uwagi na jej subiektywny charakter, ryzyko wpływu braku zaślepienia uznano za wysoki. Z powodu zróżnicowania punktów końcowych ogólny wpływ braku zaślepienia na ocenę wyników uznano za niejednoznaczny. Z obserwacji utracono jedynie 1 chorego w grupie Blin, a najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia był zgon, a więc zdarzenie stanowiące główny punkt końcowy analizy skuteczności. Ponieważ w publikacjach prezentujących wyniki badania przedstawiono wyniki dla głównych i kluczowych punktów końcowych, ale nie wszystkich zaplanowanych w jego protokole, selektywną

prezentację wyników oceniono jako niejednoznaczną. Nie zidentyfikowano innych czynników stanowiących potencjalne źródło błędów systematycznego.

Randomizacji w próbie poddano ogółem 405 chorych (271 przydzielono do leczenia blinatumomabem, a 134 do chemioterapii). 376 z nich przyjęło ≥ 1 dawkę zdefiniowanej w protokole interwencji (odpowiednio 267 [98,5%] w grupie blinatumomabu i 109 [81,3%] w grupie standardowego leczenia). Ogółem badanie *TOWER* ukończyło 34,3% chorych z grupy blinatumomabu i 24,6% z grupy chemioterapii (w momencie jego przedwczesnego zakończenia w przyjętej dacie odcięcia danych). Odsetek chorych przedwcześnie kończących badania był istotnie mniejszy w grupie Blin w porównaniu do grupy kontrolnej (obliczenia autorów raportu). Najczęstszym powodem przedwczesnego zakończenia badania był zgon (odpowiednio 59,0% vs 63,4%) oraz wycofanie zgody przez pacjenta (odpowiednio 5,2% i 11,2% [istotnie mniej podczas terapii Blin – obliczenia autorów raportu]). Z obserwacji utracono (*lost to follow-up*) tylko jednego chorego w grupie blinatumomabu. Przepływ chorych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Przepływ chorych; badanie *TOWER*.

Etap badania	Blinatumomab	Chemioterapia
Skryning	468	
Randomizacja (populacja ITT)	405 (86,5%)	
	271	134
Ocena bezpieczeństwa i analizy wrażliwości (populacja <i>as-treated</i>, chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)	267 (98,5%)	109 (81,3%)
Chorzy kontynuujący terapię w dacie odcięcia danych	22 (8,1%)	0 (0,0%)
Przerwanie leczenia	245 (90,4%)	109 (81,3%)
▪ Wcześniejsze zakończenie terapii indukcyjnej [^]	60 (22,1%)	24 (17,9%)
▪ Chęć uzyskania alloHSCT	59 (21,8%)	31 (23,1%)
▪ AEs	33 (12,2%) ^{^^}	5 (3,7%)
▪ Nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu CR/CRi/CRh	33 (12,2%) ^{^^}	3 (2,2%)
▪ Zgon	20 (7,4%)	17 (12,7%)
▪ Chęć uzyskania innej terapii	18 (6,6%) ^{^^}	23 (17,2%)
▪ Ukończenie terapii indukcyjnej bez CR/CRh/CRi	13 (4,8%)	2 (1,5%)
▪ Żądanie pacjenta	6 (2,2%)	4 (3,0%)
▪ Zakończenie okresu leczenia podtrzymującego	3 (1,1%)	0 (0,0%)
Kontynuowanie uczestnictwa w badaniu w dacie odcięcia danych	93 (34,3%)	33 (24,6%)
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu	178 (65,7%) ^{^^}	101 (75,4%)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Etap badania	Blinatumomab	Chemioterapia
▪ Wycofanie zgody na uczestnictwo w badaniu przez pacjenta	14 (5,2%) ^^	15 (11,2%)
▪ Decyzja sponsora	3 (1,1%)	1 (0,7%)
▪ Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
▪ Zgon	160 (59,0%)	85 (63,4%)

^ z powodu progresji choroby bez wcześniejszej CR/CRh/CRi;

^^ różnice istotne statystycznie między grupami (w publikacji nie wyjaśniono czemu odsetek chorych w grupie SOC kończących leczenie z powodu AEs jest niższy od tego podanego w analizie bezpieczeństwa, odpowiednio 3,7% vs 8,3%).

15.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

15.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *TOWER* włączono dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia (Ph-). Kryterium włączenia stanowił również odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym na poziomie > 5% oraz dobry stan sprawności, wyrażony punktacją ECOG ≤ 2. Pacjenci musieli się także charakteryzować prawidłową czynnością wątroby i nerek.

Głównym kryterium wykluczającym pacjentów z udziału w analizowanej próbie były inne aktywne nowotwory niż ALL w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem terapii, a także aktywna ALL w obrębie OUN. Chorych dyskwalifikowały także: istotne klinicznie zaburzenia czynności OUN, izolowana choroba pozaszpikowa czy choroba autoimmunologiczna. W ciągu 2 tygodni przed włączeniem zakazane było stosowanie chemioterapii, radioterapii czy dowolnego leczenia ogólnoustrojowego przeciwko GVHD, a w ciągu 4 tygodni immunoterapii. Pacjenci nie mogli także otrzymać alloHSCT w ciągu 12 tygodni przed randomizacją, a autoHSCT w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do pozostałych kryteriów wykluczenia należały między innymi: objawy uszkodzenia narządów wynikające z wcześniejszej terapii ALL, które utrzymywały się w > 1 stopniu nasilenia, zakażenie HIV, HBV czy HCV, a także istotny stan kliniczny, który mógłby zaburzyć udział chorego w badaniu.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87. Kryteria selekcji chorych; badanie *TOWER*.

Kryteria	Włączenia	Wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ALL z komórek prekursorowych limfocytów B ▪ > 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym ▪ Brak obecności chromosomu Philadelphia (Ph-) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna ALL w OUN (potwierdzona analizą płynu mózgowo-rdzeniowego) lub jądrach (brak oznak klinicznych) ▪ Diagnoza chłoniaka Burkitta

Kryteria	Włączenia	Wykluczenia
Dotychczasowe leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ oporność na pierwotną (<i>primary</i>) terapię indukcyjną lub terapię ratunkową z użyciem skojarzonej zintensyfikowanej chemioterapii lub ▪ pierwszy nawrót po pierwszej remisji trwającej < 12 mies., lub ▪ drugi lub kolejny nawrót lub ▪ jakiegokolwiek nawrót po przeszczepieniu SCT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemioterapia <2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia określonego w protokole badania, z wyjątkiem chemioterapii dooponowej i leczenia deksametazonem ▪ Terapia anty-CD19 ▪ Dowolna terapia systemowa przeciwko GVHD w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem zdefiniowanego w protokole leczenia ▪ AlloHSCT wykonane w ciągu 12 tyg. przed randomizacją ▪ AutoHSCT wykonane w ciągu 6 tyg. przed randomizacją ▪ Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed randomizacją ▪ Immunoterapia stosowana w ciągu 4 tyg. przed randomizacją ▪ Obecne stosowanie leku przewidzianego w protokole badania
Czynność narządów wewnętrznych/choroby współtowarzyszące	—	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna postać innego niż ALL nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem ocenianej terapii z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> – nowotworów złośliwych poddanych terapii z intencją wyleczenia, nieaktywnych w ciągu 5 lat przed włączeniem oraz z niskim ryzykiem wznowy w ocenie badaczy – właściwie leczony nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry lub złośliwa plama soczewicowata bez objawów (<i>without evidence of disease</i>) – właściwie leczone przewodowy rak piersi lub szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej (<i>in situ</i>) bez objawów – właściwie leczona śródnapłonkowa neoplazja prostaty bez dowodów raka prostaty ▪ Istotne klinicznie zaburzenia czynności OUN (np. padaczka, choroba Parkinsona, udar, ciężkie uszkodzenia mózgu, demencja), z wyjątkiem białaczki z przerzutami do OUN kontrolowanej terapią dooponową ▪ Izolowana choroba pozaszpikowa (<i>extramedullary disease</i>) ▪ Choroba autoimmunologiczna (w przeszłości lub obecnie) z możliwym objęciem OUN ▪ Ostra GVHD stopnia ≥ 2 wg kryteriów Glucksberga lub aktywna, przewlekła postać GVHD wymagające leczenia ogólnoustrojowe ▪ Objawy uszkodzenia narządów (z wyjątkiem hematologicznych) wynikające z poprzedniej terapii ALL, które utrzymywały się w stopniu nasilenia >1 ▪ Rozpoznany HIV lub przewlekłe zakażenie HBV i HCV ▪ Wzrost aktywności AST, ALT i ALP $\geq 5 \times$ GGN ▪ Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy zespołu Gilberta lub Meulengracha)

Kryteria	Włączenia	Wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wzrost stężenia kreatyniny $\geq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny < 60 ml/min ▪ Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny produkt lub składnik podawany w czasie badania ▪ Jakikolwiek istotny klinicznie stan, choroba lub zaburzenie, które mogłoby zaburzyć udział chorego w próbie (w ocenie badacza)
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ ECOG ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cięża, karmienie piersią lub niestosowanie wysoce efektywnych metod antykoncepcji uniemożliwiających zajście w ciążę podczas otrzymywania leczenia oraz 24 godz. po jego ostatniej dawce ▪ Aktualny udział w innym badaniu oceniającym nowy lek lub urządzenie medyczne lub taki udział w ciągu < 30 dni przed włączeniem

15.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 405 pacjentów, w tym 271 przydzielono leczenie blinatumomabem, a 134 standardową chemioterapią. Charakterystyki wyjściowe podano na podstawie informacji zawartych w głównej publikacji *Kantarjian 2017a*. W celu jak najszerszego porównania z innymi wyjściowymi charakterystykami klinicznymi przedstawionymi w próbie *INO-VATE*, przedstawiono także część informacji z suplementu do głównej publikacji, które były wspólne w obu analizowanych próbach.

Średnia wieku w obu analizowanych grupach wyniosła 41 lat, a około 60% chorych stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była w dobrym stanie sprawności, scharakteryzowanym 0 lub 1 stopniem wg skali ECOG. Pacjenci w obu grupach przeważnie byli zaplanowani do otrzymania pierwszej lub drugiej linii terapii ratunkowej (odpowiednio 42,1% i 33,6% w grupie Blin i 48,5% i 32,1% w grupie SOC). Czas pierwszej remisji poniżej 12 miesięcy wystąpił u odpowiednio 28% i 27,6% pacjentów, a wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzono u 34,7% i 34,3% chorych. Grupy były zbliżone pod względem liczby białych komórek krwi oraz liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej. Najczęściej u pacjentów stwierdzano $\geq 50\%$ komórek blastycznych w szpiku (74,2% wśród chorych przypisanych do leczenia blinatumomabem i 77,6% w grupie kontrolnej). W przypadku oceny antygenu CD19 najczęściej u pacjentów stwierdzano ekspresję dodatnią, odpowiednio 81,2% i 85,1% chorych.

Tabela 88. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych; Blin vs SOC; badanie TOWER.

Charakterystyka	Blin, N=271	SOC, N=134
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	40,8 (17,1; 18-80)	41,1 (17,3; 18-78)
Odsetek mężczyzn, n (%)	162 (59,8%)	77 (57,5%)
Rasa, n (%)		
biała	228 (84,1%)	112 (83,6%)
azjatycka	19 (7,0%)	9 (6,7%)
czarna	5 (1,8%)	3 (2,2%)
inna	19 (7,0%)	10 (7,5%)
Stan sprawności według ECOG, n (%)		
0	96 (35,4%)	52 (38,8%)
1	134 (49,4%)	61 (45,5%)
2	41 (15,1%)	20 (14,9%)
bd.	0 (0,0%)	1 (0,7%)
Kluczowe kryteria włączenia, n (%)		
choroba oporna na pierwotną terapię indukcyjną lub terapię ratunkową	115 (42,4%)	54 (40,3%)
pierwszy nawrót po pierwszej remisji trwającej < 12 mies.	76 (28,0%)	37 (27,6%)
nieleczony drugi lub kolejny nawrót [^]	32 (11,8%)	16 (11,9%)
nawrót po ASCT [^]	46 (17,0%)	27 (20,1%)
nieokreślone	2 (0,7%)	0 (0,0%)
Stadium leczenia ratunkowego (salvage therapy), n (%)		
1	114 (42,1%)	65 (48,5%)
2	91 (33,6%)	43 (32,1%)
3	45 (16,6%)	16 (11,9%)
4	14 (5,2%)	5 (3,7%)
≥ 5	7 (2,6%)	5 (3,7%)
Wcześniejszy allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, n (%)		
tak	94 (34,7%)	46 (34,3%)
nie	176 (64,9%)	87 (64,9%)
nie określono	1 (0,4%)	1 (0,7%)
Liczba białych komórek krwi (na mm³)		
mediana (zakres) ×10 ³	3,03 (0,03-155,84)	3,52 (0,10-130,86)

Charakterystyka	Blin, N=271	SOC, N=134
średnia (SD) $\times 10^3$	6,67 (15,43)	7,17 (15,12)
Liczba komórek blastycznych w krwi obwodowej [10^9/litr]		
średnia (SD)	4,4 (15,5)	5,0 (15,7)
Komórki blastyczne w szpiku, n (%)		
>5% do <10%	9 (3,3%)	7 (5,2%)
10% do <50%	60 (22,1%)	23 (17,2%)
$\geq 50\%$	201 (74,2%)	104 (77,6%)
Chorzy z brakującymi danymi	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Ekspresja CD19, n (%)		
dodatni	220 (81,2%)	114 (85,1%)
częściowo dodatni	11 (4,1%)	8 (6,0%)
słabo dodatni	3 (1,1%)	0 (0,0%)
ujemny	4 (1,5%)	3 (2,2%)
nie oceniono	11 (4,1%)	5 (3,7%)
nieznanym	22 (8,1%)	4 (3,0%)

[^] pacjenci, którzy spełnili ten warunek nie spełniali jednocześnie wcześniej wymienionych kryteriów.

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

W badaniu *TOWER* zaplanowano, że chorzy w obu grupach interwencji (blinatumomab i SOC) otrzymają maksymalnie 2 cykle terapii indukcyjnej. Następnie pacjenci, u których stwierdzono remisję morfologiczną ($\leq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym) mogli otrzymać do 3 cykli terapii konsolidacyjnej i w przypadku utrzymania się wspomnianej remisji – do 12 miesięcy terapii podtrzymującej.

W grupie Blin ramach terapii indukcyjnej oraz konsolidacyjnej pacjenci otrzymywali lek w 6-tygodniowych cyklach – w pierwszych 4 tygodniach chorym podawano blinatumomab w ciągłym wlewie w dawce 9 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ podczas 1 tygodnia 1 cyklu, a następnie w dawce 28 $\mu\text{g}/\text{dzień}$; po tym czasie następował 2-tygodniowy okres bez terapii). Z kolei podczas terapii podtrzymującej lek podawano przez 4 tygodnie w cyklach 12-tygodniowych. Aby uniknąć zespołu uwalniania cytokin u pacjentów z dużą liczbą komórek nowotworowych (*high tumor load*) stosowano premedykację deksametazonem.

Pacjenci przydzieleni do grupy terapii standardowej otrzymywali natomiast chemioterapię, wybraną przez lekarza z 4 dostępnych opcji: 45% chorych otrzymywało FLAG \pm antracykliny, 17% chemioterapię opartą o HiDAC, 20% leczenie oparte o MTX, a 17% chemioterapię z udziałem klofarabiny.

Szczegółowe informacje o stosowanych w próbie interwencjach oraz leczeniu dodatkowym i zabronionym zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Blin vs SOC, badanie TOWER.

Interwencja	Kontrola
<p>Blinatumomab (Blin), podawany w postaci dożylnego wlewu w dawce 9 µg/dzień podczas 1 tygodnia 1 cyklu, a następnie w dawce 28 µg/dzień przez kolejne 3 tygodnie (łącznie 4 tygodnie), po czym następował 2-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, albo 8-tygodniowy bez leczenia w ramach terapii podtrzymującej[^]. Aby uniknąć zespołu uwalniania cytokin u pacjentów z dużą liczbą komórek nowotworowych (<i>high tumor load</i>) stosowano premedykację deksametazonem.</p>	<p>Standardowa terapia (SOC, z ang. <i>standard of care</i>) – leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów (nie mógł być zmieniony w trakcie badania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG ± antracykliny (np. idarubicyna 10 mg/m² w dniach 1 i 3; fludarabina 30 mg/m² w dniach 1-5; cytarabina 2 g/m² w dniach 1-5) <ul style="list-style-type: none"> – w przypadku chorych w wieku >60 lat: idarubicyna 5 mg/m² w dniach 1 i 3; fludarabina 20 mg/m² w dniach 1-5; cytarabina 1 g/m² w dniach 1-5 • chemioterapia oparta o HiDAC (wysoka dawka cytarabiny, ≥1 g/m² dziennie ± antracykliny i/lub w skojarzeniu z asparaginazą wyizolowaną z <i>E. coli</i>, PEG-asparaginaza, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami alkilującymi) • chemioterapia oparta o metotreksat (MTX) (np. 500 mg/m² do 3 g/m² HDMTX [przy czasie wlewu do 24 godz.] w skojarzeniu np. z asparaginazą wyizolowaną z <i>E. coli</i>, PEG-asparaginaza, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami alkilującymi) • chemioterapia oparta o klofarabinę (w przypadku zastosowania wyłącznie klofarabiny, dawkowanie powinno być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego, natomiast w przypadku zastosowania skojarzonej chemioterapii opartej na klofarabinie, należy ją stosować w dawce ≥20 mg/m² dziennie przez maksymalnie 5 dni) <p>Stosowana najpierw jako terapia indukcyjna, później konsolidacyjna, a następnie podtrzymująca[^].</p>
Leczenie dodatkowe	
<ul style="list-style-type: none"> • paliatywne (<i>supportive care</i>) • dooponowa terapia profilaktyczna (np. 12-15 g MTX, 40 mg arabinozydu, 4 mg deksametazonu lub równoważna dawka sterydów) stosowana zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi lub krajowymi w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz po każdym cyklu terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej (w celu profilaktyki OUN) 	
Leczenie zabronione	
<ul style="list-style-type: none"> • inna niż zdefiniowana w protokole terapia antynowotworowa (np. radioterapia, immunoterapia, leki cytotoksyczne i/lub cytostatyczne) • przewlekłe leczenie ogólnoustrojowe wysokimi dawkami kortykosteroidów trwające > 7 dni (deksametazon < 24 mg/dzień lub ekwiwalent), jakkolwiek inna terapia immunosupresyjna • Inny lek będący w fazie badań 	

[^] terapia podtrzymująca stosowana była do momentu przeprowadzenia HSCT, wystąpienia toksyczności, nawrotu, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej lub decyzji badacza.

Mediana liczby przebytych cykli leczenia w grupie blinatumomabu wyniosła 2 (zakres: 1-9), a w grupie chemioterapii 1 (zakres: 1-4). Terapię konsolidacyjną zastosowano odpowiednio u 32% i 3% chorych. Prowadzone leczenie mogło być zakończone w dowolnym momencie po ukończeniu pierwszego cyklu terapii indukcyjnej i pacjenci mogli następnie otrzymać przeszczepienie komórek macierzystych.

Czasowe lub trwałe przerwanie leczenia blinatumomabem wymagane było w przypadku wystąpienia neurologicznych zdarzeń niepożądanych lub innych AEs, wyszczególnionych w kolejnej tabeli. O redukcji dawki (czasowej lub stałej) do 9 µg/dzień mógł zdecydować również badacz. W grupie chorych leczonych chemioterapią dozwolona była modyfikacja dawki, ale nie wyszczególniono konkretnych AEs jako wskazania do takiego postępowania.

Tabela 90. Wskazania do modyfikacji dawki oraz przedwczesnego zakończenia leczenia; badanie *TO-WER*.

Wskazania do modyfikacji dawki oraz przedwczesnego zakończenia leczenia	
<u>Przerwanie leczenie/zmiana dawkowania z powodu AEs</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Zespół uwalniania cytokin, zespół ostrego rozpadu guza (<i>tumor lysis syndrome</i>), DIC[^]/zaburzenie krzepnięcia krwi w stopniu > 3* – przerwanie leczenia aż do uzyskania redukcji nasilenia do ≤ 1 stopnia • Zakażenia ≥ 3 stopnia* – przerwanie leczenia do uzyskania kontroli lub wyleczenia[§] • W przypadku wystąpienia neurologicznych AEs podanie deksametazonu w dawce ≤ 24mg/dzień, następnie stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 4 dni^{§§} • AEs neurologiczne ≥ 3 stopnia lub SAEs – przerwanie leczenia aż do redukcji do ≤ 1 stopnia nasilenia^{^^} • W przypadku napadu padaczki (≥ 2 stopień) konieczne było stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwdrgawkowego (dawka terapeutyczna np. lewetyracetanu lub fenytoiny) w następnym cyklu leczenia • W przypadki pozostałych AEs stopnia 3 lub klinicznie istotnych zmian parametrów laboratoryjnych decyzja badacza o kontynuacji leczenia z lub bez redukcji dawki lub jego całkowitego zakończenia zależała od ocenie stosunku ryzyka i korzyści przerwania/kontynuowania leczenia osobno dla każdego pacjenta 	
<u>Całkowite zakończenie leczenia</u>	
blinatumomab	SOC
<ul style="list-style-type: none"> • AEs stopnia 4 (wg CTCAE) uznane za min. możliwie związane (minimum possible related) z stosowaniem blinatumomabu[#] • Neurologiczne AEs stopnia 3 prowadzące do przerwania leczenia przy dawce 9 µg/dzień lub neurologiczne AEs wymagające do redukcji do ≤ 1 stopnia okresu dłuższego niż tydzień • Neurologiczne AEs w stopniu 4 lub wystąpienie > 1 napadu padaczki przed osiągnięciem terapeutycznej dawki leków przeciwpadaczkowych • Hematologiczny lub pozaszpikowy nawrót choroby następujący po osiągnięciu ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym w czasie leczenia (wyjątek: izolowany nawrót do OUN [<i>isolated CNS leukemia relapse</i>] podczas leczenia z jednoczesnym niespełnieniem wskazań z poprzedniego podpunktu - w takim wypadku pacjenci przyjmowali dodatkowo terapię celowaną na OUN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Spełnienie kryteriów zakończenia leczenia na podstawie charakterystyki produktu leczniczego • Hematologiczny lub pozaszpikowy nawrót choroby następujący po osiągnięciu ≤ 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym w czasie leczenia (wyjątek: izolowany nawrót do OUN [<i>isolated CNS leukemia relapse</i>] podczas leczenia z jednoczesnym niespełnieniem wskazań z poprzedniego podpunktu - w takim wypadku pacjenci przyjmowali dodatkowo terapię celowaną na OUN) • Nieuzyskanie w ciągu 2 cykli leczenia CR, CRh, CRi • AEs zdefiniowane w protokole jako wymagające zakończenia leczenia lub uznane za powód do zakończenia przez badacza lub pacjenta • Decyzja badacza o zmianie terapii (np. natychmiastowym HSCT) lub jego ocena, że stosowana terapia nie przynosi choremu już korzyści • Przyjmowanie niedozwolonego leczenia towarzyszącego

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Wskazania do modyfikacji dawki oraz przedwczesnego zakończenia leczenia

- Nieuzyskanie w ciągu 2 cykli leczenia CR, CRh, CRi lub odpowiedź szpiku kostnego $\leq 5\%$ (*bone marrow response*)
- AEs zdefiniowane w protokole jako wymagające zakończenia leczenia lub uznane za powód do zakończenia przez badacza lub pacjenta
- Przerwanie dawkowania leku na > 2 tyg. z powodu AEs związanych z blinatumomabem (wyjątek: w przypadku przerwania leczenia z powodu trudności logistycznych, ponowne rozpoczęcie leczenia może zostać przełożone o dodatkowe 14 dni)
- Decyzja badacza o zmianie terapii (np. natychmiastowym HSCT) lub jego ocena, że stosowana terapia nie przynosi choremu już korzyści
- Przyjmowanie niedozwolonego leczenia towarzyszącego
- Współwystępujący stan medyczny (*intercurrent medical condition*), który w ocenie lekarza lub pacjenta uniemożliwia kontynuowanie leczenia
- Wycofanie zgody na leczenie przez pacjenta
- Wycofanie zgody na leczenie przez pacjenta

[^] zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation*);

[#] w przypadku wystąpienia AEs związanych z badaniami diagnostycznymi decyzja o kontynuowaniu lub zakończeniu leczenia powinna opierać się na ocenie stosunku ryzyka i korzyści przerwania/kontynuowania leczenia dla każdego pacjenta, wykonanej przez niezależnego badacza;

⁵ wznowienie leczenia blinatumomabem należy rozpocząć od dawki 9 μ /dzień;

^{*} jeżeli AEs utrzymują się ≥ 2 tygodnie leczenie powinno być całkowicie zakończone;

^{^^} po uzyskaniu redukcji stopnia AEs do ≤ 1 stopnia w ciągu 1 tygodnia leczenie może być ponownie rozpoczęte w ciągu 2 tygodni, ale nie wcześniej niż po 72 godzinach od ostatniego wlewu;

^{ss} po zakończeniu stosowania deksametazonu należy rozpocząć nowy cykl leczenia w dawce 9 μ g/dzień, bez jej zwiększania w dniu 8 i kolejnych cyklach.

15.1.4 Skuteczność kliniczna

Z badania *TOWER* przedstawiono jedynie wyniki dotyczące punktów końcowych, które oceniono w próbie *INO-VATE*.

15.1.4.1 Odsetek chorych z remisją choroby (CR, CRh lub CRi)

W badaniu *TOWER* całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*) definiowano jako zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do poziomu $\leq 5\%$, brak dowodów na występowanie choroby oraz całkowite przywróceniem czynności hematologicznych – liczba płytek krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$ oraz liczba neutrofilów (ANC, z ang. *absolute neutrophil count*) $> 1000/\mu\text{l}$. Ponadto podano również odsetek pacjentów bez tak zdefiniowanej remisji, wyróżniając chorych z:

- całkowitą remisję z częściowym przywróceniem czynności hematologicznych (CRh) – liczba płytek krwi $> 50\ 000/\mu\text{l}$ oraz ANC $> 500/\mu\text{l}$;
- całkowitą remisję z niepełną regeneracją czynności krwiotwórczej szpiku (CRI) – liczba płytek krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$ lub ANC $> 1000/\mu\text{l}$.

Wyniki uzyskane w 12 tygodniu od rozpoczęcia leczenia – odsetki chorych uzyskujących poszczególną remisję – zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Ocena remisji choroby; Blin vs SOC; badanie TOWER.

Remisja	Blin		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (% [95% CI])	N	n (% [95% CI])		
CR	271	91 (33,6% [28,0%; 39,5%])	134	21 (15,7% [10,0%; 23,0%])	2,14 (1,40; 3,28) p=0,0005	0,18 (0,10; 0,26) NNT=6 (4; 11) p<0,0001
CR lub CRh lub CRI	271	119 (43,9% [37,9%; 50,0%])	134	33 (24,6% [17,6%; 32,8%])	1,78 (1,29; 2,47) p=0,0005; OR=2,40 (1,51; 3,80)^	0,19 (0,10; 0,29) NNT=6 (4; 11) p<0,0001
CRh	271	24 (8,9% [5,8%; 12,9%])	134	6 (4,5% [1,7%; 9,5%])	1,98 (0,83; 4,72) p=0,1246	0,04 (0,00; 0,09) p=0,0780
CRI	271	4 (1,5% [0,4%; 3,7%])	134	6 (4,5% [1,7%; 9,5%])	0,33 (0,09; 1,15) p=0,0814	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,1201

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ dane przedstawione w publikacji.

Przeprowadzone obliczenia wskazały, że prawdopodobieństwa uzyskania remisji całkowitej było znacznie, ponad 2-krotnie wyższe podczas terapii Blin w odniesieniu do grupy kontrolnej, RB = 2,14 (95% CI: 1,40; 3,28), p = 0,0005. Istotnie częściej u chorych leczonych blinatumomabem występowały wszystkie poszczególne typy remisji, czyli CR, CRh lub CRI, RB = 1,78 (95% CI: 1,29; 2,47), p = 0,0005. W przypadku pozostałych rodzajów remisji rozpatrywanych osobno (CRh lub CRI) nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi interwencjami.

15.1.4.1.1 Odsetek chorych z remisją choroby w wybranych podgrupach

W tabeli poniżej zamieszczono odsetki chorych z remisją choroby (CR, CRh lub CRI) w danych podgrupach.

Tabela 92. Oceny wystąpienia remisji choroby w wybranych podgrupach; Blin vs SOC; badanie TOWER.

Podgrupa	Blin		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
wiek						
<35 lat	123	53 (43,1%)	60	15 (25,0%)	1,72 (1,06; 2,79) p=0,0272; OR=2,27 (1,15; 4,50)^	0,18 (0,04; 0,32) NNT=6 (4; 25) p=0,0115
≥35 lat	148	66 (44,6%)	74	18 (24,3%)	1,83 (1,18; 2,85) p=0,0070; OR=2,50 (1,34; 4,66)^	0,20 (0,08; 0,33) NNT=5 (4; 14) p=0,0017

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Podgrupa	Blin		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
linia leczenia ratunkowego						
1	114	60 (52,6%)	65	23 (35,4%)	1,49 (1,03; 2,16) p=0,0364; OR=2,03 (1,08; 3,80)^	0,17 (0,02; 0,32) NNT=6 (4; 41) p=0,0224
2	91	36 (39,6%)	43	7 (16,3%)	2,43 (1,18; 5,01) p=0,0162; OR=3,37 (1,35; 8,38)^	0,23 (0,08; 0,38) NNT=5 (3; 12) p=0,0022
≥ 3	66	23 (34,8%)	26	3 (11,5%)	3,02 (0,99; 9,20) p=0,0519; OR=4,10 (1,11; 15,12)^	0,23 (0,06; 0,40) p=0,0066
odsetek komórek blastycznych w szpiku						
< 50%	84	55 (65,5%)	38	13 (34,2%)	1,91 (1,20; 3,05) p=0,0065; OR=5,56 (2,02; 15,36)^	0,31 (0,13; 0,49) NNT=4 (3; 8) p=0,0008
≥ 50%	186	64 (34,4%)	96	20 (20,8%)	1,65 (1,07; 2,56) p=0,0246; OR=1,81 (1,06; 3,09)^	0,14 (0,03; 0,24) NNT=8 (5; 34) p=0,0122
wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych						
tak	94	38 (40,4%)	46	5 (10,9%)	3,72 (1,57; 8,82) p=0,0029; OR=3,65 (1,63; 8,17)^	0,30 (0,16; 0,43) NNT=4 (3; 7) p<0,0001
nie	177	81 (45,8%)	88	28 (31,8%)	1,44 (1,02; 2,03) p=0,0392; OR=1,99 (1,12; 3,55)^	0,14 (0,02; 0,26) NNT=8 (4; 57) p=0,0249

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane przedstawione w publikacji.

W prawie wszystkich analizowanych podgrupach częstość uzyskiwania remisji całkowitej (w tym z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego) była znamienne większa (od około 1,5 do blisko 4 razy) podczas terapii Blin w porównaniu do chemioterapii standardowej. Istotnych różnic między interwencjami nie odnotowano wg obliczeń autorów raportu jedynie wśród pacjentów otrzymujących ≥ 3 linię leczenia ratunkowego, ale iloraz szans przedstawiono przez autorów badania wskazuje, że także ten wynik był znamienne statystycznie (OR = 4,10 [95% CI: 1,11; 15,12]).

15.1.4.2 Remisja całkowita z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Autorzy próby *TOWER* przedstawili również informacje odnośnie odsetka CR, CRh lub CRi bez MRD, czyli pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby komórek blastycznych w szpiku kostnym do wartości < 0,01%. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Odsetek chorych z CR/CRh/CRi bez MRD; Blin vs SOC; badanie *TOWER*.

Parametr	Blin		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
% chorych z CR, CRh lub CRi bez MRD	119	90* (76%)	33	16* (48%)	1,56 (1,08; 2,25) p=0,0173	0,27 (0,08; 0,46) NNT=4 (3; 12) p=0,0045

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo uzyskania CR, CRh lub CRi z liczbą blastów poniżej progu minimalnej choroby resztkowej było istotnie, o 56% większe podczas leczenia Blin w porównaniu do chorych z grupy SOC, RB = 1,56 (95% CI: 1,08; 2,25), p = 0,0173.

15.1.4.3 Czas trwania remisji choroby

W badaniu *TOWER* czas trwania remisji choroby zdefiniowano jako czas do nawrotu lub zgonu po remisji choroby (CR, CRh lub CRi). Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 94. Czas trwania remisji choroby; Blin vs SOC; badanie *TOWER*.

Parametr	Blin		SOC	
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]
Czas trwania remisji choroby	119	7,3 (5,8; 9,9)	34	4,6 (1,8; 19,0)

Wśród chorych uzyskujących całkowitą remisję z pełną, częściową lub niepełną regeneracją hematologiczną mediana czasu trwania remisji była dłuższa podczas leczenia blinatumomabem w porównaniu do pacjentów z grupy chemioterapii, odpowiednio 7,3 (95% CI: 5,8; 9,9) vs 4,6 (95% CI: 1,8; 19,0).

15.1.4.4 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *TOWER* przeżycie całkowite, które stanowiło główny punkt końcowy, zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu (w przypadku pacjentów, którzy wciąż pozostawali przy życiu, dane cenzorowano do ostatniej dostępnej daty, podczas której chory pozostawał przy życiu - w momencie, kiedy wypadała ona po dacie analizy, dane cenzorowano na datę

przeprowadzenia analizy). Wyniki analizy przeprowadzonej po odnotowaniu 251 zgonów (mediana obserwacji wyniosła odpowiednio 11,7 miesiąca w grupie blinatumomabu i 11,8 w grupie kontrolnej) prezentuje poniższa tabela.

Tabela 95. Przeżycie całkowite (OS); Blin vs SOC; badanie *TOWER*.

Parametr	Blin		SOC		HR (95% CI)
	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	
OS	271	7,7 (5,6; 9,6)	134	4,0 (2,9; 5,3)	0,71 (0,55; 0,93); p=0,01

Mediana czasu przeżycia całkowitego była wyższa wśród chorych otrzymujących Blin w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią: 7,7 miesiąca vs 4,0 miesiące. Prawdopodobieństwo zgonu było istotnie, o 29% niższe podczas stosowania blinatumomabu, HR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,93), p = 0,01. Autorzy badania podali, że odsetki 6-miesięcznego przeżycia wyniosły 54% w grupie Blin i 39% w grupie standardowej chemioterapii.

Analiza w podgrupach przeprowadzona przez autorów próby wykazała, że prawdopodobieństwo zgonu było istotnie niższe u chorych leczonych Blin w porównaniu do grupy kontrolnej także wśród pacjentów z 1 lub 2 linią terapii ratunkowej oraz u chorych bez wcześniejszego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (odpowiednio HR = 0,60 [95% CI: 0,39; 0,91], HR = 0,59 [95% CI: 0,38; 0,91] i HR = 0,70 [95% CI: 0,51; 0,96]). W pozostałych wyodrębnionych podgrupach (wiek < 35 lub ≥ 35 lat, odsetek komórek blastycznych w szpiku < 50% lub ≥ 50%, ≥ 3 linia leczenia ratunkowego oraz obecność wcześniejszego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych) nie stwierdzono znamienych różnic między analizowanymi interwencjami.

15.1.4.4.1 Przeżycie całkowite w wybranych podgrupach

W tabeli poniżej zamieszczono informacje na temat przeżycia całkowitego w wybranych podgrupach populacji uwzględnionej w próbie *TOWER*. Wynik istotny, obserwowany w populacji ogólnej badania, utrzymał się w podgrupie pacjentów w 1 lub 2 linii leczenia ratunkowego, a także u chorych z ≥ 50% komórek blastycznych w szpiku. W pozostałych wyodrębnionych podgrupach prawdopodobieństwo zgonu było porównywalne między Blin a SOC (dane zebrane w poniższej tabeli).

Tabela 96. Oceny OS w wybranych podgrupach; Blin vs SOC; badanie TOWER.

Podgrupa	Blin		SOC		HR (95% CI)
	N	mediana [miesiące]	N	mediana [miesiące]	
wiek					
< 35 lat	123	9,9	60	4,5	0,70 (0,46; 1,06), NS
≥ 35 lat	148	5,6	74	3,8	0,77 (0,55; 1,08), NS
linia leczenia ratunkowego					
1	114	11,1	65	5,3	0,60 (0,39; 0,91), IS
2	91	5,1	43	3,3	0,59 (0,38; 0,91), IS
≥ 3	66	3,7	26	3,0	1,13 (0,64; 1,99), NS
odsetek komórek blastycznych w szpiku					
< 50%	94	7,7	46	5,3	0,81 (0,51; 1,29), NS
≥ 50%	177	7,7	88	3,7	0,70 (0,51; 0,96), IS
wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych					
tak	84	11,5	38	6,8	0,60 (0,35; 1,03), NS
nie	18	5,0	96	3,7	0,82 (0,61; 1,10), NS

15.1.4.5 Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii

W badaniu TOWER oceniono również odsetek chorych, którzy otrzymali przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT, z ang. *hematopoietic stem-cell transplantation*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97. Odsetek HSCT po terapii; Blin vs SOC; badanie TOWER.

Parametr	Blin		SOC		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Wykonanie SCT	271	65* (24,0%)	134	32* (24%)	1,00 (0,69; 1,45) p=0,9815	0,00 (-0,09; 0,09) p=0,9815

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeszczepienie komórek macierzystych w próbie TOWER wykonano u 24% chorych zarówno w grupie Blin, jak i chemioterapii standardowej, w tym odpowiednio u 14% i 9% pacjentów, którzy osiągnęli remisję bez innej terapii niż stosowana w badaniu.

15.1.4.6 Jakość życia

Informacje na temat oceny jakości życia w badaniu TOWER odnaleziono w publikacji *Topp 2018*. Do analizy włączono 342 pacjentów (247 z grupy Blin i 95 z grupy SOC – pochodzących z 96/101 ośro-

ków) – byli to pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz dostępne były dla nich wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) przed rozpoczęciem leczenia, jak i po rozpoczęciu (≥ 1 wynik). Szczegółowy opis wykorzystanej skali przedstawiono w załączniku niniejszego raportu.

Nie chcąc zmniejszać wiarygodności przedstawionych wyników, zdecydowano się na odstąpienie od sczytywania danych z wykresów. Forma zaprezentowania danych przez autorów badania (MD dla zmian w poszczególnych grupach interwencji bez podania 95% CI oraz HR wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia wyników kwestionariusza QLQ-C30 lub zgonu) uniemożliwiła porównanie z danymi przedstawionymi w próbie *INO-VATE*, gdzie zamieszczono informacje o MD z podaniem 95% CI, jak i wartości końcowe punktacji poszczególnych podskali EORTC QLQ-C30. Dlatego informacje na temat opisywanego punktu końcowego opisano w niniejszym rozdziale jedynie skrótowo.

Tabela 98. Wynik oceny jakości życia według skali EORTC QLQ-C30 w 29 dniu pierwszego cyklu; Blin vs SOC; badanie *TOWER*.

Podskala	MD (analiza główna, metodą MMRM*)	MD (analiza wrażliwości, metodą MI-SA [^])
Ocena funkcjonowania		
Funkcjonowanie fizyczne	14,2	11,57
Pełnienie ról społecznych	18,17	16,35
Funkcjonowanie emocjonalne	8,77	8,66
Funkcjonowanie poznawcze	9,21	8,56
Funkcjonowanie socjalne	11,52	10,55
Ogólna ocena stanu zdrowia	6,48	7,05
Ocena objawów/obciążenia finansowego		
Duszność	-11,12	-9,20
Bezsenna	-8,76	-7,93
Utrata apetytu	-15,72	-16,65
Zaparcia	-7,47	-7,18
Biegunka	-9,53	-11,62
Problemy finansowe	-5,26	-3,77
Zmęczenie	-12,96	-12,86
Nudności i wymioty	-10,98	-11,75
Ból	-7,76	-8,33

* *mix model for repeated measures*;

[^] *multiple imputation sensitivity analyses*.

Przedstawione wyniki (zarówno analizy głównej, jak i analizy wrażliwości) wskazują na większą poprawę jakości życia u pacjentów otrzymujących Blin w odniesieniu do chorych z grupy chemioterapii standardowej we wszystkich podskalach funkcjonalnych EORTC QLQ-C30 oraz większe złagodzenie wszystkich ocenianych w niej objawów, a także trudności finansowych chorych. Autorzy badania podali, że w analizie głównej obserwowane różnice były znamienne ($p < 0,05$) dla wszystkich ocen funkcjonowania i objawów z wyjątkiem oceny trudności finansowych, a obserwowane zmiany były istotne klinicznie dla większości podskali (≥ 5 punktów).

Dodatkowo w publikacji przedstawiono informacje na temat czasu do wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia wyników kwestionariusza QLQ-C30 (≥ 10 punktowa zmiana punktacji – zmniejszenie w przypadku podskali funkcjonalnych, a zwiększenie w przypadku podskali objawów i oceny trudności finansowych) lub zgonu. Zgodnie z wnioskami autorów badania blinatumomab w porównaniu do grupy kontrolnej wydłużał czas do wystąpienia istotnie klinicznego pogorszenia jakości życia lub śmierci ($HR < 1$, $p < 0,05$) dla większości podskal funkcjonowania (z wyjątkiem funkcjonowania społecznego), jak i oceny objawów (z wyjątkiem bezsenności i trudności finansowych). W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia mediana czasu do jego pogorszenia wyniosła 1,7 (95% CI: 1,1; 3,6) miesiąca w grupie Blin w porównaniu do 1,0 (95% CI: 0,5; 1,5) miesiąca w grupie chemioterapii standardowej, $HR = 0,66$ (95% CI: 0,48; 0,92), $p = 0,009$.

15.1.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w badaniu *TOWER* przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej dawkę analizowanych leków (*as-treated population*).

15.1.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat zdarzeń niepożądanych ogółem, AEs prowadzących do przerwania terapii, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia oraz AEs prowadzących do zgonu (w tym związanych z prowadzoną terapią).

Tabela 99. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Blin vs SOC; badanie *TOWER*.

Kategoria AEs	Blin, N=267	SOC, N=109	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	n (%)		
AEs ogółem	263 (98,5%)	108 (99,1%)	0,99 (0,97; 1,02) p=0,6217	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,6219

Kategoria AEs	Blin, N=267	SOC, N=109	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	n (%)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	33 (12,4%)	9 (8,3%)	1,50 (0,74; 3,02) p=0,2605	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,2162
SAEs	165 (61,8%)	49 (45,0%)	1,37 (1,09; 1,73) p=0,0063	0,17 (0,06; 0,28) NNH=6 (4; 18) p=0,0027
AEs prowadzące do zgonu	51 (19,1%)	19 (17,4%)	1,10 (0,68; 1,77) p=0,7072	0,02 (-0,07; 0,10) p=0,7016
AEs prowadzące do zgonu, związane z leczeniem	8 (3%)	8 (7%)	0,47 (0,18; 1,22) p=0,1225	-0,04 (-0,09; 0,02) p=0,1621
AEs ≥ 3 stopnia	231 (86,5%)	100 (91,7%)	0,94 (0,88; 1,02) p=0,1182	-0,05 (-0,12; 0,01) p=0,1203

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły w obu wyróżnionych grupach u prawie wszystkich pacjentów (około 99%). Nie stwierdzono istotnych różnic między blinatumomabem a standardową chemioterapią pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, SAEs, zdarzeń niepożądanych kończących się zakończeniem leczenia, AEs prowadzących do zgonu (także tych ocenionych jako związane z prowadzoną terapią) oraz zdarzeń niepożądanych występujących w ≥ 3 stopniu nasilenia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu chorego należały: posocznica (3% i 4%, odpowiednio Blin vs SOC), wstrząs septyczny (odpowiednio 2% i 0%), niewydolność wielonarządowa (odpowiednio 1% i 0%), niewydolność oddechowa (odpowiednio <1% i 2%) i bakteriemia (0% i 2%). Częstość występowania ciężkich AEs była o 37% większa podczas terapii Blin w porównaniu do SOC, RR = 1,37 (95% CI: 1,09; 1,73).

15.1.5.2 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (AEs)

W poniższej tabeli zaprezentowano najczęstsze ($\geq 10\%$ chorych w jednej z grup badania) zdarzenia niepożądane odnotowane w próbie TOWER.

Tabela 100. Poszczególne zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$ chorych w jednej z grup badania); Blin vs SOC; badania TOWER.

AEs	Blin, N=267	SOC, N=109	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	n (%)		
Gorączka	159 (59,6%)	49 (45,0%)	1,32 (1,05; 1,67) p=0,0166	0,15 (0,04; 0,26) NNH=7 (4; 29) p=0,0096
Ból głowy	77 (28,8%)	32 (29,4%)	0,98 (0,69; 1,39) p=0,9197	-0,01 (-0,11; 0,10) p=0,9200

AEs	Blin, N=267 n (%)	SOC, N=109 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	69 (25,8%)	46 (42,2%)	0,61 (0,45; 0,83) p=0,0013	-0,16 (-0,27; -0,06) NNT=7 (4; 18) p=0,0026
Gorączka neutropeniczna	64 (24,0%)	43 (39,4%)	0,61 (0,44; 0,83) p=0,0020	-0,15 (-0,26; -0,05) NNT=7 (4; 21) p=0,0039
Biegunka	58 (21,7%)	38 (34,9%)	0,62 (0,44; 0,88) p=0,0069	-0,13 (-0,23; -0,03) NNT=8 (5; 35) p=0,0118
Neutropenia	53 (19,9%)	33 (30,3%)	0,66 (0,45; 0,95) p=0,0266	-0,10 (-0,20; -0,01) NNT=10 (5; 179) p=0,0383
Nudności	51 (19,1%)	46 (42,2%)	0,45 (0,33; 0,63) p<0,0001	-0,23 (-0,34; -0,13) NNT=5 (3; 8) p<0,0001
Trombocytopenia	47 (17,6%)	32 (29,4%)	0,60 (0,41; 0,89) p=0,0102	-0,12 (-0,21; -0,02) NNT=9 (5; 49) p=0,0175
Hipokalemia	45 (16,9%)	30 (27,5%)	0,61 (0,41; 0,92) p=0,0175	-0,11 (-0,20; -0,01) NNT=10 (5; 87) p=0,0279
Kaszel	39 (14,6%)	6 (5,5%)	2,65 (1,16; 6,09) p=0,0212	0,09 (0,03; 0,15) NNH=11 (7; 33) p=0,0031
Obrzęk obwodowy	39 (14,6%)	16 (14,7%)	1,00 (0,58; 1,70) p=0,9857	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,9857
Zespół uwalniania cytokin	38 (14,2%) [^]	0 (0,0%)	31,60 (1,96; 509,90) p=0,0149	0,14 (0,10; 0,19) NNH=8 (6; 11) p < 0,0001
Ból pleców	35 (13,1%)	10 (9,2%)	1,43 (0,73; 2,78) p=0,2940	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,2543
Zaparcia	34 (12,7%)	28 (25,7%)	0,50 (0,32; 0,78) p=0,0021	-0,13 (-0,22; -0,04) NNT=8 (5; 27) p=0,0054
Zmęczenie	34 (12,7%)	14 (12,8%)	0,99 (0,55; 1,77) p=0,9769	0,00 (-0,08; 0,07) p=0,9769
Wymioty	33 (12,4%)	26 (23,9%)	0,52 (0,33; 0,82) p=0,0054	-0,11 (-0,20; -0,03) NNT=9 (5; 39) p=0,0116
Niedociśnienie	32 (12,0%)	13 (11,9%)	1,00 (0,55; 1,84) p=0,9874	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,9874
Ból kości	30 (11,2%)	8 (7,3%)	1,53 (0,73; 3,23) p=0,2641	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,2173
Hipomagnezemia	29 (10,9%)	18 (16,5%)	0,66 (0,38; 1,13) p=0,1314	-0,06 (-0,14; 0,02) p=0,1612

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

AEs	Blin, N=267 n (%)	SOC, N=109 n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bezsenność	28 (10,5%)	10 (9,2%)	1,14 (0,58; 2,27) p=0,7028	0,01 (-0,05; 0,08) p=0,6944
Zwiększenie aktywności ALT	24 (9,0%)	11 (10,1%)	0,89 (0,45; 1,75) p=0,7379	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,7438
Astenia	21 (7,9%)	11 (10,1%)	0,78 (0,39; 1,56) p=0,4818	-0,02 (-0,09; 0,04) p=0,5027
Dreszcze (<i>chills</i>)	19 (7,1%)	12 (11,0%)	0,65 (0,33; 1,29) p=0,2135	-0,04 (-0,11; 0,03) p=0,2502
Wysypka	19 (7,1%)	13 (11,9%)	0,60 (0,31; 1,17) p=0,1305	-0,05 (-0,12; 0,02) p=0,1669
Spadek apetytu	18 (6,7%)	15 (13,8%)	0,49 (0,26; 0,94) p=0,0309	-0,07 (-0,14; 0,00) NNT=15 (8; 890) p=0,0537
Zapalenie jamy ustnej	18 (6,7%)	14 (12,8%)	0,52 (0,27; 1,02) p=0,0563	-0,06 (-0,13; 0,01) p=0,0859
Ból brzucha	17 (6,4%)	19 (17,4%)	0,37 (0,20; 0,68) p=0,0013	-0,11 (-0,19; -0,03) NNT=10 (6; 30) p=0,0049
Spadek liczby płytek krwi	17 (6,4%)	13 (11,9%)	0,53 (0,27; 1,06) p=0,0733	-0,06 (-0,12; 0,01) p=0,1066
Zapalenie płuc	16 (6,0%)	16 (14,7%)	0,41 (0,21; 0,79) p=0,0074	-0,09 (-0,16; -0,01) NNT=12 (7; 69) p=0,0185

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w publikacji podano, że w ocenie zespołu uwalniania cytokin u 4% chorych uznano go za ciężki (*serious*), a u 5% pacjentów wystąpił on w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Wśród pacjentów otrzymujących Blin najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka, ból głowy oraz niedokrwistość, natomiast wśród chorych z grupy standardowej chemioterapii gorączka, niedokrwistość i nudności. Podczas stosowania blinatumomabu istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały gorączka (RR = 1,32 [95% CI: 1,05; 1,67]), zespół uwalniania cytokin (RR = 31,60 [95% CI: 1,96; 509,90]) i kaszel (RR = 2,65 [95% CI: 1,16; 6,09]). Natomiast znamienne rzadziej stwierdzano niedokrwistość (RR = 0,61 [95% CI: 0,45; 0,83]), gorączka neutropeniczna (RR = 0,61 [95% CI: 0,44; 0,83]), biegunka (RR = 0,62 [95% CI: 0,44; 0,88]), neutropenia (RR = 0,66 [95% CI: 0,45; 0,95]), nudności (RR = 0,45 [95% CI: 0,33; 0,63]), trombocytopenia (RR = 0,60 [95% CI: 0,41; 0,89]), hipokalemia (RR = 0,61 [95% CI: 0,41; 0,92]), zaparcia (RR = 0,50 [95% CI: 0,32; 0,78]), wymioty (RR = 0,52 [95% CI: 0,33; 0,82]), spadek apetytu (RR = 0,49 [95% CI: 0,26; 0,94]), ból brzucha (RR = 0,37 [95% CI: 0,20; 0,68]) i zapalenie płuc (RR = 0,41 [95% CI: 0,21; 0,79]). Autorzy badania podali także, że jakiegokolwiek obniżenie liczby płytek krwi wystąpiło u 6,4% chorych leczonych Blin i 11,9% z grupy kontrolnej, nato-

miast jakiegokolwiek obniżenie liczby białych krwinek u odpowiednio 5,2% i 5,5% (na podstawie obliczeń autorów raportu stwierdzono brak istotnych różnic w częstości tych zdarzeń niepożądanych między grupami, odpowiednio RR = 0,53 [95% CI: 0,27; 1,06], p = 0,0733 i 0,95 [95% CI: 0,38; 2,41], p = 0,9184).

15.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.2.1 Kwestionariusz AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- o poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie, w sytuacji kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*) następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzie-

lić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 101. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe • ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <p>Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.</p>
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: <ul style="list-style-type: none"> • pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć • strategia wyszukiwania • kryteria włączenia i wykluczenia • ocena ryzyka błędu systematycznego 	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana • plan badania przyczyn heterogeniczności • uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT • uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT • uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) • podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania • w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania 	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań • przeszukano rejestry badań klinicznych • konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny • gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę[†] • wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone • 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskały dobrą zgodność ($\geq 80\%$†), pozostała

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic • 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> • uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe • metodykę badań (<i>studies design</i>) 	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo populację • szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) • warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) • ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz <ul style="list-style-type: none"> • braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności) 	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowej techniki randomizacji oraz <ul style="list-style-type: none"> • selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> • obecności czynników zakłócających oraz <ul style="list-style-type: none"> • błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>) 	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz <ul style="list-style-type: none"> • selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączy-	–	<ul style="list-style-type: none"> • podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w po-

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	nnych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		szczególnych badaniach
			RCTs
		-	Spełnione wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie • zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi • zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	-	Spełnione wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie • zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi • dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających • przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> • przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub <ul style="list-style-type: none"> • autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> • do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub <ul style="list-style-type: none"> • jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i prze-	-	<ul style="list-style-type: none"> • brak istotnej heterogeniczności w wyni-

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	dyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		kach przeglądu lub • w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	• wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	• autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub • autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;
‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;
^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;
RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji stosowane leczenie będzie błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie, autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 103. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

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

15.2.4 EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatecznie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (*Dancey 2004*).

15.2.5 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 104. Ocena przeglądu systematycznego *Al-Salama 2018, Horvat 2018, Jabbour 2018b*.

Lp.	Pytanie	<i>Al-Salama 2018</i>	<i>Horvat 2018</i>	<i>Jabbour 2018b</i>
1.	<p>Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?</p> <p><i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i></p>	<p>częściowo tak: autorzy nie wprowadzili formalnie kryteriów PICO, ale podali że poszukiwano badań oceniających InO w populacji R/R ALL</p>	<p>częściowo tak: autorzy nie wprowadzili formalnie kryteriów PICO, ale podali że poszukiwano badań na ludziach, oceniających dorosłych chorych z ALL, otrzymujących jedną z założonych interwencji</p>	nie
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	nie	nie	nie
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	nie	nie	<p>nie: podano tylko, że uwzględniano przede wszystkim badania, które opisane były w publikacjach w ciągu ostatnich 5 lat, ale nie wykluczano powszechnie przywoływanych i bardzo popularnych informacji opublikowanych wcześniej</p>
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>częściowo tak: przeszukano bazy danych MEDLINE, EMBASE, Pubmed (od 1946, data wyszukiwania: 9 lipca 2018 r.) oraz dodatkowo rejestry/bazy danych badań klinicznych oraz strony internetowe dotyczące prób klinicznych, przedstawiono użyte słowa kluczowe oraz zaznaczono, że wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia); nie podano jednak informacji o przeglądzie referencji, konsultacjach z producentami leków oraz przeglądzie tzw. „szarej literatury”</p>	<p>częściowo tak: przeszukano bazy danych PUBMED oraz MEDLINE (od 1950 do lipca 2017 r.), a także abstrakty z konferencji organizacji ASH (<i>American Society of Hematology</i>) oraz ASCO (<i>American Society of Clinical Oncology</i>), przedstawiono użyte słowa kluczowe oraz zaznaczono, że wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia), dodatkowo przejrano rejestr clinicaltrials.gov, doniesienia prasowe oraz informacje na stronach FDA; nie podano jednak informacji o przeglądzie</p>	<p>nie: przeszukano MEDLINE (1990-2018) oraz dodatkowo strony <i>the American Society of Clinical Oncology</i> i <i>the American Society of Hematology</i>, przedstawiono słowa kluczowe; nie podano jednak informacji o przeglądzie referencji, konsultacjach z producentami leków oraz przeglądzie tzw. „szarej literatury”</p>

Lp.	Pytanie	Al-Salama 2018	Horvat 2018	Jabbour 2018b
		tury”	dzie referencji, konsultacjach z producentami leków oraz przeglądzie tzw. „szarej literatury”	
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	nie: nie podano informacji o procesie selekcji badań	nie: nie podano informacji o procesie selekcji badań	nie: nie podano informacji o procesie selekcji badań
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	nie: nie podano informacji o procesie ekstrakcji danych	nie: nie podano informacji o procesie ekstrakcji danych	nie: nie podano informacji o procesie ekstrakcji danych
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	nie: podano tylko łącznie ile prób zostało wykluczonych podczas wstępnej analizy, podczas pisania oraz jako duplikaty	nie	nie
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	nie: autorzy nie przedstawili oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego	nie: autorzy nie przedstawili oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego	nie: autorzy nie przedstawili oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	nie	nie	nie
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz

Lp.	Pytanie	Al-Salama 2018	Horvat 2018	Jabbour 2018b
12.	<p>Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?</p> <p><i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i></p>	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz
13.	<p>Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?</p> <p><i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i></p>	nie	nie	nie
14.	<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i></p>	nie	nie	nie
15.	<p>Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?</p> <p><i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i></p>	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz	nie dotyczy: przegląd nie zawierał metaanaliz
16.	<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?</p> <p><i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i></p>	tak: przedstawiono potencjalne konflikty interesów	tak: przedstawiono potencjalne konflikty interesów, w przypadku pozostałych autorów zaznaczono że nie występowały	tak: przedstawiono potencjalne konflikty interesów
PODSUMOWANIE OCENY:		KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

15.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie z randomizacją oceniające inotuzumab ozogamycyny – próba *INO-VATE*

- Advani 2016** Advani, A. S., Jabbour, E. J., Stelljes, M., DeAngelo, D. J., Liedtke, M., Stock, W., Gökbuget, N., O'Brien, S., Wang, K., Wang, T., Paccagnella, M. L., Sleight, B., Vandendries, E., & Kantarjian, H. M. (2016). Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Phase 3 Randomized INO-VATE Trial: Outcomes By Salvage Treatment Phase. *Blood*, 128(22), 5188.
- Advani 2017** Advani AS, Jabbour EJ, Stelljes M. Inotuzumab ozogamicin (InO) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in the global phase 3 INO-VATE trial: efficacy by MLL status [abstract no. 2557]. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).
- Advani 2018** Advani AS, DeAngelo DJ, Marks DI, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien SM, Jabbour E, Merchant AA, Wang T, Vandendries E, Neuhof A, Kantarjian HM. Inotuzumab ozogamicin (InO) treatment in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis from *INO-VATE* by bone marrow blast percentage (BMB%). *JCO*. 2018;36(15_suppl):7028-7028. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7028.
- Cassaday 2018** Cassaday RD, DeAngelo DJ, Martinelli G, Stock W, Stelljes M, Gökbuget N, Advani AS, O'Brien SM, Liedtke M, Merchant AA, Wang T, Vandendries E, Marks DI, Jabbour E, Kantarjian HM. Extensive safety profile of inotuzumab ozogamicin (InO) in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients enrolled in the phase 3 *INO-VATE* trial. *JCO*. 2018;36(15_suppl):7029-7029. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7029.
- Jabbour 2017** Jabbour E, Advani A, Stelljes M, et al. Prognostic implications of pretreatment cytogenetics in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin [abstract no. P519]. *Haematologica*. 2017;102(Suppl 2):198.
- Jabbour 2018** Jabbour E J, DeAngelo D J, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, Gokbuget N, O'Brien S, Wang T, Paccagnella M L, Sleight B, Vandendries E, Advani A S, Kantarjian H M. Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in *INO-VATE*. *Cancer* 2018; 124:1722-1732
- Jabbour 2018a** Jabbour E, Gökbuget N, Advani AS, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, Martinelli G, O'Brien SM, Wang T, Laird D, Vandendries E, Neuhof A, DeAngelo DJ, Kantarjian HM. Impact of minimal residual disease (MRD) status in clinical outcomes of patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) in the phase 3 *INO-VATE* trial. *JCO*. 2018;36(15_suppl):7013-7013. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7013.
- Kantarjian 2016** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gokbuget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(8):740-753
- Kantarjian 2017** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, Stelljes M, Kebriaei P, Cassaday RD, Merchant AA, Fujishima N, Uchida T, Calbacho M, Ejduk AA, O'Brien SM, Jabbour EJ, Zhang H, Sleight BJ, Vandendries ER, Marks DI. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 *INO-VATE* study. *Lancet Haematol* 2017; 4(8):e387-e398
- Kantarjian 2017b** Kantarjian HM, Stock W, Cassaday RD, et al. Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the global phase 3 INO-VATE trial: efficacy and safety by baseline CD22 expression level [abstract no. 1272]. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).

- Kantarjian 2017c** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M. Inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SC) in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term results of the phase 3 INO-VATE study [abstract no. 2574]. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).
- Kantarjian 2018** Kantarjian H M, Su Y, Jabbour E J, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri J C, Marks D I. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2018; 124:2151-2160
- McDonald 2018** McDonald GB, Freston JW, Boyer JL, DeLeve LD. Liver complications following treatment of hematologic malignancy with anti-cd22-calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin). *Hepatology* 2018, doi: 10.1002/hep.30222
- Stock 2018** Stock W, Martinelli G, Stelljes M, DeAngelo DJ, Gökbüget N, Advani AS, O'Brien SM, Liedtke M, Merchant AA, Cassaday RD, Wang T, Vandendries E, Marks DI, Kantarjian HM. Outcomes with inotuzumab ozogamicin (InO) in patients with Philadelphia chromosome–positive (Ph+) relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *JCO*. 2018;36(15_suppl):7030-7030. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7030
- Su 2017** Su Y, Van Oostrum I, Vandendries E, et al. Hospitalization for patients in the United States (US) and European Union (EU) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SOC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in a global phase 3 trial [abstract no. e18500]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 Suppl).

Badania bez randomizacji

- Kantarjian 2012 (badanie Kantarjian 2013)** Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, York S, Ravandi F, Kwari M, Faderl S, Rios MB, Cortes J, Fayad L, Tarnai R, Wang SA, Champlin R, Advani A, O'Brien S. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(4):403-411
- Kantarjian 2013** Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, York S, Ravandi F, Garris R, Kwari M, Faderl S, Cortes J, Champlin R, O'Brien S. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013; 119(15):2728-2736
- Jabbour 2015 (badanie Kantarjian 2013)** Jabbour E, O'Brien S, Huang X, Thomas D, Rytting M, Sasaki K, Cortes J, Garcia-Manero G, Kadia T, Ravandi F, Pierce S, Kantarjian H. Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody. *Am J Hematol* 2015; 90(3):193-196
- DeAngelo 2017** DeAngelo D J, Stock W, Stein A S, Shustov A, Liedtke M, Schiffer C A, Vandendries E, Liau K, Ananthakrishnan R, Boni J, Laird A D, Fostvedt L, Kantarjian H M, Advani A S. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv* 2017; 1:1167-1180
- Stock 2018** Stock W, Martinelli G, Stelljes M, DeAngelo DJ, Gökbüget N, Advani AS, O'Brien SM, Liedtke M, Merchant AA, Cassaday RD, Wang T, Vandendries E, Marks DI, Kantarjian HM. Outcomes with inotuzumab ozogamicin (InO) in patients with Philadelphia chromosome–positive (Ph+) relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *JCO*. 2018;36(15_suppl):7030-7030. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7030

Badanie RCT dla komparatora (blinatumomab) – próba TOWER

- Kantarjian 2017a** Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foa R, Bassan R, Arslan O, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Bruggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376(9):836-847

Besponsa®
(inotuzumab ozogamicyn)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Topp 2018 Topp M S, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, Franklin J, Tran Q, Cong Z, Schuh A C. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood* 2018

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

Aldoss I, Song J, Stiller T, Nguyen T, Palmer J, O'Donnell M, Stein AS, Marcucci G, Forman S, Pullarkat V. Correlates of resistance and relapse during blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2017; 92(9):858-865

Barlev A, Lin VW, Katz A, Hu K, Cong Z, Barber B. Estimating Long-Term Survival of Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Blinatumomab Using Historical Data. *Adv Ther* 2017; 34(1):148-155

Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp M S, Brüggemann M, Horst H A, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin J E, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou R C. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131(14):1522-1531

Gökbuget N, Zugmaier G, Klinger M, Kufer P, Stelljes M, Viardot A, Horst Ha, Neumann S, Brüggemann M, Ottmann Og, et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017; 102(4):e132-e135

Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, Advani A, Bassan R, Dombret H, Doubek M, Fielding AK, Giebel S, Haddad V, Hoelzer D, Holland C, Ifrah N, Katz A, Maniar T, Martinelli G, Morgades M, O'Brien S, Ribera JM, Rowe JM, Stein A, Topp M, Wadleigh M, Kantarjian H. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2016; 6(9):e473

Jabbour E, Short NJ, Jorgensen JL, Yilmaz M, Ravandi F, Wang SA, Thomas DA, Khoury J, Champlin RE, Khouri I, Kebriaei P, O'Brien SM, Garcia-Manero G, Cortes JE, Sasaki K, Dinardo CD, Kadia TM, Jain N, Konopleva M, Garris R, Kantarjian HM. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2017; 123(2):294-302

Jani D, Nowak J, Chen Y, Boni J, Gorovits B. Assessment of clinical immunogenicity of inotuzumab ozogamicin in patients with non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *AAPS Open* 2018; 4

Jung S H, Lee S R, Yang D H, Lee S, Yoon J H, Lee H, Bang S M, Koh Y, Park S, Kim D S, Yhim H Y, Kim S H, Lee J H, Sohn S K, Song I C, Lee H G, Cheong J W, Choi Y, Shin H J. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia on behalf of the Korean Society of Hematolo-

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem

Nieodpowiedni rodzaj badania – próba oceniająca blinatumomab w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej; nie została uwzględniona gdyż w analizie uwzględniono wiarygodną próbę z randomizacją, w której oceniono blinatumomab w porównaniu do chemioterapii

Nieodpowiedni rodzaj badania – jednoramienne badanie oceniające blinatumomab u chorych na ALL; nie została uwzględniona gdyż w analizie uwzględniono wiarygodną próbę z randomizacją, w której oceniono blinatumomab w porównaniu do chemioterapii

Nieodpowiedni rodzaj badania – jednoramienne badanie oceniające blinatumomab u chorych na ALL (długoterminowa analiza dodatkowa); nie została uwzględniona gdyż w analizie uwzględniono wiarygodną próbę z randomizacją, w której oceniono blinatumomab w porównaniu do chemioterapii

Nieodpowiedni rodzaj badania – próba oceniająca blinatumomab w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej; nie została uwzględniona gdyż w analizie uwzględniono wiarygodną próbę z randomizacją, w której oceniono blinatumomab w porównaniu do chemioterapii

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu oceniono występowanie minimalnej choroby resztkowej u pacjentów uzyskujących morfologiczną odpowiedź na leczenie inotuzumabem ozogamycyną, blinatumomabem lub chemioterapią mini hyper CVAD

Brak poszukiwanych punktów końcowych – połączone wyniki kilku badań dla oceny ryzyka powstania przeciwciał hamujących aktywność InO

Nieodpowiedni rodzaj badania – jednoramienne badanie oceniające blinatumomab u chorych na ALL; nie została uwzględniona gdyż w analizie uwzględniono wiarygodną próbę z randomizacją, w której oceniono blinatumomab w porównaniu do chemio-

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

gy ALL Working Party. Ann Hematol 2018	terapii
Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, Grande Garcia C, Larson RA, Stelljes M, Gokbuget N, Zugmaier G, Benjamin JE, Zhang A, Jia C, Topp MS. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies. Cancer 2016; 122(14):2178-2185	Nieodpowiedni rodzaj badania – połączona analiza danych z dwóch badań klinicznych dla blinatumomabu, mająca na celu ocenę terapii w populacji starszych chorych (65 lat lub więcej)
Kebriaei P, Wilhelm K, Ravandi F, Brandt M, de Lima M, Ciurea S, Worth L, O'Brien S, Thomas D, Champlin RE, Kantarjian H. Feasibility of allografting in patients with advanced acute lymphoblastic leukemia after salvage therapy with inotuzumab ozogamicin. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13(3):296-301	Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje 26 chorych, u których wykonano przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, a którzy przed przeszczepem w dowolnym czasie otrzymywali terapię inotuzumabem ozogamicyny – w badaniu skupiono się na charakterystyce chorych oraz wynikach po przeszczepie
Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, Hijazi Y, Bargou RC, Topp MS, Gokbuget N, Neumann S, Goebeler M, Viardot A, Stelljes M, Bruggemann M, Hoelzer D, Degenhard E, Nagorsen D, Baeuerle PA, Wolf A, Kufer P. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood 2012; 119(26):6226-6233	Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem
Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gokbuget N, Topp MS, Fielding AK, Rambaldi A, Ritchie EK, Papayannidis C, Sterling LR, Benjamin J, Stein A. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol 2017; 35(16):1795-1802	Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem
Nägele V, Kratzer A, Zugmaier G, Holland C, Hijazi Y, Topp MS, Gokbuget N, Baeuerle PA, Kufer P, Wolf A, Klinger M. Changes in clinical laboratory parameters and pharmacodynamic markers in response to blinatumomab treatment of patients with relapsed/refractory ALL. Exp Hematol Oncol 2017; 6(1)	Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem
So W, Pandya S, Quilitz R, Shah B, Greene J N. Infectious risks and complications in adult leukemic patients receiving blinatumomab. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 2018; 10(1)	Nieodpowiedni rodzaj badania – jednoramienne badanie oceniające blinatumomab u chorych na ALL; nie została uwzględniona gdyż w analizie uwzględniono wiarygodną próbę z randomizacją, w której oceniono blinatumomab w porównaniu do chemioterapii
Stein A S, Larson R A, Schuh A C, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, Zimmerman Z, Kormany W, Topp M S. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv 2018; 2(13):1522-1531"	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania TOWER, eksploracyjna analiza bezpieczeństwa porównująca częstość zdarzeń z uwzględnieniem dopasowania na czas ekspozycji na terapię (EAERs, <i>exposure-adjusted event rates</i>)
Stein A S, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, Zimmerman Z, Topp M S. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. Ann Hematol 2018	Nieodpowiedni rodzaj badania – jednoramienne badanie oceniające blinatumomab u chorych na ALL (dodatkowa analiza neurologicznych AEs); nie została uwzględniona gdyż w analizie uwzględniono wiarygodną próbę z randomizacją, w której oceniono blinatumomab w porównaniu do chemioterapii
Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foa R, Litzow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Bruggemann M, Horst HA, Holland C, Jia C, Maniar T, Huber B, Nagorsen D, Forman SJ, Kan-	Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem

tarjian HM. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1):57-66

Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, Neumann SA, Horst HA, Raff T, Viardot A, Stelljes M, Schaich M, Kohne-Volland R, Bruggemann M, Ottmann OG, Burmeister T, Baeuerle PA, Nagorsen D, Schmidt M, Einsele H, Riethmuller G, Kneba M, Hoelzer D, Kufer P, Bargou RC. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120(26):5185-5187

Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, Viardot A, Marks R, Diedrich H, Faul C, Reichle A, Horst HA, Bruggemann M, Wessiepe D, Holland C, Alekar S, Mergen N, Einsele H, Hoelzer D, Bargou RC. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32(36):4134-4140

Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, Horst H-A, Raff T, Viardot A, Schmid M, Stelljes M, Schaich M, Degenhard E, Köhne-Volland R, Bruggemann M, Ottmann O, Pfeifer H, Burmeister T, Nagorsen D, Schmidt M, Lutterbues R, Reinhardt C, Baeuerle PA, Kneba M, Einsele H, Riethmüller G, Hoelzer D, Zugmaier G, Bargou RC. Targeted therapy with the T-cell - Engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29(18):2493-2498

Topp MS, Stelljes M, Zugmaier G, Barnette P, Heffner LT Jr, Trippett T, Duell J, Bargou RC, Holland C, Benjamin JE, Klinger M, Litzow MR. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2017

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, opisujące chorych leczonych blinatumomabem

Nieodpowiedni rodzaj badania – publikacja przedstawia ocenę skuteczności ponownego leczenia blinatumomabem po nawrocie choroby na podstawie trzech jednoramiennych badań

15.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Al-Salama 2018 Al-Salama Z T. Inotuzumab Ozogamicin: A Review in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Target Oncol* 2018; 13(4):525-532

Horvat 2018 Horvat T Z, Seddon A N, Ogunniyi A, King A C, Buie L W, Daley R J. The ABCs of Immunotherapy for Adult Patients With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother* 2018; 52:268-276

Jabbour 2018 Jabbour E, Pui C H, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol* 2018; 4(10):1413-1420

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

Choudhry A, O'Brien SM. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of patients with acute lymphocytic leukemia. *Drugs Today* 2017; 53(12):653-665

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisać pracy jako przeglądu

Besponsa®
(inotuzumab ozogamicyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Dahl J, Marx K, Jabbour E. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2016; 9(4):329-334

Farhadfar N, Litzow MR. New monoclonal antibodies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2016; 49:13-21

George B, Kantarjian H, Jabbour E, Jain N. Role of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy* 2016; 8(2):135-143

Hoelzer D. Targeted therapy with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(6):701-706

Huguet F, Tavitian S. Emerging biological therapies to treat acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017; 22(1):107-121

Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(26):4010-4016

Jain N, O'Brien S, Thomas D, Kantarjian H. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014; 6:40-45

Kebriaei P, Cutler C, De Lima M, Giral S, Lee S J, Marks D, Merchant A, Stock W, Van Besien K, Stelljes M. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: Expert panel review. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53:449-456

Lamb YN. Inotuzumab Ozogamicin: first Global Approval. *Drugs* 2017:1-8

Maino E, Bonifacio M, Scattolin AM, Bassan R. Immunotherapy approaches to treat adult acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2016; 9(6):563-577

systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje ogólny przegląd nowych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu ALL, autorzy uwzględnili w opisie inotuzumab ozogamicyny, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia nowe terapie celowane w leczeniu ALL; przedstawiono informacje odnośnie inotuzumabu ozogamicyny, ale autorzy publikacji nie przedstawili informacji odnośnie procesu wyszukiwania badań uwzględnionych w opisie, przez co nie można było zakwalifikować przeglądu jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia nowe terapie biologiczne w leczeniu ALL; przedstawiono informacje odnośnie inotuzumabu ozogamicyny, ale autorzy publikacji nie przedstawili informacji odnośnie procesu wyszukiwania badań uwzględnionych w opisie, przez co nie można było zakwalifikować przeglądu jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje ogólny przegląd nowych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu ALL, autorzy uwzględnili w opisie inotuzumab ozogamicyny, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – przegląd opisuje sposoby postępowania w przypadku stwierdzenia u chorych leczonych inotuzumabem ozogamicyny istotnych zdarzeń niepożądanych, nie przedstawiono jednak informacji pozwalających zakwalifikować pracę jako przegląd systematyczny, ponadto ocena nie dotyczy samego leku, a raczej przedstawia rekomendacje ekspertów odnośnie leczenia poszczególnych AEs.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje inotuzumab ozogamicyny w kontekście pierwszego dopuszczenia do obrotu; autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje ogólny przegląd immunoterapii stosowanych w leczeniu ALL u dorosłych chorych, autorzy uwzględnili w opisie inotuzumab ozogamicyny, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających

Morley NJ, Marks DI. Inotuzumab ozogamicin in the management of acute lymphoblastic leukaemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(2):159-164

Ohanian M, Kantarjian H, Guy D, Thomas D, Jabbour E, O'Brien S. Inotuzumab ozogamicin in B-cell acute lymphoblastic leukemias and non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(4):601-611

Paul S, Rausch CR, Kantarjian H, Jabbour EJ. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with inotuzumab ozogamicin. *Future Oncol* 2017; 13(25):2233-2242

Portell CA, Advani AS. Antibody therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7(2):153-159

Saini L, Brandwein J. New Treatment Strategies for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2017:1-7

Shor B, Gerber HP, Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Mol Immunol* 2015; 67(2 Pt A):107-116

Sullivan-Chang L, O'Donnell RT, Tuscano JM. Targeting CD22 in B-cell malignancies: Current status and clinical outlook. *BioDrugs* 2013; 27:293-304

Thomas X. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Invest Drugs* 2012; 21(6):871-878

Thomas X. Profile of inotuzumab ozogamicin and its potential in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Blood Lymphatic Cancer Targets Ther* 2014; 4:1-8

Thota S, Advani A. Inotuzumab ozogamicin in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2017; 98(5):425-434

Tvito A, Rowe JM. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol*

jęcych zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu białaczki oraz chłoniaków u dorosłych chorych, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL u dorosłych chorych, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja prezentuje ogólny przegląd nowych opcji terapeutycznych w leczeniu ALL u chorych z obecnym chromosomem Philadelphia, autorzy uwzględnili w opisie inotuzumab ozogamicyny, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego – opisano przedkliniczne oraz kliniczne dane dotyczące rozwoju inotuzumabu ozogamicyny, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować publikację jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji opisano leki celowane na receptor CD22 w różnych schorzeniach, w tym inotuzumab ozogamicyny, jednak nie przedstawiono żadnych informacji o procesie wyszukiwania, które pozwoliłoby zaklasyfikować opisany przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny

- Ther 2017; 17(12):1557-1564
- Uy N, Nadeau M, Stahl M, Zeidan A M. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. J Blood Med 2018; 9:67-74
- Yilmaz M, Richard S, Jabbour E. The clinical potential of inotuzumab ozogamicin in relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. Ther Adv Hematol 2015; 6(5):253-261
- Yurkiewicz I R, Muffly L, Liedtke M. Inotuzumab ozogamicin: a CD22 mAb-drug conjugate for adult relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Drug Des Devel Ther 2018; 12:2293-2300
- cyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje wykorzystanie inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu chorych z ALL, jednak nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu, co uniemożliwia zakwalifikowanie przeglądu jako systematycznego.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL odpornej na leczenie lub po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat zastosowania inotuzumabu ozogamicyny w leczeniu ALL, jednak autorzy nie przedstawili zastosowanej strategii wyszukiwania oraz nie opisali pracy jako przeglądu systematycznego.

15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 października 2018 roku.

Tabela 105. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	inotuzumab ozogamicin[all]	133
2	acute lymphoblastic leukemia[all]	39230
3	acute lymphocytic leukemia[all]	32283
4	#2 OR #3	44035
5	#1 AND #4	74
6	blinatumomab[all]	296
7	(#6 AND #4)	211
8	(#5 OR #7)	256

Tabela 106. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'inotuzumab ozogamicin'/exp AND [embase]/lim	621
2	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim	53476
3	'acute lymphoblastic leukemia' AND [embase]/lim	63316
4	#2 OR #3	63316
5	#1 AND #4	342
6	'blinatumomab'/exp AND [embase]/lim	1053
7	#4 AND #6	680
8	#5 OR #7	866

Tabela 107. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	inotuzumab ozogamicin	46
2	acute lymphoblastic leukemia	2382
3	acute lymphocytic leukemia	415
4	#2 or #3	2658
5	#1 and #4	38
6	blinatumomab in Trials	46
7	#6 AND #4 in Trials	39
8	#5 OR #7	71

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.9.1 Badania z randomizacją

Tabela 108. Charakterystyka (critical appraisal) badania *INO-VATE*.

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (18 krajów, w tym Polska) Sponsor Pfizer
Okres obserwacji	oceniało różny okres obserwacji w zależności od punktu końcowego; ogółem założono analizę przeżycia po uzyskaniu 248 zdarzeń; badanie rozpoczęło 27 sierpnia 2012 roku, natomiast analiza przedstawiona w publikacji <i>Kantarjian 2016</i> dotyczy odcięcia danych 2 października 2014 r.)
Oszacowanie wielkości próby	Założono, że przy uwzględnieniu 325 chorych i uzyskaniu około 248 zdarzeń ocenianych w ramach przeżycia całkowitego, będzie można z mocą statystyczną 80% wykazać zwiększenie o przynajmniej 50% przeżycia całkowitego, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,025$ (jednostronny poziom istotności 0,0125, co odpowiadało 97,5% CI). Z kolei, próba 218 chorych powinna z mocą statystyczną 88,5% pozwolić na wykazanie różnic między analizowanymi grupami w odsetku remisji, również przy założeniu 0,025 poziomu istotności.
Analiza statystyczna	Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii InO nad SOC w leczeniu chorych na nawrotową/oporną na leczenie ALL; Pacjentów oceniano w trzech różnych populacjach: <ul style="list-style-type: none"> • ITT (164 vs 162 chorych) w której oceniano OS/PFS, • ITT218 (109 vs 109) w której oceniano remisję choroby oraz • populacja bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (139 vs 120).
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • CR (włączając CRi) • OS Drugorzędowe i dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Czas trwania remisji • PFS • Odsetek pacjentów poddanych HSCT • Odsetek pacjentów z CR bez MRD
Interwencja i komparatory	
InO	SOC
Inotuzumab ozogamycyny, podawany w postaci dożylnego	Standardowa terapia (SOC, z ang. <i>standard of care</i>) – leczenie

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

INO-VATE (publikacje Kantarjian 2016, Kantarjian 2017, Kantarjian 2018, Jabbour 2018, McDonalds 2018, doniesienia konferencyjne Advani 2016, Advani 2018, Cassaday 2018, Jabbour 2018a, Stock 2018, Advani 2017, Jabbour 2017, Kantarjian 2017b, Su 2017, Kantarjian 2017c; NCT01564784)

wlewu w dawce początkowej 1,8 mg/m² powierzchni ciała na cykl, w następującym schemacie:

- 0,8 mg/m² p.c. w 1 dniu cyklu
- 0,5 mg/m² p.c. w 8 dniu cyklu
- 0,5 mg/m² p.c. w 15 dniu cyklu

Pierwszy cykl leczenia trwa 21 dni, natomiast kolejne – 28. W przypadku uzyskania przez pacjenta całkowitej remisji choroby, lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego[^], dawkę podawaną w pierwszym dniu cyklu zmniejszano z 0,8 do 0,5 mg/m² p.c.

Pacjenci otrzymywali do 6 cykli leczenia.

według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów:

- FLAG (fludarabina, cytarabina oraz GCSF) do 4 28-dniowych cykli:
 - fludarabina: 30 mg/m² p.c. w 2-6 dniach cyklu
 - cytarabina: 2 g/m² p.c. w 1-6 dniach cyklu
 - GCSF: 5 µg/kg m.c. w każdym dniu cyklu (lub w dawce stosowanej standardowo w danym ośrodku)
- Cytarabina + mitoksantron do 4 cykli 15-20 dniowych:
 - cytarabina: 200 mg/m² p.c. w dniach 1-7
 - mitoksantron: 12 mg/m² p.c. w dniach 1-3 (dozwolono zmniejszenie dawki do 8 mg/m² p.c. ze względu na wiek, współistniejące schorzenia oraz wcześniejsze stosowanie antracyklin)
- Cytarabina w wysokiej dawce, 1 cykl 12-dawkowy: 3 g/m² m.c. co 12 godzin, lub 1,5 g/m² m.c. u pacjentów ≥55 roku życia

Populacja

Kryteria włączenia

- ALL (nawrót lub rzut)
- ≥5% komórek blastycznych szpiku w analizie morfologii
- CD22+ (≥ 20% komórek CD22+ wśród limfoblastów),
- Chromosom Ph+ lub Ph-
- Dopuszczono chorych z chłoniakiem limfoblastycznym jeśli spełniali kryteria włączenia
- Dotychczasowe leczenie: terapia ratunkowa (po wczesnym rzucie lub późna, opisywana jako salvage 1 oraz salvage 2)
- Pacjenci Ph+ musieli mieć niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy serynowej 2 lub 3 generacji, lub standardowej chemioterapii
- Odpowiednia czynność wątroby: całkowita bilirubina ≤ 1,5 GGN (zespół Gilberta ≤ 2 GGN), ALT i AST ≤ 2,5 GGN
- Kreatynina w osoczu ≤ 1,5 × GGN lub jakiegokolwiek stężenie kreatyniny przy klirensie ≥ 40 ml/min
- 18 lat lub więcej
- ECOG ≤ 2

Kryteria wykluczenia

- Chłoniak Burkitta
- Liczba limfoblastów ≥ 10000/µl (dopuszczano stosowanie hydroksymocznika lub steroidów/winkrystyny w ciągu 2 tyg. przed randomizacją w celu zmniejszenia liczby komórek blastycznych)
- Chemioterapia < 2 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem terapii mającej na celu zmniejszenie liczby limfoblastów (steroidy, hydroksykarbamid, winkrystyna), terapii podtrzymującej (merkaptopuryna, metotreksat, winkrystyna, tioguanina, lub TKIs)
- Terapia przeciwciałami monoklonalnymi < 6 tygodni przed randomizacją (≥2 tygodni przed randomizacją w przypadku rytuksymabu)
- Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych ≤ 4 miesiące przed randomizacją
- Pozaszpikowe zmiany w centralnym układzie nerwowym lub w jądrach
- Aktywna ALL w obrębie centralnego układu nerwowego, lub ALL o mieszanym fenotypie
- Pierwotne lub wtórne niedobory odporności (zakażenie HIV, ciężka choroba zapalna)
- Poważny zabieg chirurgiczny ≤ 4 tygodni przed randomizacją
- Choroby zapalne naczyń (ziarniniakowatość Wegenera, guzkowe zapalenie tętnic, toczeń rumieniowaty układowy)
- Obecne (lub przewlekłe obecne) zakażenia wirusami HBV oraz HCV

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

INO-VATE (publikacje Kantarjian 2016, Kantarjian 2017, Kantarjian 2018, Jabbour 2018, McDonalds 2018, doniesienia konferencyjne Advani 2016, Advani 2018, Cassaday 2018, Jabbour 2018a, Stock 2018, Advani 2017, Jabbour 2017, Kantarjian 2017b, Su 2017, Kantarjian 2017c; NCT01564784)

- Niekontrolowane lub ciężkie schorzenia
- Inna aktywna choroba nowotworowa, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, miejscowego raka szyjki macicy oraz miejscowego raka prostaty całkowicie wyleczonych przy pomocy radioterapii lub zabiegu chirurgicznego (pacjenci po wcześniejsze chorobie nowotworowej musieli być wolni od choroby ≥ 2 lat
- LVEF $< 45\%$ lub choroba zastoinowa serca w stopniu III lub IV według NYHA
- Aktywna choroba serca (NYHA klasy ≥ 3 w wywiadzie i w badaniu lekarza)
- QTcF > 470 ms (na podstawie średniej 3 kolejnych wyników EKG)
- Zawał serca ≤ 6 miesięcy przed randomizacją
- Arytmia komorowa w wywiadzie, lub niewyjaśnione omdlenia mogące wynikać z innych przyczyn niż naczyniowe
- Przewlekłe choroby wątroby (np. marskość), lub podejrzenie choroby alkoholowej
- Choroba zarostowa żył wątrobowych w wywiadzie
- Podanie żywej szczepionki ≤ 6 tygodni przed randomizacją
- Obecne aktywne zakażenia (w tym sepsa, bakteriemia, fungemia) lub pacjenci z zakażeniami tkanekowymi takimi jak zapalenie powięzi czy kości i szpiku (*osteomyelitis*)
- Ciężka alergia lub reakcja anafilaktyczna na produkty zawierające humanizowane przeciwciała monoklonalne
- Jakiegokolwiek ciężkie lub przewlekłe schorzenia lub nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych mogące zwiększać ryzyko dla pacjenta uczestniczącego w badaniu lub zaburzać jego wyniki (w opinii lekarzy prowadzących badanie)
- Ciąża, karmienie piersią, brak odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym oraz zgody na jej stosowanie przez ≥ 6 tygodni po ostatniej dawce leku
- Pacjenci spośród osób odpowiedzialnych za prowadzenie badania lub ich krewni

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Liczba białych komórek krwi (na mm^3), mediana (zakres)	Ekspresja CD22 $\geq 90\%$, n (%)	Całkowita odpowiedź na ostatnią terapię indukcyjną, n (%)
InO	109	47 (18-78)	61 (56%)	3500 (0-47 400)	74 (68%)	78 (72%)
SOC	109	47 (18-79)	73 (67%)	3800 (100-51000)	63 (58%)	74 (68%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne grup były dobrze zbalansowane

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Rozpoczęcie leczenia (dane z <i>clinical trials</i>)	Przerwanie leczenia	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie leczenia
InO	ITT: 164 RAP: 109	164	113 (68,90%)	139	3 (1,83%)
SOC	ITT: 162 RAP: 109	143	106 (65,43%)	120	1 (0,62%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna, InO vs SOC

Parametr		InO		SOC		Ocena istotności
Populacja	Ocena remisji choroby	N	n (%)	N	n (%)	Różnica odsetków (97,5% CI) [p.p.]
RAP (Kantarjian 2016)	CR lub CRi	109	88 (80,7%)	109	32 (29,4%)	51,4 (38,4; 64,3), $p < 0,001$
	CR	109	39 (35,8%)	109	19 (17,4%)	18,3 (5,2; 31,5),

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

INO-VATE (publikacje Kantarjian 2016, Kantarjian 2017, Kantarjian 2018, Jabbour 2018, McDonalds 2018, doniesienia konferencyjne Advani 2016, Advani 2018, Cassaday 2018, Jabbour 2018a, Stock 2018, Advani 2017, Jabbour 2017, Kantarjian 2017b, Su 2017, Kantarjian 2017c; NCT01564784)

INO-VATE (publikacje Kantarjian 2016, Kantarjian 2017, Kantarjian 2018, Jabbour 2018, McDonalds 2018, doniesienia konferencyjne Advani 2016, Advani 2018, Cassaday 2018, Jabbour 2018a, Stock 2018, Advani 2017, Jabbour 2017, Kantarjian 2017b, Su 2017, Kantarjian 2017c; NCT01564784)						
						p=0,002
	CRi	109	49 (45,0%)	109	13 (11,9%)	33,0 (20,3; 45,8), p<0,001
ITT (Jabbour 2018, Kantarjian 2018)	CR lub CRi	164	120 (73,2%)	162	50 (30,9%)	2,37 (1,85; 3,04), p<0,0001
Chorzy bez MRD wśród chorych z określoną remisją choroby	CR lub CRi	88	69 (78,4%)	32	9 (28,1%)	50,3 (29,9; 70,6); p<0,001
	CR	39	35 (89,7%)	19	6 (31,6%)	58,2 (31,9; 84,4); p<0,001
	CRi	49	34 (69,4%)	13	3 (23,1%)	46,3 (16,2; 76,4); p=0,004
Odsetek HSCT po terapii	Ogółem	109	45 (41,3%)	109	12 (11,0%)	
	CR lub CRi	85	41 (48,2%)	31	10 (32,3%)	
	Dłuższy okres obserwacji (odcięcie 4.01.2017)	164	77 (47,0%)	162	33 (20,4%)	
		N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)
Czas trwania remisji choroby	Ogółem (CR lub CRi)	85	4,6 (3,9; 5,4)	31	3,1 (1,4; 4,9)	0,55 (0,31; 0,96); p=0,03
	brak MRD	69	4,9 (4,2; 6,1)	10	3,5 (1,0; 5,7)	0,57 (0,25; 1,30); p=0,17
	MRD	13	3,9 (0,9; 5,3)	18	1,8 (0,6; 4,9)	0,78 (0,33; 1,86); p=0,58
		N	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	HR (97,5% CI)
Przeżycie całkowite		164	7,7 (6,0; 9,2)	162	6,7 (4,9; 8,3)	0,77 (0,58; 1,03); p=0,04
Przeżycie wolne od progresji choroby		164	5,0 (3,7; 5,6)	162	1,8 (1,5; 2,2)	0,45 (0,34; 0,61); p<0,001
Bezpieczeństwo, InO vs SOC						
	Parametr	InO		SOC		
		N	n (%)	N	n (%)	
AEs ogółem	Bez względu na związek z leczeniem	139	136 (97,8%)	120	119 (99,2%)	
	Związane z leczeniem	139	119 (85,6%)	120	109 (90,8%)	
	≥3 stopnia, bez względu na związek z leczeniem	139	126 (90,6%)	120	114 (95,0%)	
	≥3 stopnia, związane z leczeniem	139	96 (69,1%)	120	93 (77,5%)	
Ciężkie zdarzenia	Bez względu na nasilenie	139	67 (48,2%)	120	55 (45,8%)	

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

INO-VATE (publikacje Kantarjian 2016, Kantarjian 2017, Kantarjian 2018, Jabbour 2018, McDonalds 2018, doniesienia konferencyjne Advani 2016, Advani 2018, Cassaday 2018, Jabbour 2018a, Stock 2018, Advani 2017, Jabbour 2017, Kantarjian 2017b, Su 2017, Kantarjian 2017c; NCT01564784)

niepożądane (SAEs)	≥3 stopnia	139	64 (46,0%)	120	52 (43,3%)
Zgony	AEs 5 stopnia	139	17 (12,2%)	120	11 (9,2%)
	Związane z leczeniem	139	4 (2,9%)	120	2 (1,7%)
Najczęstsze hematologiczne AEs	Trombocytopenia	139	62 (44,6%)	120	73 (60,8%)
	Neutropenia	139	67 (48,2%)	120	53 (44,2%)
	Niedokrwistość	139	42 (30,2%)	120	64 (53,3%)
	Leukopenia	139	38 (27,3%)	120	47 (39,2%)
	Limfopenia	139	24 (17,3%)	120	34 (28,3%)

Uwagi

- Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem czasu trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy vs ≥12 miesięcy), fazy terapii ratunkowej (pierwsza vs druga) oraz wieku (<55 lat vs ≥55 lat); Kod randomizacji pozyskiwany z centralnego systemu według ustalonej procedury
- Badanie bez zaślepienia pacjentów oraz personelu medycznego, ale interwencje były zaślepienie dla wszystkich pracowników firmy Pfizer bezpośrednio związanych z prowadzeniem badania, w tym członków niezależnej komisji oceniającej remisję/progresję choroby
- ITT – populacja chorych poddanych randomizacji – analiza przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), jakości życia
- RAP – populacja uwzględniająca pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji do populacji ITT (*Remission Analysis Population*) – analiza częstości uzyskiwania remisji, czasu trwania remisji
- populacja oceny bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku do daty odcięcia danych (2.10.2014 r.)
- *Kantarjian 2016* – główna publikacja
- *Kantarjian 2017* i *McDonald 2018* – szczegółowa ocena hepatologicznych zdarzeń niepożądanych
- *Kantarjian 2018* – analiza punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs), w tym jakości życia
- *Jabbour 2018* – wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek
- *CSR INO-VATE 2018* – dodatkowe wyniki z dłuższego okresu obserwacji

Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania TOWER.

TOWER (publikacje Kantarjian 2017a i Topp 2018; NCT02013167)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (101 ośrodków w 21 krajach, w tym 1 w Polsce)	Sponsor	Amgen
Okres obserwacji	Z uwagi na charakter badania (próba w populacji chorych z nowotworami) oraz prowadzoną w ramach próby oceną przeżycia całkowitego, okres obserwacji nie był z góry określony, a pacjentów obserwowano do momentu uzyskania określonej liczby zdarzeń.		

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

TOWER (publikacje *Kantarjian 2017a* i *Topp 2018*; NCT02013167)

Oszacowanie wielkości próby Założono, że przy uwzględnieniu 400 chorych i wystąpieniu 330 zgonów, będzie można z 85% mocą statystyczną wykazać hazard względny zgonu w grupie interwencji wobec kontroli na poziomie 0,7 i poziomem istotności $p = 0,05$ (przy założeniu mediany całkowitego przeżycia na poziomie 4,2 miesiący w grupie leczonej chemioterapią oraz utraty chorych z obserwacji na poziomie 10%).

Analiza statystyczna Hipoteza wyższej (*superiority*) skuteczności terapii Blin nad SOC w leczeniu chorych na nawrotową/oporną na leczenie ALL.
Możliwe było wcześniejsze zakończenie próby, jeśli wykazano odpowiednio dużą różnicę skuteczności ocenianego leku względem grupy kontrolnej (według kryteriów O'Brien-Fleminga wartość p dla oceny HR zgonu).
HR obliczano za pomocą modelu regresji Coxa z użyciem stratyfikacji, a odsetek chorych z remisją porównywano między grupami testem Cochran-Mantel-Haenszela.
Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Pierwszorzędowe:

- OS

Drugorzędowe i dodatkowe:

- Punkty końcowe**
- CR
 - EFS (*event-free survival*)
 - czas trwania CR
 - CR bez MRD
 - ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Blin

SOC

Blinatumomab (Blin), podawany w postaci dożylnego wlewu w dawce 9 μg /dzień podczas 1 tygodnia 1 cyklu, a następnie w dawce 28 μg /dzień przez kolejne 3 tygodnie (łącznie 4 tygodnie), po czym następował 2-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, albo 8-tygodniowy bez leczenia w ramach terapii podtrzymującej[^].

Aby uniknąć zespołu uwalniania cytokin u pacjentów z dużą liczbą komórek nowotworowych (*high tumor load*) stosowano premedykację deksametazonem.

Standardowa terapia (SOC, z ang. *standard of care*) – leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów (nie mógł być zmieniony w trakcie badania):

- FLAG \pm antracykliny (np. idarubicyna 10 mg/m^2 w dniach 1 i 3; fludarabina 30 mg/m^2 w dniach 1-5; cytarabina 2 g/m^2 w dniach 1-5)
 - w przypadku chorych w wieku >60 lat: idarubicyna 5 mg/m^2 w dniach 1 i 3; fludarabina 20 mg/m^2 w dniach 1-5; cytarabina 1 g/m^2 w dniach 1-5
- chemioterapia oparta o HiDAC (wysoka dawka cytarabiny, $\geq 1 \text{ g}/\text{m}^2$ dziennie \pm antracykliny i/lub w skojarzeniu z asparaginazą wyizolowaną z *E. coli*, PEG-asparaginaza, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami alkilującymi)
- chemioterapia oparta o metotreksat (MTX) (np. 500 mg/m^2 do 3 g/m^2 HDMTX [przy czasie wlewu do 24 godz.] w skojarzeniu np. z asparaginazą wyizolowaną z *E. coli*, PEG-asparaginaza, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami alkilującymi)
- chemioterapia oparta o kłofarabinę (w przypadku zastosowania wyłącznie kłofarabiny, dawkowanie powinno być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego, natomiast w przypadku zastosowania skojarzonej chemioterapii opartej na kłofarabinie, należy ją stosować w dawce $\geq 20 \text{ mg}/\text{m}^2$ dziennie przez maksymalnie 5 dni)

Stosowana najpierw jako terapia indukcyjna, później konsolidacyjna, a następnie podtrzymująca (stosowana do momentu przeprowadzenia HSCT, wystąpienia toksyczności, nawrotu, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej lub decyzji badacza).

Populacja

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

TOWER (publikacje *Kantarjian 2017a* i *Topp 2018*; NCT02013167)Kryteria
włączenia

- ALL z komórek prekursorowych limfocytów B
- >5% komórek blastycznych w szpiku kostnym
- Brak obecności chromosomu Philadelphia (Ph-)
- oporność na pierwotną (*primary*) terapię indukcyjną lub terapię ratunkową z użyciem skojarzonej zintensyfikowanej chemioterapii lub pierwszy nawrót po pierwszej remisji trwającej < 12 mies. lub drugi lub kolejny nawrót lub jakkolwiek nawrót po przeszczepieniu SCT
- Wiek ≥ 18 lat
- ECOG ≤ 2

Kryteria
wykluczenia

- Aktywna ALL w OUN (potwierdzona analizą płynu mózgowo-rdzeniowego) lub jądrach (brak oznak klinicznych)
- Diagnoza chłoniaka Burkitta
- Chemioterapia <2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia określonego w protokole badania, z wyjątkiem chemioterapii dooponowej i leczenia deksametazonem
- Terapia anty-CD19
- Dowolna terapia systemowa przeciwko GVHD w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem zdefiniowanego w protokole leczenia
- AlloHSCT wykonane w ciągu 12 tyg. przed randomizacją
- AutoHSCT wykonane w ciągu 6 tyg. przed randomizacją
- Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed randomizacją
- Immunoterapia stosowana w ciągu 4 tyg. przed randomizacją
- Obecne stosowanie leku przewidzianego w protokole badania
- Aktywna postać innego niż ALL nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem ocenianej terapii z wyjątkiem:
 - nowotworów złośliwych poddanych terapii z intencją wyleczenia, nieaktywnych w ciągu 5 lat przed włączeniem oraz z niskim ryzykiem wznowy w ocenie badaczy
 - właściwie leczony nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry lub złośliwa plama soczewicowata bez objawów (*without evidence of disease*)
 - właściwie leczone przewodowy rak piersi lub szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej (*in situ*) bez objawów
 - właściwie leczona śródnabłonkowa neoplazja prostaty bez dowodów raka prostaty
- Istotne klinicznie zaburzenia czynności OUN (np. padaczka, choroba Parkinsona, udar, ciężkie uszkodzenia mózgu, demencja), z wyjątkiem białaczki z przerzutami do OUN kontrolowanej terapią dooponową
- Izolowana choroba pozaszpikowa (*extramedullary disease*)
- Choroba autoimmunologiczna (w przeszłości lub obecnie) z możliwym objęciem OUN
- Ostra GVHD stopnia ≥ 2 wg kryteriów Glucksberga lub aktywna, przewlekła postać GVHD wymagająca leczenia ogólnoustrojowe
- Objawy uszkodzenia narządów (z wyjątkiem hematologicznych) wynikające z uprzedniej terapii ALL, które utrzymywały się w stopniu nasilenia >1
- Rozpoznany HIV lub przewlekłe zakażenie HBV i HCV
- Wzrost aktywności AST, ALT i ALP $\geq 5 \times$ GGN
- Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy zespołu Gilberta lub Meulengracha)
- Wzrost stężenia kreatyniny $\geq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny <60 ml/min
- Nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny produkt lub składnik podawany w czasie badania
- Jakikolwiek istotny klinicznie stan, choroba lub zaburzenie, które mogłoby zaburzyć udział chorego w próbie (w ocenie badacza)
- Ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie wysoce efektywnych metod antykoncepcji uniemożliwiających zajście w ciążę podczas otrzymywania leczenia oraz 24 godz. po jego ostatniej dawce
- Aktualny udział w innym badaniu oceniającym nowy lek lub urządzenie medyczne lub taki udział w ciągu <30 dni przed włączeniem

Charakterystyka populacji	N	Średnia wieku (SD; zakres)	Liczba mężczyzn,	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Stadium leczenia ratunkowego (sa-	Wcześniejszy przeszczep HSCT,
---------------------------	---	----------------------------	------------------	--------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

TOWER (publikacje *Kantarjian 2017a* i *Topp 2018*; NCT02013167)

		[lata]	n (%)		ivage therapy), n (%)	n (%)
Blin	271	40,8 (17,1; 18-80)	162 (59,8%)	0: 96 (35,4%) 1: 134 (49,4%) 2: 41 (15,1%) bd.: 0 (0,0%)	1: 114 (42,1%) 2: 91 (33,6%) 3: 45 (16,6%) 4: 14 (5,2%) ≥5: 7 (2,6%)	tak: 94 (34,7%) nie: 176 (64,9%) nie określono: 1 (0,4%)
SOC	134	41,1 (17,3; 18-78)	77 (57,5%)	0: 52 (38,8%) 1: 61 (45,5%) 2: 20 (14,9%) bd.: 1 (0,7%)	1: 65 (48,5%) 2: 43 (32,1%) 3: 16 (11,9%) 4: 5 (3,7%) ≥5: 5 (3,7%)	tak: 46 (34,3%) nie: 87 (64,9%) nie określono: 1 (0,7%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczno-demograficzne grup były dobrze zbalansowane

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Ocena bezpieczeństwa i analizy wrażliwości (populacja <i>as-treated</i> , chorzy, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku)	Przerwanie leczenia	Kontynuowanie uczestnictwa w badaniu w dacie odcięcia danych	Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu
Blin	271	267 (98,5%)	245 (90,4%)	93 (34,3%)	178 (65,7%)
SOC	134	109 (81,3%)	109 (81,3%)	33 (24,6%)	101 (75,4%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna

Parametr	Blin		SOC	
	N	n (%) lub mediana (95% CI)	N	n (%) lub mediana (95% CI)
CR	271	91 (33,6%)	134	21 (15,7%)
CR lub CRh lub CRi	271	119 (43,9%)	134	33 (24,6%)
CR, CRh lub CRi bez MRD	119	90 (76%)	33	16 (48%)
Czas trwania remisji choroby	119	7,3 (5,8; 9,9) [miesiące]	34	4,6 (1,8; 19,0) [miesiące]
OS	271	7,7 (5,6; 9,6) [miesiące]	134	4,0 (2,9; 5,3) [miesiące]
Wykonanie SCT po terapii	271	65 (24,0%)	134	32 (24%)

Ocena jakości życia

Wykazano większą poprawę jakości życia u pacjentów otrzymujących Blin w odniesieniu do chorych z grupy chemioterapii standardowej we wszystkich podskalach funkcjonalnych EORTC QLQ-C30 oraz większe złagodzenie wszystkich ocenianych w niej objawów, a także trudności finansowych chorych. Autorzy badania podali, że w analizie głównej obserwowane różnice były istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich ocen funkcjonowania i objawów z wyjątkiem oceny trudności finansowych, a obserwowane zmiany były istotne klinicznie dla większości podskali (≥ 5 punktów).

Bezpieczeństwo

Parametr	Blin, N=267	SOC, N=109
	n (%)	n (%)
AEs ogółem	263 (98,5%)	108 (99,1%)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

TOWER (publikacje Kantarjian 2017a i Topp 2018; NCT02013167)

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	33 (12,4%)	9 (8,3%)	
SAEs	165 (61,8%)	49 (45,0%)	
AEs prowadzące do zgonu	51 (19,1%)	19 (17,4%)	
AEs prowadzące do zgonu, związane z leczeniem	8 (3%)	8 (7%)	
AEs ≥ 3 stopnia	231 (86,5%)	100 (91,7%)	
Najczęstsze poszczególne AEs	Gorączka	159 (59,6%)	49 (45,0%)
	Ból głowy	77 (28,8%)	32 (29,4%)
	Niedokrwistość	69 (25,8%)	46 (42,2%)

Uwagi

- randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją względem wieku (<35 lat vs ≥ 35 lat), wcześniejszej terapii ratunkowej (tak vs nie) oraz wcześniejszego alloHSCT (tak vs nie), wykonana przy użyciu interaktywnego systemu głosowego
- badanie prowadzone bez zaślepienia
- z powodu odnotowanej istotnej korzyści ze stosowania blinatumomabu po wystąpieniu 75% zaplanowanej liczby zgonów, decyzją komisji monitorującej badanie zakończono – za datę odcięcia danych przyjęto 4 stycznia 2016 r.
- populacja oceny bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku (*as-treated population*)
- *Kantarjian 2017a* – główna publikacja
- *Topp 2018* – ocena jakości życia

15.9.2 Badania bez randomizacjiTabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Kantarjian 2013*.**Kantarjian 2013 (publikacje Kantarjian 2013, Jabbour 2015)**

Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej	Okres obserwacji	mediana: 23 miesiące (zakres: 5-44)
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	częściowo National Institutes of Health (grant M. D. Anderson's Cancer Center Support CA016672) i Pfizer Oncology
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności w populacji chorych otrzymujący InO w dawce cotygodniowej w 3-4-tygodniowym cyklu, N=40 • Ocena bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę InO, N=41 		
Interwencje	InO	SOC	
	<ul style="list-style-type: none"> • InO podawany w jednym z dwóch schematów: <ol style="list-style-type: none"> 1. InO w pojedynczym, krótko trwającym wlewie, w dawce 1,3 mg/m² do 1,8 mg/m², z częstością q3w-q4w w zależności od statusu choroby mierzonego w szpiku kostnym w 21 i 28 dniu cyklu (<u>schemat</u>) • chorzy otrzymywali przed terapią acetaminofen p.o. w dawce 650 mg, difenhydraminę IV w dawce od 10 mg do 25 mg oraz hydrokortyzon IV w dawce 25 mg • utrzymująca się trombocytopenia nie powodowała konieczności opóźnienia terapii 		

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kantarjian 2013 (publikacje Kantarjian 2013, Jabbour 2015)

niezgodny Programem lekowym, wyniki nie zostały opisane);

2. InO podawany z częstotnością q1w (w 1 dniu 0,8 mg/m² oraz w 8 i 15 dniu 0,5 mg/m² – łączna dawka 1,8 mg/m² na cykl, który był powtarzany co 3-4 tygodnie w zależności od statusu choroby mierzonego w szpiku kostnym w 21 i 28 dniu cyklu);
- W przypadku niezmiennego lub pogarszającego się statusu choroby w 21 lub 28 dniu cyklu, chorzy otrzymywali kolejne cykle InO niezależnie od liczby krążących obwodowo białych krwinek;
 - Jeśli liczba komórek blastycznych została zredukowana lub wynosiła <5% w dniach od 21 do 28, pacjenci otrzymywali kolejne cykle leczenia jedynie w przypadku przywrócenia wartości parametrów hematologicznych do wartości \geq jak sprzed rozpoczęcia leczenia.
 - pacjenci, którzy po 1 lub 2 cyklach leczenia uzyskali CR (zawartość komórek blastycznych \leq 5%, neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ oraz płytek krwi $>100 \times 10^9/l$) lub *bone marrow CR* (definiowane jako CR, ale bez przywrócenia liczby płytek krwi do wartości $\geq 100 \times 10^9/l$ lub bez przywrócenia liczby neutrofilii do wartości $\geq 10^9/l$) mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle (łącznie max. 4)
 - stosowanie terapii dodatkowej było uzależnione od odpowiedzi na leczenie oraz występowania toksyczności wątrobowej w okresie 4 poprzednich cykli terapii – pacjenci z ≥ 3 stopniem nasilenia toksyczności wątrobowej oraz korzystną odpowiedzią na terapię mogli otrzymywać InO w kolejnych cyklach w dawce o <25%; u chorych, u których odnotowano naciekanie OUN, przy pozytywnej odpowiedzi na terapię mogli ją kontynuować, jednocześnie otrzymując chemioterapię ukierunkowaną na OUN (co było poprzedzone oceną stosunku korzyści/ryzyka); chorzy, u których stwierdzono jakąkolwiek odpowiedź na leczenie mogli otrzymać do 8 cykli terapii
 - pacjenci mogli stosować antybiotyki, leki przeciwgrzybicze oraz przeciwwirusowe zgodnie z instytucjonalnymi wytycznymi – profilaktyka przeciwgrzybiczymi lekami azolowymi była dopuszczona po ≥ 24 h od zakończenia stosowania InO
 - chorzy z szybkim wzrostem liczby krwinek białych mógł otrzymać hydroksymocznik lub krótką terapię steroidami na początku pierwszego cyklu

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • oporna na leczenie lub nawracająca ALL z komórek prekursorowych limfocytów B • ECOG 0-3 • prawidłowa czynność wątroby (stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ mg/dl, aktywność enzymów wątrobowych $\leq 3 \times$ GGN, chyba, że nie brano ich pod uwagę ze względu na białaczkę) • prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny $\leq 2,0$ mg/dl) • prawidłowa czynność serca (klasa NYHA <3 lub frakcja wyrzutowa serca $\geq 45\%$)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (SCT) w ciągu 4 miesięcy poprzedzających włączenie • ciąża • karmienie piersią • zapalenie wątroby typu B

Charakterystyka		Kantarjian 2013 N = 40
Charakterystyka populacji	Wiek	39 (zakres: 4-84)
		mediana (zakres) [lata]
		≤ 18 lat, n (%)
		≥ 60 lat, n (%)
	0-1	3 (8%)
	≥ 2	13 (33%)
	Stan sprawności według ECOG, n (%)	36 (90%)
	Leczenie ratunkowe (<i>salvage therapy</i>),	4 (10%)
		1 linia
		16 (40%)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczkze limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

Kantarjian 2013 (publikacje Kantarjian 2013, Jabbour 2015)

	n (%)	>1 linia	24 (60%)
Czas trwania remisji choroby po pierwszym leczeniu ratunkowym, n (%)		<12 miesięcy	12 (29%)
		≥12 miesięcy	2 (5%)
Wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, n (%)		HSCT	2 (5%)
Wcześniejsza terapia cyklofosfamidem, winkrystyną i doksorubicyną, n (%)		HCVAD	32 (80%)
Chorzy z daną liczbą białych komórek krwi, n (%)		<4,0 × 10 ⁹ /l	17 (43%)
		4-11 × 10 ⁹ /l	16 (40%)
		>11 × 10 ⁹ /l	7 (18%)
Chorzy z danym odsetkiem komórek blastycznych obwodowych, n (%)		<20%	8 (20%)
		20-49%	8 (20%)
		50-69%	6 (15%)
		≥70%	18 (45%)
		<90%	31 (78%)
Ekspresja CD22, n (%)		70-89%	7 (18%)
		50-69%	2 (5%)
		Diploidalny	9 (23%)
		Ph+	8 (20%)
		t(4;11)+	3 (8%)
		Złożony	11 (28%)
Kariotyp, n (%)		Nieprawidłowości w chromosomie 17	5 (13%)
		Inne nieprawidłowości kariotypu	4 (10%)
Przeptyw chorych	Nie przedstawiono szczegółowych informacji o przeptywie pacjentów. Podano jedynie, że z 89 chorych łącznie włączonych do próby w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia InO zmarło 5 pacjentów (6%).		
Skuteczność kliniczna, N=40	<p>Remisja choroby [na podstawie Jabbour 2015]: Rodzaj remisji, % pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: 8 (20%) • CRp: 13 (33%) • CRi: 3 (8%) • PR: 0 (0%) • Oporność na leczenie: 14 (35%) • Zgon w ciągu <4 tygodni od rozpoczęcia terapii: 2 (5%) <p>OS, okres obserwacji: mediana 23 (zakres: 5-44) miesiące</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana OS: 9,5 mies. 		
Bezpieczeństwo, N=41		AEs 1-2 stopnia	AEs 3-4 stopnia
	Gorączka związana z leczeniem (1-2 dni)	3 (7,3%)	6 (14,6%)
	Niedociśnienie związane z leczeniem (1-2 dni)	6 (14,6%)	0 (0%)
	Wzrost stężenia bilirubiny	2 (4,9%)	0 (0%)
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	9 (22,0%)	2 (4,9%)
	Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy	1 (2,4%)	0 (0%)
	Nudności	5 (12,2%)	0 (0%)
	Wymioty	0 (0%)	0 (0%)
Biegunka	1 (2,4%)	0 (0%)	

Kantarjian 2013 (publikacje Kantarjian 2013, Jabbour 2015)

Zapalenie śluzówki	0 (0%)	0 (0%)
Anoreksja	0 (0%)	0 (0%)
Ból głowy	1 (2,4%)	0 (0%)
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)
Hipokalemia	0 (0%)	1 (2,4%)
Hipoalbuminemia	0 (0%)	0 (0%)

Uwagi

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwo podano dla podgrupy chorych leczonych w cotygodniowym schemacie dawkowania. Nie przedstawiono wyników podgrupy leczonych w schemacie 1 wlew w cyklu oraz łącznych wyników dla obu grup.

Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania DeAngelo 2017.

DeAngelo 2017 (NCT01363297)					
Metodyka					
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej fazy 1/2				
Okres obserwacji	2 lata				
Skala NICE	6/8				
Klasyfikacja AOTMIT	IVA				
Liczba ośrodków	8 (USA)				
Sponsor	Pfizer				
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę InO, N=72 (wszyscy chorzy otrzymali ≥ 1 dawkę InO) 				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Dodatkowe leczenie i uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>Inotuzumab ozogamycyny (InO) podawany w postaci wlewu dożylnego (1 godzina wlewu) w następujących dawkach:</p> <p>Faza I (ustalania dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,2 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w 15 dniu) 1,6 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w dniach 8 i 15) 1,8 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,5 mg/m² w dniach 8 i 15) <p>Poszerzona kohorta fazy I oraz Faza II (terapia ustaloną dawką): wybrano schemat z dawką 1,8 mg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> Pojedynczy cykl leczenia trwa 28 dni </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznej szpiku kostnego następowała redukcja dawki, podobnie jak w przypadku odnotowania DLT (<i>dose-limiting toxicity</i>). Pacjenci z redukcją dawki wynikającą z toksyczności mogli wznowić leczenie w kolejnej niższej dawce w następnym cyklu, o ile nastąpiła wystarczająca poprawa. Zmniejszenie leczenia do kolejnej niższej dawki mogło również u pacjentów z CRi, u których liczba płytek nie wróciła do poziomu obserwowanego przed danym cyklem Dawka zmniejszona w wyniku toksyczności leku nie mogła zostać ponownie podwyższona; zmniejszenie dawki z powodu toksyczności więcej niż 2 razy skutkowało usunięciem pacjenta z badania (w niektórych przypadkach pacjent mógł pozostać w badaniu, za zgodą lekarzy prowadzących oraz sponsora) Dopuszczono jednoczesne stosowanie terapii profilaktycznej centralnego układu nerwowego </td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Dodatkowe leczenie i uwagi	<p>Inotuzumab ozogamycyny (InO) podawany w postaci wlewu dożylnego (1 godzina wlewu) w następujących dawkach:</p> <p>Faza I (ustalania dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,2 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w 15 dniu) 1,6 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w dniach 8 i 15) 1,8 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,5 mg/m² w dniach 8 i 15) <p>Poszerzona kohorta fazy I oraz Faza II (terapia ustaloną dawką): wybrano schemat z dawką 1,8 mg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> Pojedynczy cykl leczenia trwa 28 dni 	<ul style="list-style-type: none"> Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznej szpiku kostnego następowała redukcja dawki, podobnie jak w przypadku odnotowania DLT (<i>dose-limiting toxicity</i>). Pacjenci z redukcją dawki wynikającą z toksyczności mogli wznowić leczenie w kolejnej niższej dawce w następnym cyklu, o ile nastąpiła wystarczająca poprawa. Zmniejszenie leczenia do kolejnej niższej dawki mogło również u pacjentów z CRi, u których liczba płytek nie wróciła do poziomu obserwowanego przed danym cyklem Dawka zmniejszona w wyniku toksyczności leku nie mogła zostać ponownie podwyższona; zmniejszenie dawki z powodu toksyczności więcej niż 2 razy skutkowało usunięciem pacjenta z badania (w niektórych przypadkach pacjent mógł pozostać w badaniu, za zgodą lekarzy prowadzących oraz sponsora) Dopuszczono jednoczesne stosowanie terapii profilaktycznej centralnego układu nerwowego
Interwencja	Dodatkowe leczenie i uwagi				
<p>Inotuzumab ozogamycyny (InO) podawany w postaci wlewu dożylnego (1 godzina wlewu) w następujących dawkach:</p> <p>Faza I (ustalania dawki):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,2 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w 15 dniu) 1,6 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,4 mg/m² w dniach 8 i 15) 1,8 mg/m² (0,8 mg/m² w 1 dniu, 0,5 mg/m² w dniach 8 i 15) <p>Poszerzona kohorta fazy I oraz Faza II (terapia ustaloną dawką): wybrano schemat z dawką 1,8 mg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> Pojedynczy cykl leczenia trwa 28 dni 	<ul style="list-style-type: none"> Po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności hematologicznej szpiku kostnego następowała redukcja dawki, podobnie jak w przypadku odnotowania DLT (<i>dose-limiting toxicity</i>). Pacjenci z redukcją dawki wynikającą z toksyczności mogli wznowić leczenie w kolejnej niższej dawce w następnym cyklu, o ile nastąpiła wystarczająca poprawa. Zmniejszenie leczenia do kolejnej niższej dawki mogło również u pacjentów z CRi, u których liczba płytek nie wróciła do poziomu obserwowanego przed danym cyklem Dawka zmniejszona w wyniku toksyczności leku nie mogła zostać ponownie podwyższona; zmniejszenie dawki z powodu toksyczności więcej niż 2 razy skutkowało usunięciem pacjenta z badania (w niektórych przypadkach pacjent mógł pozostać w badaniu, za zgodą lekarzy prowadzących oraz sponsora) Dopuszczono jednoczesne stosowanie terapii profilaktycznej centralnego układu nerwowego 				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> CD22+ ALL ($\geq 20\%$ komórek blastycznych CD22+ w ocenie immunologicznej oraz histopatologicznej) Choroba oporna na leczenie (progresja lub brak odpowiedzi podczas poprzedniej terapii) lub 				

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

DeAngelo 2017 (NCT01363297)

- nawrót choroby (progresja po leczeniu zakończonym powodzeniem)
- $\geq 5\%$ limfoblastów w szpiku kostnym
 - Dopuszczono chorych z obecnym chromosomem Philadelphia, jeśli wystąpiło u nich niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI)
 - Do drugiego etapu badania włączano chorych w ≥ 2 terapii ratunkowej
 - Dorośli chorzy
 - ECOG 0-3
 - Chorzy z liczbą limfoblastów obwodowych $\geq 25000/\mu\text{l}$ byli włączani, jeśli w wyniku leczenia hydroksymocznikiem lub steroidami w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki leku w ramach badania uzyskano zmniejszenie liczby limfocytów $\leq 25000/\mu\text{l}$
 - Odpowiednia czynność wątroby oraz nerek

Kryteria wykluczenia

- Izolowany nawrót pozaszpikowy lub aktywna białaczka w centralnym układzie nerwowym
- Wcześniejsze przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) ≤ 4 miesięcy przed pierwszą dawką leku w ramach badania

Charakterystyka populacji	Charakterystyka		Faza II badania (N=35)	Faza I oraz II (łącznie) (N=72)
	Wiek	mediana (zakres) [lata]	34 (20-79)	45 (20-79)
Stan sprawności według ECOG, n (%)	0-1 ≥ 2	25 (71%) 10 (29%)	53 (74%) 19 (26%)	
Leczenie ratunkowe (<i>salvage therapy</i>), n (%)	1 linia >1 linia	2 (6%) 33 (94%)	16 (22%) 56 (78%)	
Wcześniejsze przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, n (%)	HSCT	15 (43%)	23 (32%)	
Czas od pierwotnego rozpoznania ALL	mediana (zakres) [lata]	2,5 (0,4-16,0)	1,7 (0,2-20,4)	
Rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię indukującą, n (%)	Nawrót	12 (34%)	30 (42%)	
	Oporność	19 (54%)	35 (49%)	
	Brak danych	4 (11%)	7 (10%)	
Liczba białych komórek krwi	mediana (zakres) $\times 10^9/\text{l}$	3,3 (0,5-57,1)	4,4 (0,5-67,2)	
Odsetek komórek blastycznych obwodowych, n (%)	<50%	5 (14%)	11 (15%)	
	$\geq 50\%$	28 (80%)	58 (81%)	
Ekspresja CD22, n (%)	mediana (zakres)	99,2 (78-100)	99,0 (31-100)	
	Ph+	9 (26%)	16 (22%)	
	Złożony	11 (31%)	15 (21%)	
Kariotyp, n (%)	Inne nieprawidłowości kariotypu	8 (23%)	20 (28%)	

Przebieg chorych	Przerwanie badania							
	Włączenie do badania	pogorszenie			AEs	wycofanie zgody	inne	Ukończenie badania
		ogółem	progresja, nawrót	ogólnego stanu zdrowia				
Faza II	35	34 (97,1%)	16 (45,7%)	1 (2,9%)	6 (17,1%)	1 (2,9%)	10 (28,6%)	1 (2,9%)
Faza I i II (łącznie)	72	69 (95,8%)	30 (41,7%)	1 (1,4%)	13 (18,1%)	1 (1,4%)	24 (33,3%)	3 (4,2%)

Skuteczność kliniczna				
Remisja	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ²	Faza poszerzonej kohorty	Faza II badania	Faza I oraz II (łącznie)
	N=9	N=13	N=35	N=72
CR lub CRi, n (%)	8 (89%) (95% CI: 52; 100)	6 (46%) (95% CI: 19; 75)	24 (69%) (95% CI: 51; 83)	49 (68%) (95% CI: 56; 79)

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

DeAngelo 2017 (NCT01363297)

CR, n (%)	3 (33%)	2 (15%)	10 (29%)	23 (32%)
CRp, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.
CRi, n (%)	5 (56%)	4 (31%)	14 (40%)	26 (36%)
PR, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Oporność, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Zgon w ciągu <4 tygodni od rozpoczęcia terapii, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Mediana czasu do uzyskania CR lub CRi (zakres) [dni]	38 (22-78)	27 (21-85)	25,5 (15-91)	27 (15-91)
Mediana DOR, pacjenci z CR lub CRi, (95% CI) [miesiące]	10,8 (1,2; NR)	7,2 (2,1; NR)	3,8 (2,2; 5,8)	4,6 (3,8; 6,6)
Mediana DOR, pacjenci z CR, (95% CI) [miesiące]	15,2 (1,2; 15,2)	6,1 (2,1; 10,0)	2,8 (0,9; 5,5)	4,6 (2,2; 15,2)
Mediana DOR, pacjenci z CRi, (95% CI) [miesiące]	7,0 (1,7; NR)	NR (2,8; NR)	4,0 (1,2; 6,6)	4,8 (3,8; 9,0)
Brak MRD, chorzy z CR lub CRi, n (%) (95% CI)	8/8 (100%) (63%; 100%)	5/6 (83%) (36%; 100%)	18/24 (75%) (53%; 90%)	41/49 (84%) (70%; 93%)
Brak MRD, chorzy z CR, n (%) (95% CI)	3/3 (100%) (29%; 100%)	2/2 (100%) (16%; 100%)	7/10 (70%) (35%; 93%)	19/23 (83%) (61%; 95%)
Brak MRD, chorzy z CRi, n (%) (95% CI)	5/5 (100%) (48%; 100%)	3/4 (75%) (19%; 99%)	11/14 (79%) (49%; 95%)	22/26 (85%) (65%; 96%)
Mediana czasu do uzyskania braku MRD (zakres), [dni]	30,0 (22-141)	25,0 (21-134)	25,5 (21-80)	29,0 (21-141)
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	16,5 (2,6; NR)	5,8 (3,5; 10,8)	6,4 (4,5; 7,9)	7,4 (5,7; 9,2)
Prawdopodobieństwo 1-rocznego OS (95% CI)	0,67 (0,30; 0,90)	0,23 (0,10; 0,50)	0,18 (0,10; 0,30)	0,30 (0,20; 0,40)
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	8,8 (1,3; 16,7)	1,9 (1,0; 5,0)	3,7 (2,6; 4,7)	3,9 (2,9; 5,4)
Prawdopodobieństwo 1-rocznego PFS, (95% CI)	0,44 (0,20; 0,70)	0,15 (0; 0,40)	0,08 (0; 0,20)	0,20 (0,10; 0,30)
Liczba chorych z HSCT, n (%)	4 (44%)	3 (23%)	8 (23%)	24 (33%)
Mediana czasu do HSCT, (zakres) [dni]	61,5 (41-84)	77 (55-90)	40 (27-148)	45,5 (20-148)

Bezpieczeństwo

TEAEs, n (%)	Faza I badania, dawka 1,8 mg/m ²		Faza poszerzonej kohorty		Faza II badania		Faza I oraz II (łącznie)	
	N=9		N=13		N=35		N=72	
	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	≥3 st.	Ogółem	≥3 st.
Trombocytopenia	4 (44%)	4 (44%)	4 (31%)	4 (31%)	19 (54%)	18 (51%)	33 (46%)	30 (42%)
Nudności	3 (33%)	0	4 (31%)	0	12 (34%)	1 (3%)	25 (35%)	1 (1%)
Neutropenia	5 (56%)	5 (56%)	3 (23%)	3 (23%)	11 (31%)	10 (29%)	22 (31%)	21 (29%)
Gorączka neutropeniczna	2 (22%)	2 (22%)	5 (38%)	5 (38%)	13 (37%)	10 (29%)	22 (31%)	19 (26%)
Wymioty	3 (33%)	1 (11%)	2 (15%)	0	11 (31%)	1 (3%)	20 (28%)	2 (3%)
Wzrost aktywności AST	5 (56%)	0	3 (23%)	0	8 (23%)	2 (6%)	19 (26%)	2 (3%)
Niedokrwistość	3 (33%)	2 (22%)	2 (15%)	2 (15%)	12 (34%)	11 (31%)	19 (26%)	17 (24%)
Zaparcia	1 (11%)	0	2 (15%)	0	9 (26%)	1 (3%)	17 (24%)	1 (1%)
Gorączka	1 (11%)	0	2 (15%)	0	13 (37%)	0	17 (24%)	0
Zmęczenie	1 (11%)	0	1 (8%)	0	5 (14%)	0	13 (18%)	0
Ból głowy	2 (22%)	1 (11%)	1 (8%)	0	8 (23%)	2 (6%)	13 (18%)	3 (4%)
Wzrost aktywności AP	4 (44%)	1 (11%)	1 (8%)	0	7 (20%)	1 (3%)	12 (17%)	2 (3%)
Biegunka	3 (33%)	0	0	0	9 (26%)	1 (3%)	12 (17%)	1 (1%)
Kaszel	1 (11%)	0	0	0	9 (26%)	0	11 (15%)	0

Besponsa®
(inotuzumab ozogamycyny)

w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B

DeAngelo 2017 (NCT01363297)

Krwotok z nosa	2 (22%)	0	2 (15%)	0	7 (20%)	0	11 (15%)	0
Wzrost aktywności GGT	5 (56%)	1 (11%)	0	0	3 (9%)	0	10 (14%)	1 (1%)
Hiperbilirubinemia	1 (11%)	0	1 (8%)	1 (8%)	8 (23%)	0	10 (14%)	1 (1%)
Zmniejszony apetyt	2 (22%)	0	1 (8%)	0	3 (9%)	1 (3%)	9 (13%)	1 (1%)
Wzrost aktywności ALT	1 (11%)	1 (11%)	1 (8%)	0	6 (17%)	0	9 (13%)	2 (3%)
Zmniejszenie liczby WBC	1 (11%)	0	0	0	7 (20%)	7 (20%)	8 (11%)	7 (10%)
Hiponatremia	0	0	1 (8%)	1 (8%)	7 (20%)	0	8 (11%)	1 (1%)
Dreszcze	1 (11%)	0	1 (8%)	0	4 (11%)	0	7 (10%)	0
Hipoalbuminemia	0	0	1 (8%)	0	6 (17%)	0	7 (10%)	0
Hipokaliemia	1 (11%)	1 (11%)	0	0	6 (17%)	2 (6%)	7 (10%)	3 (4%)
Bóle stawów	2 (22%)	0	2 (15%)	1 (8%)	2 (6%)	0	7 (10%)	1 (1%)
Wysypka	1 (11%)	0	0	0	4 (11%)	1 (3%)	7 (10%)	1 (1%)

Uwagi

- Badanie składało się z dwóch części: fazy poszukiwania optymalnej dawki (badanie 1 fazy), oraz części w której oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo wybranej dawki leku (badanie 2 fazy). W pierwszej fazie uwzględniono 24 chorych, wprowadzając schemat dawkowania uzależniony od oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa – początkowo wprowadzono kohorty pacjentów po 3, a następnie zwiększano/zmniejszano dawkę oraz powiększano liczebność kohorty według ustalonego algorytmu, dopóki istniały grupy w których stosowano przynajmniej jedną z akceptowanych dawek. Faza mogła zakończyć się wcześniej po wyłonieniu grupy otrzymującej akceptowalną dawkę, która liczyłaby przynajmniej 12 chorych. Po ustaleniu rekomendowanej dawki (szczegóły w rozdziale opisującym interwencję), włączono dodatkowo 13 pacjentów, którzy otrzymywali tą wybraną dawkę (tzw. *dose-expansion cohort*) w celu dodatkowego potwierdzenia jej wyboru. Do drugiej części badania włączono 35 chorych, którzy otrzymali lek w dawce ustalonej w pierwszej fazie badania. Łącznie, w całym badaniu leczono 72 chorych
- Data odcięcia danych: 30 stycznia 2015 r.
- Mediana liczby ukończonych cykli leczenia: 3 (zakres: 1-6)
- Mediana czasu leczenia 2,1 (zakres: 0,02-9,,5) miesięcy
- Mediana okresu obserwacji 12,1 (zakres: 6,8-12,8) miesięcy dla pacjentów w fazie 2, pozostających przy życiu w momencie daty odcięcia danych, i 23,7 (zakres: 6,8-29,8) miesięcy dla wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, pozostających przy życiu w momencie daty odcięcia danych

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	25
Tabela 4. Kryteria PICOS.	26
Tabela 5. Ocena jakości przeglądów systematycznych bez metaanalizy uwzględnionych w analizie na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa ich jakości metodologicznej.	32
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.	34
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania RCT <i>INO-VATE</i> włączonego do oceny efektywności inotuzumabu ozogamycyny.	41
Tabela 8. Wynik oceny jakości badania <i>INO-VATE</i> według skali Jadad.	42
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu RCT włączonym do analizy, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	42
Tabela 10. Przebieg chorych w badaniu <i>INO-VATE</i>	45
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>INO-VATE</i>	47
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania InO z SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	49
Tabela 13. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania InO vs SOC, badanie <i>INO-VATE</i>	53
Tabela 14. Ocena zgodności populacji badania <i>INO-VATE</i> z wnioskowanym programem lekowym.	55
Tabela 15. Definicje punktów końcowych w badaniu <i>INO-VATE</i>	58
Tabela 16. Ocena remisji choroby; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	62
Tabela 17. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z całkowitą remisją z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacji oraz charakterystyk wyjściowych pacjentów; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	64
Tabela 18. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z całkowitą remisją z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (publikacja <i>Jabbour 2018</i>).	67
Tabela 19. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z remisją całkowitą z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność chromosomu Ph; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (publikacja <i>Jabbour 2018</i>).	68
Tabela 20. Odsetek chorych z całkowitą remisją choroby lub z całkowitą remisją z niepełnym przywróceniem czynności krwiotwórczej – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyniki badań cytogenetycznych (analiza kariotypu); badanie <i>INO-VATE</i> (doniesienie <i>Jabbour 2017</i>).	69

Tabela 21. Chorzy z CR/CRi bez MRD; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	70
Tabela 22. Chorzy z CR/CRi bez MRD w podgrupach wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii ratunkowej; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (doniesienie <i>Advani 2016</i>).....	71
Tabela 23. Czas trwania remisji choroby; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	73
Tabela 24. Czas trwania remisji choroby w podgrupach wyróżnionych pod względem terapii ratunkowej; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (<i>Advani 2016</i>).....	75
Tabela 25. Przeżycie całkowite; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	75
Tabela 26. Przeżycie całkowite w określonych podgrupach; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	77
Tabela 27. Prawdopodobieństwo uzyskania określonego przeżycia w podgrupach wyróżnionych względem odsetka komórek blastycznych; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (doniesienie <i>Advani 2018</i>).....	79
Tabela 28. Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyniki badań cytogenetycznych (analiza kariotypu); badanie <i>INO-VATE</i> (doniesienie <i>Jabbour 2017</i>).....	80
Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	81
Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji choroby w określonych podgrupach; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	82
Tabela 31. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na wyniki badań cytogenetycznych (analiza kariotypu); badanie <i>INO-VATE</i> (doniesienie <i>Jabbour 2017</i>).....	83
Tabela 32. Odsetek HSCT po terapii; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	84
Tabela 33. Wynik oceny jakości życia według skali EORTC QLQ-C30; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	86
Tabela 34. Wynik oceny jakości życia według skali EQ-5D; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	87
Tabela 35. Ocena jakości życia według skali EQ-5D; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	87
Tabela 36. Zdarzenia niepożądane ogółem; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	89
Tabela 37. Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	90
Tabela 38. Poszczególne ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	90
Tabela 39. Poszczególne ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	92
Tabela 40. Zgony; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	94
Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	94
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	97
Tabela 43. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	100
Tabela 44. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	103
Tabela 45. Hospitalizacje w trakcie leczenia; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> – podgrupa chorych z USA i Europy.....	105
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wieku; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (publikacja <i>Jabbour 2018</i>).....	107

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia, podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wieku; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (publikacja <i>Jabbour 2018</i>).	111
Tabela 48. Zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby odnotowane podczas terapii; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i>	118
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby oceniane przez niezależną komisję w okresie po randomizacji, InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> (publikacja <i>McDonald 2018</i>).	120
Tabela 50. Zdarzenia niepożądane ogółem; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> , dane z <i>Cassaday 2018</i> oraz <i>CSR INO-VATE 2018</i>	122
Tabela 51. Poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia oraz związek z leczeniem; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> , dane z <i>CSR INO-VATE 2018</i>	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 52. Poszczególne zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia, bez względu na związek z leczeniem; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> , dane z <i>CSR INO-VATE 2018</i>	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 53. Poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, uznane za związane z leczeniem; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> , dane z <i>CSR INO-VATE 2018</i>	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 54. Poszczególne zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia, uznane za związane z leczeniem; InO vs SOC; badanie <i>INO-VATE</i> , dane z <i>CSR INO-VATE 2018</i>	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 55. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny.	132
Tabela 56. Ocena jakości badań bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania <i>Kantarjian 2013</i> , <i>DeAngelo 2017</i>	133
Tabela 57. Przepływ chorych w badaniu <i>DeAngelo 2017</i>	133
Tabela 58. Zestawienie kryteriów selekcji pacjentów w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania <i>Kantarjian 2013</i> , <i>DeAngelo 2017</i>	134
Tabela 59. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania <i>Kantarjian 2013</i> , <i>DeAngelo 2017</i>	136
Tabela 60. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby uwzględniane w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania <i>Kantarjian 2013</i> , <i>DeAngelo 2017</i>	139
Tabela 61. Ocena remisji choroby w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania <i>Kantarjian 2013</i> , <i>DeAngelo 2017</i>	141
Tabela 62. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie <i>DeAngelo 2017</i>	142
Tabela 63. Chorzy z CR/CRi bez MRD w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie <i>DeAngelo 2017</i>	142
Tabela 64. Przeżycie całkowite w badaniach bez randomizacji włączonych do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badania <i>Kantarjian 2013</i> , <i>DeAngelo 2017</i>	143

Tabela 65. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie <i>DeAngelo 2017</i>	144
Tabela 66. Odsetek przeszczepień komórek macierzystych po terapii w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie <i>DeAngelo 2017</i>	145
Tabela 67. Wyniki w podgrupie chorych z obecnym chromosomem Philadelphia; badanie <i>DeAngelo 2017</i> (doniesienie <i>Stock 2018</i>).	145
Tabela 68. Ocena bezpieczeństwa w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie <i>Kantarjian 2013</i>	146
Tabela 69. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie <i>DeAngelo 2017</i>	147
Tabela 70. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs) występujące u $\geq 10\%$ w badaniu bez randomizacji włączonym do oceny inotuzumabu ozogamycyny; badanie <i>DeAngelo 2017</i>	149
Tabela 71. Charakterystyka metodyki badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	153
Tabela 72. Przepływ chorych w badaniach <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	153
Tabela 73. Kryteria włączenia i wykluczenia w próbach <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	155
Tabela 74. Wybrane charakterystyki wyjściowe chorych z badań <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	158
Tabela 75. Interwencje stosowane w badaniach <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	161
Tabela 76. Wynik porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	163
Tabela 77. Wynik porównania pośredniego dla oceny OS w zależności od linii leczenia ratunkowego; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	164
Tabela 78. Wynik porównania pośredniego dla oceny wystąpienia określonej remisji; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	166
Tabela 79. Wynik porównania pośredniego dla oceny wystąpienia remisji całkowitej lub całkowitej z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego w poszczególnych podgrupach; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	168
Tabela 80. Wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	173
Tabela 81. Wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i> (populacja Ph-).	174
Tabela 82. Wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania przeszczepu komórek macierzystych (SCT); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	174
Tabela 83. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Ino vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	175
Tabela 84. Najczęściej występujące AEs; Ino vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	179

Tabela 85. Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas leczenia inotuzumabem ozogamycyny, <i>ChPL Bespona 2018</i>	182
Tabela 86. Badania w toku oceniające inotuzumab ozogamycyny.....	189
Tabela 87. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności blinatumomabu.	210
Tabela 88. Ocena jakości RCT według skali Jadad; badanie <i>TOWER</i>	211
Tabela 89. Ocena RoB w badaniu RCT włączonym do analizy przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration; badanie <i>TOWER</i>	212
Tabela 90. Przepływ chorych; badanie <i>TOWER</i>	214
Tabela 91. Kryteria selekcji chorych; badanie <i>TOWER</i>	215
Tabela 92. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	218
Tabela 93. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Blin vs SOC, badanie <i>TOWER</i>	220
Tabela 94. Wskazania do modyfikacji dawki oraz przedwczesnego zakończenia leczenia; badanie <i>TOWER</i>	221
Tabela 95. Ocena remisji choroby; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	223
Tabela 96. Oceny wystąpienia remisji choroby w wybranych podgrupach; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	223
Tabela 97. Odsetek chorych z CR/CRh/CRI bez MRD; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	225
Tabela 98. Czas trwania remisji choroby; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	225
Tabela 99. Przeżycie całkowite (OS); Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	226
Tabela 100. Oceny OS w wybranych podgrupach; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	227
Tabela 101. Odsetek HSCT po terapii; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	227
Tabela 102. Wynik oceny jakości życia według skali EORTC QLQ-C30 w 29 dniu pierwszego cyklu; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	228
Tabela 103. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Blin vs SOC; badanie <i>TOWER</i>	229
Tabela 104. Poszczególne zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$ chorych w jednej z grup badania); Blin vs SOC; badania <i>TOWER</i>	230
Tabela 105. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	237
Tabela 106. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	242
Tabela 107. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	242
Tabela 108. Ocena przeglądu systematycznego <i>Al-Salama 2018, Horvat 2018, Jabbour 2018b</i>	244
Tabela 109. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	255
Tabela 110. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	255
Tabela 111. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.....	255
Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>INO-VATE</i>	256
Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>TOWER</i>	260
Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>Kantarjian 2013</i>	264

Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania <i>DeAngelo 2017</i>	267
---	-----

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	40
Wykres 2. Podsumowanie oceny według narzędzia <i>Cochrane Risk of Bias</i> , badanie <i>INO-VATE</i>	44
Wykres 3. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego.....	152
Wykres 4. Podobieństwa i różnice w wyjściowych charakterystykach klinicznych i demograficznych między analizowanymi interwencjami w badaniach <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	159
Wykres 5. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	164
Wykres 6. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny przeżycia całkowitego (OS) w zależności od linii leczenia ratunkowego; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	165
Wykres 7. Wykres prezentujący wyniki porównania pośredniego dla oceny wystąpienia określonej remisji; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	167
Wykres 8. Wykres prezentujący wyniki porównania pośredniego dla oceny wystąpienia remisji całkowitej w poszczególnych podgrupach (kariotyp Ph- i linia leczenia ratunkowego; w obrębie populacji ITT próby <i>INO-VATE</i>); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	170
Wykres 9. Wykres prezentujący wyniki porównania pośredniego dla oceny wystąpienia remisji całkowitej w poszczególnych podgrupach (linia leczenia ratunkowego i wykonanie wcześniejszego HSCT; w obrębie populacji RAP próby <i>INO-VATE</i>); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	171
Wykres 10. Wykres prezentujący wyniki porównania pośredniego dla oceny wystąpienia remisji całkowitej w poszczególnych podgrupach (odsetek komórek blastycznych w szpiku; w obrębie populacji RAP lub ITT próby <i>INO-VATE</i>); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	172
Wykres 11. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	173
Wykres 12. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania CR/CRi bez MRD; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i> (populacja Ph-).	174
Wykres 13. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny uzyskiwania przeszczepu komórek macierzystych (SCT); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	175
Wykres 14. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny ogólnych kategorii AEs (data odcięcia danych w próbie <i>INO-VATE</i> : 2 października 2014 r.); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	177
Wykres 15. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny ogólnych kategorii AEs (data odcięcia danych w próbie <i>INO-VATE</i> : 4 stycznia 2017 r.); InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	178
Wykres 16. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny trombocytopenii, neutropenii, niedokrwistości i nudności; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	180

Wykres 17. Wykres prezentujący wynik porównania pośredniego dla oceny gorączki neutropenicznej, gorączki i ból głowy; InO vs Blin; badania <i>INO-VATE</i> i <i>TOWER</i>	181
Wykres 18. Podsumowanie oceny według narzędzia Cochrane Risk of Bias; badanie <i>TOWER</i>	213

Piśmiennictwo

- Advani 2016** Advani, A. S., Jabbour, E. J., Stelljes, M., DeAngelo, D. J., Liedtke, M., Stock, W., Gökbuget, N., O'Brien, S., Wang, K., Wang, T., Paccagnella, M. L., Sleight, B., Vandendries, E., & Kantarjian, H. M. (2016). Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Phase 3 Randomized *INO-VATE* Trial: Outcomes By Salvage Treatment Phase. *Blood*, 128(22), 5188.
- Advani 2017** Advani AS, Jabbour EJ, Stelljes M. Inotuzumab ozogamicin (InO) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in the global phase 3 INO-VATE trial: efficacy by MLL status [abstract no. 2557]. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).
- Advani 2018** Advani AS, DeAngelo DJ, Marks DI, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien SM, Jabbour E, Merchant AA, Wang T, Vandendries E, Neuhof A, Kantarjian HM. Inotuzumab ozogamicin (InO) treatment in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis from *INO-VATE* by bone marrow blast percentage (BMB%). *JCO*. 2018;36(15_suppl):7028-7028. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7028.
- Al-Salama 2018** Al-Salama ZT. Inotuzumab Ozogamicin: A Review in Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Target Oncol* 2018; 13(4):525-532.
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta/>
- Assi 2017** Assi R, Kantarjian H, Short NJ, et al. Safety and efficacy of blinatumomab in combination with a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of relapsed Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):897-901.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- Cassaday 2018** Cassaday RD, DeAngelo DJ, Martinelli G, Stock W, Stelljes M, Gökbuget N, Advani AS, O'Brien SM, Liedtke M, Merchant AA, Wang T, Vandendries E, Marks DI, Jabbour E, Kantarjian HM. Extensive safety profile of inotuzumab ozogamicin (InO) in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients enrolled in the phase 3 *INO-VATE* trial. *JCO*. 2018;36(15_suppl):7029-7029. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7029.
- ChPL Besponsa 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa 05/12/2017 Besponsa - EMEA/H/C/004119 -N/0002 z dnia 01.02.2018
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018

- COMP 2013** Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic Leukaemia. 18 June 2013 EMA/COMP/268991/2013
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Cortes 2013** Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Muller MC, Gambacorti-Passerini C, Wong S, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes T, Goldman JM, Shah NP, Kantarjian H. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013; 369(19):1783-1796
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- DeAngelo 2017** DeAngelo D J, Stock W, Stein A S, Shustov A, Liedtke M, Schiffer C A, Vandendries E, Liu K, Ananthakrishnan R, Boni J, Laird A D, Fostvedt L, Kantarjian H M, Advani A S. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv* 2017; 1:1167-1180
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2018** European Medicines Agency. Bespona (Inotuzumab ozogamicyn), dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004119/human_med_002109.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>
Data ostatniej aktualizacji na stronie www: 10.2018 r.
- Faggion 2015** Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology.* 2015;15:63.
- FDA 2018** Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse, dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/advertedrugeffects/ucm082196.htm#QuarterlyReports>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018 r.
- FDA 2018a** FDA approves inotuzumab ozogamicin for relapsed or refractory B-cell precursor ALL, dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm572133.htm>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018 r.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of com-

peting interventions. *Health Technol Assess.* 2005; 9(26):1-134.

- Gökbuget 2018** Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp M S, Brüggemann M, Horst H A, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin J E, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou R C. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131(14):1522-1531.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Horvat 2018** Horvat T Z, Seddon A N, Ogunniyi A, King A C, Buie L W, Daley R J. The ABCs of Immunotherapy for Adult Patients With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother* 2018; 52:268-276
- Horvat 2018** Horvat TZ, Seddon AN, Ogunniyi A, King AC, Buie LW, Daley RJ. The ABCs of Immunotherapy for Adult Patients With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother* 2018; 52(3):268-276.
- Jabbour 2015** Jabbour E, O'Brien S, Huang X, Thomas D, Rytting M, Sasaki K, Cortes J, Garcia-Manero G, Kadia T, Ravandi F, Pierce S, Kantarjian H. Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody. *Am J Hematol* 2015; 90(3):193-196
- Jabbour 2017** Jabbour E, Advani A, Stelljes M, et al. Prognostic implications of pretreatment cytogenetics in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin [abstract no. P519]. *Haematologica.* 2017;102(Suppl 2):198.
- Jabbour 2017a** Jabbour E, Short NJ, Jorgensen JL, et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2017;123(2):294-302.
- Jabbour 2018** Jabbour E J, DeAngelo D J, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, Gokbuget N, O'Brien S, Wang T, Paccagnella M L, Sleight B, Vandendries E, Advani A S, Kantarjian H M. Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in *INO-VATE*. *Cancer* 2018; 124:1722-1732
- Jabbour 2018a** Jabbour E, Gökbuget N, Advani AS, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, Martinelli G, O'Brien SM, Wang T, Laird D, Vandendries E, Neuhof A, DeAngelo DJ, Kantarjian HM. Impact of minimal residual disease (MRD) status in clinical outcomes of patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) in the phase 3 *INO-VATE* trial. *JCO.* 2018;36(15_suppl):7013-7013. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7013.
- Jabbour 2018b** Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol* 2018; 4(10):1413-1420.
- Jabbour 2018c** Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, et al. Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD for patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):230-234.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Con-*

- trol Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Kantarjian 2012** Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, York S, Ravandi F, Kwari M, Faderl S, Rios MB, Cortes J, Fayad L, Tarnai R, Wang SA, Champlin R, Advani A, O'Brien S. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(4):403-411
- Kantarjian 2013** Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, York S, Ravandi F, Garris R, Kwari M, Faderl S, Cortes J, Champlin R, O'Brien S. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013; 119(15):2728-2736
- Kantarjian 2016** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gokbuget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(8):740-753
- Kantarjian 2017** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, Stelljes M, Kebriaei P, Cassaday RD, Merchant AA, Fujishima N, Uchida T, Calbacho M, Ejduk AA, O'Brien SM, Jabbour EJ, Zhang H, Sleight BJ, Vandendries ER, Marks DI. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 *INO-VATE* study. *Lancet Haematol* 2017; 4(8):e387-e398
- Kantarjian 2017a** Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foa R, Bassan R, Arslan O, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Bruggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376(9):836-847
- Kantarjian 2017b** Kantarjian HM, Stock W, Cassaday RD, et al. Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the global phase 3 *INO-VATE* trial: efficacy and safety by baseline CD22 expression level [abstract no. 1272]. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).
- Kantarjian 2017c** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M. Inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SC) in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term results of the phase 3 *INO-VATE* study [abstract no. 2574]. *Blood*. 2017;130(Suppl 1).
- Kantarjian 2018** Kantarjian H M, Su Y, Jabbour E J, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri J C, Marks D I. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2018; 124:2151-2160
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Martinelli 2015** Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gokbuget N, Topp MS, Fielding AK, Rambaldi A, Ritchie EK, Papayannidis C, Sterling LR, Benjamin J, Stein A. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(16):1795-1802.
- McDonald 2018** McDonald G B, Freston J W, Boyer J L, DeLeve L D. Liver complications following treatment of hematologic malignancy with anti-cd22-calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin). *Hepatology* 2018

- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Orphanet 2017** Orphanet Report Series Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms. June 2017.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Song 2018** Song J, Ma Q, Gao W, Cong Z, Xie J, Zimmerman ZF, Belton L, Franklin J, Palmer S. Indirect treatment comparison of blinatumomab versus inotuzumab ozogamicin for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia receiving zero or one prior salvage therapy. *JCO.* 2018;36(15_suppl):e19000-e19000. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e19000.
- Stelljes 2017** Stelljes M, Su Y, Fahrbach K, Vandendries E, Page V, Onyekwere U, Wang Y, Cappelleri JC, Proskorovsky I. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Inotuzumab Ozogamicin (InO) and Blinatumomab (Blina) for Relapsed or Refractory (RR) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood.* 2017;130(Suppl 1):2558-2558.
- Stock 2018** Stock W, Martinelli G, Stelljes M, DeAngelo DJ, Gökbüget N, Advani AS, O'Brien SM, Liedtke M, Merchant AA, Cassaday RD, Wang T, Vandendries E, Marks DI, Kantarjian HM. Outcomes with inotuzumab ozogamicin (InO) in patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *JCO.* 2018;36(15_suppl):7030-7030. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7030
- Su 2017** Su Y, Van Oostrum I, Vandendries E, et al. Hospitalization for patients in the United States (US) and European Union (EU) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SOC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in a global phase 3 trial [abstract no. e18500]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl).
- Topp 2014** Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, Viardot A, Marks R, Diedrich H, Faul C, Reichle A, Horst HA, Bruggemann M, Wessiepe D, Holland C, Alekar S, Mergen N, Einsele H, Hoelzer D, Bargou RC. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32(36):4134-4140
- Topp 2015** Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foa R, Litzow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Bruggemann M, Horst HA, Holland C, Jia C, Maniar T, Huber B, Nagorsen D, Forman SJ, Kantarjian HM. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1):57-66
- Topp 2018** Topp M S, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, Franklin J, Tran Q,

- Cong Z, Schuh A C. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. Blood 2018
- van Oostrum 2017** van Oostrum I, Su Y, Heeg B, et al. Quality-adjusted life years (QALY) for inotuzumab ozogamicin vs standard of care for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) [abstract no. e18506]. J Clin Oncol. 2017;35(15 Suppl).
- WHO-UMC 2018** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 25.10.2018 r.