

Analiza efektywności klinicznej
dla produktu leczniczego **Blincyto[®]**
(blinatumomab) w leczeniu dorosłych
chorych na ostrą białaczkę
limfoblastyczną z komórek
prekursorowych limfocytów B bez
obecności genu BCR-ABL i/lub
chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją
antygeny CD19, w pierwszej lub
drugiej całkowitej remisji ze
stwierdzoną minimalną chorobą
resztkową (ang. *minimal residual*
disease, MRD) $\geq 0,1\%$

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2019



SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| Spis treści..... | 2 |
| Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy | 5 |
| Indeks skrótów..... | 6 |
| Streszczenie | 9 |
| 1. Metodyka | 13 |
| 1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej | 13 |
| 1.2. Pytanie kliniczne..... | 14 |
| 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu..... | 15 |
| 1.4. Metody identyfikacji badań..... | 17 |
| 1.1.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych..... | 17 |
| 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych..... | 18 |
| 1.4.2. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych..... | 19 |
| 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych | 19 |
| 1.6. Ocena jakości danych | 20 |
| 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna | 20 |
| 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna | 20 |
| 1.7. Analiza ilościowa | 21 |
| 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej | 21 |
| 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych | 21 |
| 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych..... | 21 |
| 1.7.1. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event) | 22 |
| 2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 23 |
| 3. Wyniki wyszukiwania publikacji | 25 |
| 4. Blinatumomab - analiza efektywności klinicznej | 26 |
| 4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji | 26 |
| 4.2. Skuteczność kliniczna | 26 |
| 4.2.1. Przeżycie całkowite (OS)..... | 27 |
| 4.2.2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS)..... | 29 |
| 4.2.3. Czas trwania całkowitej remisji choroby | 31 |
| 4.2.4. Całkowita odpowiedź MRD..... | 32 |
| 4.2.5. Przeszczepienie HSCT..... | 33 |
| 4.3. Jakość życia..... | 34 |
| 4.4. Bezpieczeństwo..... | 35 |
| 4.4.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu..... | 35 |
| 4.4.2. Zdarzenia niepożądane ogółem..... | 35 |
| 4.4.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane..... | 36 |
| 5. Opieka standardowa (SoC) - analiza efektywności klinicznej | 40 |
| 5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji | 40 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.2. | Skuteczność kliniczna | 40 |
| 5.2.1. | Przeżycie całkowite (OS) | 41 |
| 5.2.2. | Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | 41 |
| 5.2.3. | Czas trwania całkowitej remisji choroby (DoR) | 42 |
| | [REDAKTOWANA] | 44 |
| | [REDAKTOWANA] | 44 |
| | [REDAKTOWANA] | 47 |
| | [REDAKTOWANA] | 47 |
| | [REDAKTOWANA] | 47 |
| 7. | Blinatumomab - dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa | 49 |
| 7.1. | Wyniki wyszukiwania publikacji | 49 |
| 7.2. | Skuteczność kliniczna | 49 |
| 7.2.1. | Odpowiedź MRD | 49 |
| 7.2.2. | Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | 50 |
| 7.2.3. | Przeszczepienie HSCT | 54 |
| 7.3. | Bezpieczeństwo | 55 |
| 7.3.1. | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu | 55 |
| 7.3.2. | Poszczególne zdarzenia niepożądane | 56 |
| 8. | Poszerzona ocena bezpieczeństwa | 58 |
| 8.1. | Cel | 58 |
| 8.2. | Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa | 58 |
| 8.3. | Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Blincyto® | 59 |
| 8.4. | Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji przedstawionych na stronach FDA, MHRA, EMA, UMC i URPL 65 | |
| | [REDAKTOWANA] | 65 |
| 9. | Wnioski | 66 |
| 10. | Ograniczenia | 68 |
| 11. | Dyskusja | 69 |
| 11.1. | Wyszukiwanie | 69 |
| 11.2. | Wybór komparatora | 70 |
| 11.3. | Wiarygodność zewnętrzna | 71 |
| 11.4. | Wiarygodność wewnętrzna | 71 |
| 11.5. | Dyskusja z opublikowanymi przeglądami | 72 |
| 12. | Załączniki | 73 |
| 12.1. | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych | 73 |
| 12.2. | Diagram wyszukiwania publikacji | 75 |
| 12.3. | Charakterystyka badań klinicznych– blinatumomab | 77 |
| 12.4. | Charakterystyka badania klinicznego– SoC (opieka standardowa) | 84 |
| 12.5. | Ocena wiarygodności badań włączonych | 87 |

| | | |
|---------|---|----|
| 12.6. | Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy..... | 89 |
| 12.7. | Formularze ekstrakcji danych..... | 89 |
| 12.7.1. | Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)..... | 89 |
| 12.7.2. | Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)..... | 90 |
| 12.7.3. | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)..... | 91 |
| 12.7.4. | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)..... | 91 |
| 12.7.5. | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)..... | 91 |
| 12.7.6. | Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)..... | 92 |
| 13. | Piśmiennictwo | 93 |
| | Spis tabel | 97 |
| 14. | Spis wykresów | 98 |
| 15. | Spis rysunków | 99 |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

| | | |
|---------------------------------|----------------------------------|--|
| ZLECENIODAWCA | Amgen Biotechnologia Sp. z o. o. | ul. Puławska 145 02-715 Warszawa, Polska |
| WYKONAWCA | Instytut Arcana Sp. z o.o. | Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl |
| DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY | Lipiec 2019 r | |

AUTORZY – Instytut Arcana

| | |
|---------------|---------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|-----------------------|--|
| AE | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) |
| AMSTAR | Narzędzie umożliwiające ocenę jakości przeglądów systematycznych (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>) |
| ALL | Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>) |
| allo-HSCT | Przeszczepienie komórek krwiotwórczych typu allogenicznego |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BCP-ALL | Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. <i>B cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i>) |
| BCR-ABL | Gen fuzyjny odpowiadający za produkcję nieprawidłowego białka (tzw. kinazy tyrozynowej BCR-ABL) |
| bd | Brak danych |
| BLINA | Blinatumomab (Blincyto®) |
| CD19 | Antygen obecny na powierzchni komórek białaczkowych CD19 i zdrowych limfocytów linii B |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CR | Całkowita remisja choroby (ang. <i>complete response</i>) |
| CR₁ | Pierwsza całkowita remisja choroby (ang. <i>first complete remission</i>) |
| EBM | <i>Medycyna oparta na dowodach naukowych</i> (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>) |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>) |
| FDA | A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>) |
| HR | Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HSCT | Przeszczepienie komórek macierzystych |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |

| | |
|----------------------|--|
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| IS | Istotny statystycznie |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>) |
| MD | Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>) |
| µg | Mikrogram |
| MF | Z angielskiego, <i>molecular failure</i> , stan, w którym w wyniku zastosowanego standardowego leczenia przeciwbiałaczkowego, osiągnięto CR bez odpowiedzi MRD |
| MR | Z angielskiego <i>molecular relapse</i> , stan w którym w wyniku zastosowanego standardowego leczenia przeciwbiałaczkowego, osiągnięto CR i odpowiedź MRD, jednakże wynik kolejnego badania kontrolnego, wskazał na jej nawrót |
| MRD | Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| N | Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>Brytyjsko Agencja HTA (National Institute for Health and Care Excellence)</i> |
| NNT | Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił oceniany punkt końcowy u jednego z nich (ang. <i>number needed to treat</i>) |
| NOS | Narzędzie umożliwiające ocenę badań jakości obserwacyjnych (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>) |
| NS | Nieistotne statystycznie |
| Odpowiedź MRD | Odpowiedź MRD (ang. <i>MRD response</i>) |
| OS | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| OR | Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>) |
| PSA | Analiza dopasowania metodą <i>propensity score analysis</i> |
| Ph (-) | Ujemny status chromosomu Philadelphia |

| | |
|--------------|--|
| PICOS | Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>) |
| PL | Program Lekowy dla Blincyto® |
| RCT | Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| RFS | Przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. <i>relapse free survival</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| SoC | Opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| ww. | wyżej wymienione/wyżej wymienionych |

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Blincyto® (substancja czynna: blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%.

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

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

Metodyka

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

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

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. Evidence Based Medicine).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library. Na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Przeszukiwano również strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10. 04. 2019 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, dotyczących rozpatrywanego pytania klinicznego. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny – Bassan 2019, opisujący wpływ występowania choroby resztkowej na odległe wyniki leczenia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową, którego wyniki przedstawiono, biorąc pod uwagę sam kontekst problemu zdrowotnego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1% – BLAST.

Przeprowadzono również oddzielny przegląd dla wybranego komparatora w wyniku którego odnaleziono publikację Goekbuget 2019 prezentującą wyniki retrospektywnego, nieinterwencyjnego badania o akronimie – Study 148, którego celem była ocena efektów leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności genu BCR-ABL i /lub chromosomu Philadelphia w pierwszej lub drugiej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową definiowaną jako MRD wynoszące co najmniej 0,01% po otrzymaniu standardowej opieki (SoC).

Dodatkowo zamieszczono wyniki jednego badania niespełniającego kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego tj. pilotażowego badania MT 103-202.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: blinatumomab (BLINA)

Wyniki badania BLAST wskazują, iż podanie 1 cyklu leczenia blinatumomabem pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka całkowitej odpowiedzi MRD. Wyniki odległe dla chorych, u których wystąpiła odpowiedź MRD były istotnie lepsze niż wyniki chorych nieodpowiadających na leczenie.

| Punkt końcowy | Blinatumomab | |
|--|--|---|
| | Analiza główna (okres obserwacji 30 miesięcy) | Najdłuższa obserwacja kliniczna (okres obserwacji 53,1 miesiąca) |
| Skuteczność | | |
| Odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia BLIN, n (%) | 88 (78) | - |
| Przeżycie całkowite (OS), mediana (95% CI) [miesiące] | Ogółem | 36,5 (19,8; NR) |
| | MRD responders | 38,9 (33,7; NR) |
| | MRD non-responders | 12,5 (3,2; NR) |
| Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), mediana (95%CI) [miesiące] | Ogółem | 18,9 (12,3; 35,2) |
| | MRD responders | 23,6 (17,4; NR) |
| | MRD non-responders | 5,7 (1,6; 13,6) |
| Czas trwania całkowitej remisji choroby, mediana (95% CI) [miesiące] | Ogółem | Nie osiągnięta (24,3; NR) |
| | MRD responders | Nie osiągnięta (NR; NR)] |
| | MRD non-responders | Nie osiągnięta (3,7; NR) |

NR: nie osiągnięta

Mediana **przeżycia całkowitego** (OS) w populacji ogółem wynosiła 36,5 (95% CI: 19,8; NR) miesiąca, a oszacowane na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* prawdopodobieństwo 18 miesięcznego przeżycia całkowitego wynosi 67% (95% CI: 58; 75). Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie *MRD responders* wynosiła odpowiednio 38,9 miesiące, podczas gdy w podgrupie *non MRD-responders* - 12,5 miesiące. Wyniki przeżycia całkowitego w podgrupach wskazują, iż uzyskanie odpowiedzi MRD po 1 cyklu leczenia BLINA związane jest z znamienym wydłużeniem przeżycia całkowitego. Analiza w podgrupach względem statusu wznowy choroby, wskazała, że chorzy znajdujący się w pierwszej remisji choroby (CR1) cechowali się dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z przeżyciem całkowitym obserwowanym w populacji chorych, będących w kolejnej remisji (CR2/3).

Wyniki dostępne w ramach najdłuższej dostępnej obserwacji klinicznej (mediana okresu obserwacji klinicznej - 53,1 miesiąca) potwierdzają korzystny wpływ leczenia blinatumomabem na przeżycie całkowite chorych. Mediana przeżycia całkowitego dla odpowiedzi MRD (*responders*), w porównaniu z populacją *non MRD-responders*. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w populacji chorych, z grupy *MRD responders* po podaniu 1 cyklu leczenia BLINA, jak również w populacji w populacji *MRD responders* będących w pierwszej remisji choroby (CR1).

Podobnie, mediana **przeżycia wolnego od wznowy choroby** (RFS) wśród pacjentów, określonych jako *MRD responders* wynosiła 23,6 (95% CI: 17,4; NR) miesiące i była znamienne dłuższa w porównaniu do grupy, która nie osiągnęła odpowiedzi MRD - wynoszącej 5,7 (95% CI: 1,6-13,6) miesiąca. Wskaźnik 18 miesięcznego przeżycia wolnego od wznowy choroby w tej grupie chorych wynosił odpowiednio 58% (95% CI: 46; 68) oraz 20% (95% CI: 5; 42). Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wśród pacjentów będących w pierwszej remisji choroby (CR1), u których wystąpiła całkowita odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia BLINA nie została osiągnięta.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, iż po podaniu pierwszego cyklu leczenia BLINA wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Łącznie u 33% i 27% chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka, która wystąpiła u 88% chorych, kolejno rzadziej obserwowano występowanie bólu głowy, drgawek, którego doświadczyło około 30% chorych. Pomimo, iż zdarzenia te występowały najczęściej ich stopień nasilenia był zwykle łagodny, przypadki występowania tych AE w 3 stopniu nasilenia były rzadkie, a w 4 stopniu nasilenia nie wystąpiły.

W trakcie leczenia BLINA wśród 61 pacjentów (53%) wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane, przy czym ich liczba zmniejszała się z każdym kolejnym cyklem leczenia BLINA. Mediana czasu do ustąpienia neurologicznego zdarzenia niepożądanego wyniosła 4 dni. Dwunastu (10%) chorych doświadczyło neurologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia, a kolejnych 3 chorych w 4 stopniu nasilenia.

Dodatkowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa blinatumomabu

Przeprowadzona ocena efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badania MT 103-202 wykazała, że podanie Blincyto® prowadzi do uzyskania bardzo wysokich odpowiedzi MRD, które w badaniu wystąpiły u 80% (95% CI: 56,3; 94,3) chorych. Wszystkie odpowiedzi MRD obserwowano już w pierwszym cyklu leczenia. Długoterminowe wyniki z tej obserwacji, wskazują, że dziesięciu pacjentów było wolnych od wznowy choroby po co najmniej 5 latach obserwacji (czas obserwacji wynosił od 5,0 do 5,9 lat). Mediana RFS nie została osiągnięta (dla okresu obserwacji wynoszącego 4,2 lata), prawdopodobieństwo wznowy choroby w ciągu maksymalnie 5,9 lat obserwacji wynosiło 53%. Pięciu z 9 pacjentów, którzy otrzymali alloHSCT, pozostawało w stanie bez wznowy choroby przez co najmniej 5 lat po rozpoczęciu leczenia blinatumomabem, podobnie jak 5 z 11 pacjentów, którzy nie przeszli alloHSCT, co pozwala wnioskować, że długotrwała kontrola choroby może być osiągnięta z lub alloHSCT. Dane te sugerują, że blinatumomab przyczynia się do całkowitego wyleczenia chorych z ALL.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa blinatumomabu, wykazała, że łącznie, 81% pacjentów poddanych terapii BLINA doświadczyło zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym 3 lub 4 stopnia była limfopenia, która wystąpiła u 33,3% badanych.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa blinatumomabu

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

Wnioski

Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto® - jedynej opcji terapeutycznej dedykowanej leczeniu choroby resztkowej u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną zaspokoi istniejącą obecnie potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) w tej niekorzystnie rokującej grupie chorych. Wczesne wdrożenie leczenia blinatumomabem (szczególnie w populacji chorych, z chorobą resztkową będących w pierwszej całkowitej remisji choroby) pozwoli uzyskać odpowiedź MRD u większości z nich, pozwalając na długotrwałą kontrolę choroby i wyleczenie. Z perspektywy płatnika publicznego wczesne wdrożenie skutecznego leczenia choroby resztkowej poprzez podanie blinatumomabu, zredukuje lub całkowicie wyeliminuje ryzyko kolejnych nawrotów, a tym samym konieczności wdrożenia kolejnego często nieefektywnego i zarazem toksycznego leczenia w tej grupie chorych.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;

- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Blincyto® (substancja czynna: blinatumomab, BLIN) względem efektów leczenia uzyskiwanych w wyniku zastosowania standardowego leczenia opieki standardowej (ang. standard of care, SoC) w populacji dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$.

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

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

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

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-------------------|--|--|
| Populacja | Dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu <i>Philadelphia</i> i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji* ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%** | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Interwencja | Blinatumomab (BLIN) dawkowanie, sposób podania zgodnie z CHPL dla Blincyto®*** | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczeń (jakikolwiek lub brak); | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Wyniki | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź MRD; Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS); Przeszczepienie HSCT; <p><u>Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)</u></p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AE prowadzące do zgonu; Zdarzenia niepożądane ogółem; Poszczególne zdarzenia niepożądane | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT); Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną (nRCT); Prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Status publikacji | <ul style="list-style-type: none"> Publikacja w języku polskim lub angielskim; Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji oraz w formie streszczenia/ posteru konferencyjnego | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

*) po podaniu co najmniej 3 schematów leczenia przeciwbiałaczkowego (np. indukcja I-II konsolidacja I, lub Indukcja I, konsolidacja I-II, etc);

**) dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej niż ta określona zapisami Wnioskowanego PL w zakresie: statusu chromosomu *Philadelphia* (pod warunkiem niskiego udziału procentowego grupy Ph+), jak również chorych będących w trzeciej i kolejnej remisji choroby, przypadku gdy udział tej populacji w badaniu był marginalny; *** kryteria włączenia do Wnioskowanego PL dla Blincyto® zakładają podanie chorym 1 cyklu leczenia blinatumomabem

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno prospektywne jednoramienne badanie kliniczne - *BLAST* oceniające efektywności kliniczną blinatumomabu w przedmiotowym wskazaniu. W celu

przedstawienia danych dotyczących efektywności klinicznej dla wybranego komparatora przeprowadzono oddzielne wyszukiwanie systematyczne.

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

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

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|--------------------------|---|--|
| Populacja | Dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji* ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%** | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Interwencja | Opieka standardowa (SoC) | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Komparatory | Brak ograniczeń (jakkolwiek lub brak) | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Wyniki | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS); • Czas trwania remisji choroby (DoR); • Przeszczepienie HSCT; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AE prowadzące do zgonu; • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Poszczególne zdarzenia niepożądane | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne; • Badania obserwacyjne (zarówno prospektywne jak również retrospektywne) | Opisy i serie przypadków, przeglądy systematyczne, komentarze, listy |
| Status publikacji | <ul style="list-style-type: none"> • Publikacja w języku polskim lub angielskim, • Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

*) po podaniu co najmniej 3 schematów leczenia przeciwbiałaczkowego (np. indukcja I-II konsolidacja I, lub Indukcja I, konsolidacja I-II, etc);

**) dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej niż ta określona zapisami Wnioskowanego PL w zakresie: wieku populacji; statusu chromosomu Philadelphia (pod warunkiem niskiego udziału procentowego grupy Ph+ lub w przypadku gdy dostępna była analiza wyników uwzględniająca jedynie dane dla pacjentów Ph-), jak również chorych będących w trzeciej i kolejnej remisji choroby, przypadku gdy udział te populacji w badaniu był marginalny

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

- **Przegląd badań wtórnych** (Rozdział 2) opublikowane w postaci pełnotekstowej przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji.
- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne);
 - podsumowania z Okresowych Raportów o Bezpieczeństwie tzw. PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*).

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.1.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Blincyto® (blinatumomab).

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Rozdziale 12.1. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 10.04.2019r.

Selekcja

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

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

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*);
 - ESMO (*European Society of Medical Oncology*);
 - ASH (*American Society of Hematology*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

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

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w rozdziale 12.1. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 10.04.2019 r.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

1.4.2. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

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

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* zidentyfikowano dwa prospektywne badania kliniczne będące opublikowanymi badaniami BLAST oraz MT 103-202.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;

- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

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

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

Jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono przy zastosowaniu skali do oceny serii przypadków opracowanej przez *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) [13]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);

- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 9, 10, 11]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4, 9]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [12].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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

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

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

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

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

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

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

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

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [14]:

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

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

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

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 10.04.2019 roku.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny – *Bassan, 2019* którego celem była ocena wpływu choroby resztkowej na rokowania dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową. Szczegółową charakterystykę publikacji przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego – *Bassan 2019* [15]

| Autor | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski | | | | | | |
|---|---|--|---|---|-------------------|--------------------------|-------------------|---|--|
| <p>Bassan 2019 Podtyp wg AOTMIT: nie dotyczy</p> | <p>Cel: przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury pod kątem dostępnych danych literaturowych oceniających wpływ choroby resztkowej na odległe wyniki leczenia wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: Embase, Pubmed, ASH, ASCO, ESMO (2012-2016)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem (bazy danych): od stycznia 1995 do stycznia 2016</p> <p>Ocena wg AMSTAR: 8/12 pkt</p> | <p>Populacja: dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną B- komórkową, będący w stadium całkowitej remisji choroby, z chorobą lub brakiem choroby resztkowej</p> <p>Interwencja/komparatory: nie dotyczy</p> <p>Metodyka: nie podano</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), przeżycie całkowite (OS),</p> | <p>Włączone badania: łącznie zidentyfikowano 32* badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu (opisujące wyniki leczenia 8820 pacjentów z B-ALL, z czego dla 5979 chorych dostępne były wyniki badania MRD)</p> <p>Wyniki: Wyniki uzyskane dzięki agregacji ilościowej wyników zidentyfikowanych badań wskazują, iż u pacjentów z pozytywną chorobą resztkową – MRD+ czas przeżycia wolnego od wznowy choroby jest znacznie krótszy niż w grupie pacjentów określanych jako MRD-. Podobnie, czas przeżycia całkowitego w grupie chorych jako MRD- dodatnich jest znacząco krótszy niż w przypadku grupy pacjentów, u których nie stwierdzono choroby resztkowej.</p> | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td data-bbox="846 186 959 579">Punkt końcowy (populacja MRD+ vs MRD-)</td> <td data-bbox="846 579 959 1241">HR (95% CI)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="959 186 1024 579">Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS)</td> <td data-bbox="959 579 1024 1241">2,34 (1,91; 2,86)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1024 186 1135 579">Przeżycie całkowite (OS)</td> <td data-bbox="1024 579 1135 1241">2,19 (1,63; 2,86)</td> </tr> </table> | | Punkt końcowy (populacja MRD+ vs MRD-) | HR (95% CI) | Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | 2,34 (1,91; 2,86) | Przeżycie całkowite (OS) | 2,19 (1,63; 2,86) | <p>Wnioski: Występowanie choroby resztkowej związane jest z istotnie gorszym rokowaniem dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową.</p> | |
| Punkt końcowy (populacja MRD+ vs MRD-) | HR (95% CI) | | | | | | | | |
| Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | 2,34 (1,91; 2,86) | | | | | | | | |
| Przeżycie całkowite (OS) | 2,19 (1,63; 2,86) | | | | | | | | |

* 23 badania opisane w pełnym tekście oraz 9 streszczeń konferencyjnych

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z/bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%, po zastosowaniu co najmniej trzech schematów chemioterapii (np. indukcja I-II konsolidacja I lub Indukcja I, konsolidacja I-II).

Wyniki wyszukiwania dla blinatumomabu

Kryteria włączenia do analizy głównej spełniało jedno prospektywne badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%. — *BLAST*.

Ponadto w ramach dodatkowej oceny skuteczności klinicznej blinatumomabu przedstawione zostaną wyniki badania pilotażowego *MT 103-202* oceniającego efekty leczenia blinatumomabem w populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Wyniki wyszukiwania dla komparatora

Przeprowadzono oddzielne wyszukiwanie w wyniku którego odnaleziono publikację *Goekbuget 2019* prezentującą wyniki retrospektywnego, nieinterwencyjnego badania o akronimie – *Study 148* przedstawiającego efekty zdrowotne uzyskane w wyniku zastosowania opieki standardowej (SoC) wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności genu BCR-ABL i /lub chromosomu *Philadelphia* w pierwszej lub drugiej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową zdefiniowaną jako MRD wynoszące co najmniej 0,01%.

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

- Analizy efektywności blinatumomabu w oparciu o wyniki badań *BLAST*;
- Analizy efektywności klinicznej w populacji pacjentów z chorobą resztkową poddanych standardowemu postępowaniu terapeutycznemu (SoC) w oparciu o wyniki badania – *Study 148*;
- Porównawczej analizy efektywności klinicznej Blincyto® vs SoC w oparciu o wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem metodą *propensity score* (PSA) – dane nieopublikowane;
- Dodatkowej analizy efektywności klinicznej blinatumomabu w populacji zbliżonej do wnioskowanej w oparciu o wyniki badania *MT 103-202*.

4. BLINATUMOMAB - ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej – *BLAST* (*Goekbuget 2018* [16], *Goekbuget 2018a* [17]) oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%. ($MRD \geq 10^{-3}$), po zastosowaniu co najmniej trzech schematów chemioterapii (np. indukcja I-II konsolidacja I lub Indukcja I, konsolidacja I-II).

Kryteria włączenia do badania *BLAST* obejmowały dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, będących w pierwszej (CR1) lub kolejnej (CR2+) pełnej remisji, ze stwierdzoną chorobą resztkową $MRD \geq 10^{-3}$ po zastosowaniu co najmniej 3 intensywnych schematów chemioterapii. Obecność MRD była potwierdzana testem o czułości minimum 10^{-4} co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu ostatniej chemioterapii. Chorzy włączeni do próby klinicznej posiadali prawidłowy obraz krwi jak również prawidłową czynność wątroby i nerek. Ponadto pacjenci włączeni do badania *BLAST* musieli posiadać negatywny wynik w kierunku HIV, antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz negatywny wynik testu ciążyowego (warunek ten dotyczył kobiet w wieku rozrodczym).

Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania otrzymywali blinatumomab w dawce $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ na dobę. Każdy cykl obejmował 4 tygodnie leczenia blinatumomabem, po których następowała 2 tygodniowa przerwa w leczeniu. Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 4 cykle leczenia. Pacjenci mogli zostać poddani przeszczepianiu w każdym momencie czasowym trwania badania, jednakże nie wcześniej niż po zakończeniu 1 cyklu leczenia, przy czym o kwalifikacji do przeszczepienia decydował prowadzący badanie.

4.2. Skuteczność kliniczna

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

- Całkowita odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia blinatumomabem (ang. *complete MRD response*);
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*);
- Przeżycie wolne od wznowy choroby, (ang. *relapse free survival, RFS*);
- Czas trwania całkowitej remisji (ang. *duration of complete remission*);
- Przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego (HSCT).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź MRD, oznaczona po 1 cyklu leczenia blinatumomabem. Całkowita odpowiedź MRD została oceniona w populacji *primary end point full analysis set, EP-FAS*, ($N=113$), która obejmowała pacjentów z potwierdzoną chorobą resztkową, których ocena MRD została przeprowadzona metodą o czułości min. 10^{-4} . Całkowita odpowiedź MRD została zdefiniowana jako brak komórek białaczkowych, potwierdzony metodą o minimalnej czułości wynoszącą 10^{-4} . Po ocenie odpowiedzi MRD po cyklu 1 pacjenci mogli zostać zakwalifikowani i poddani przeszczepieniu komórek macierzystych (allo-HSCT).

Drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu stanowiły: przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), przeżycie całkowite (OS), czas trwania całkowitej remisji choroby oraz zdarzenia niepożądane (AEs).

Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), przeżycie całkowite (OS) jak również czas trwania całkowitej remisji został oceniony w populacji obejmującej pacjentów bez chromosomu *Philadelphia*, będących w całkowitej remisji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę blinatumomabu (N=110).

Zaprezentowane poniżej dane pochodzą z publikacji głównej badania BLAST – *Goekbuget 2018* [16], chyba że oznaczono inaczej.

4.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy badań przedstawili wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przeżycie całkowite (OS) - *BLAST (Goekbuget 2018, Goekbuget 2018a)*

| Punkt końcowy | Subpopulacja | Okres obserwacji (mediana) | N | Mediana (miesiące) [95% CI] |
|--|---------------------------|----------------------------|-----|-----------------------------|
| Analiza pierwotna (<i>primary analysis</i>) | | | | |
| Przeżycie całkowite (OS) | Ogółem | 30 m-cy | 110 | 36,5 [19,8-NR] |
| | <i>MRD responders</i> | 30 m-cy | 85 | 38,9 [33,7-NR]* |
| | <i>MRD non-responders</i> | 30 m-cy | 22 | 12,5 [3,2-NR]* |
| Dane dla najdłuższej obserwacji klinicznej [17] | | | | |
| Przeżycie całkowite (OS) | Ogółem | 53,1 m-cy | 110 | 36,5 [22,0-NR] |
| | <i>MRD responders</i> | 53,1 m-cy | 85 | nie osiągnięto [27,3- NR] |
| | <i>MRD non-responders</i> | 53,1 m-cy | 22 | 12,5 [3,2-39,7] |

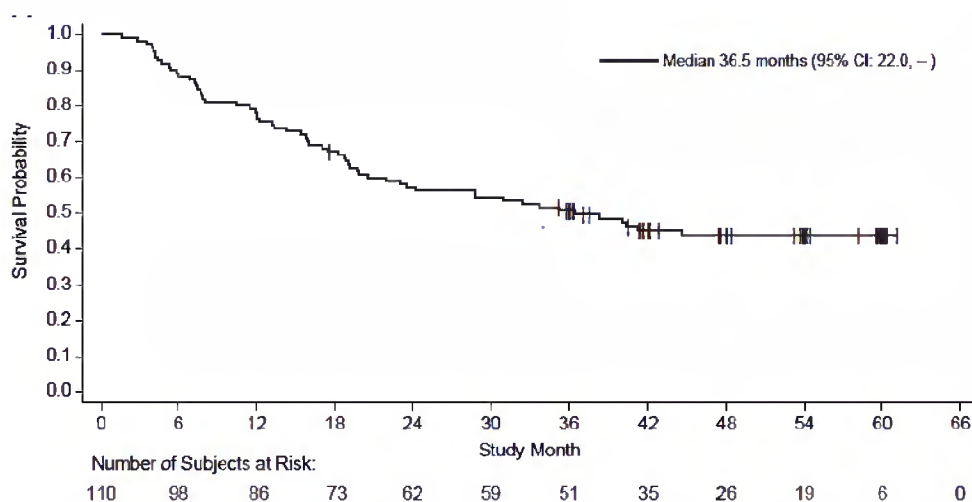
NR: nie osiągnięto; *z analizy punktowej (ang. landmark analysis) wyników wyłączono 3 pacjentów z powodu braku oznaczonej odpowiedzi MRD (1 pacjent) oraz zbyt małej czułości testu (2 pacjentów).

Podczas leczenia blinatumomabem doszło do wystąpienia 48 przypadków zgonu. Mediana całkowitego przeżycia (OS) w populacji ogółem wynosi 36,5 (95% CI: 19,8; NR) miesiąca, a oszacowany na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* wskaźnik 18 miesięcznego przeżycia całkowitego wynosi 67% (95% CI: 58; 75).

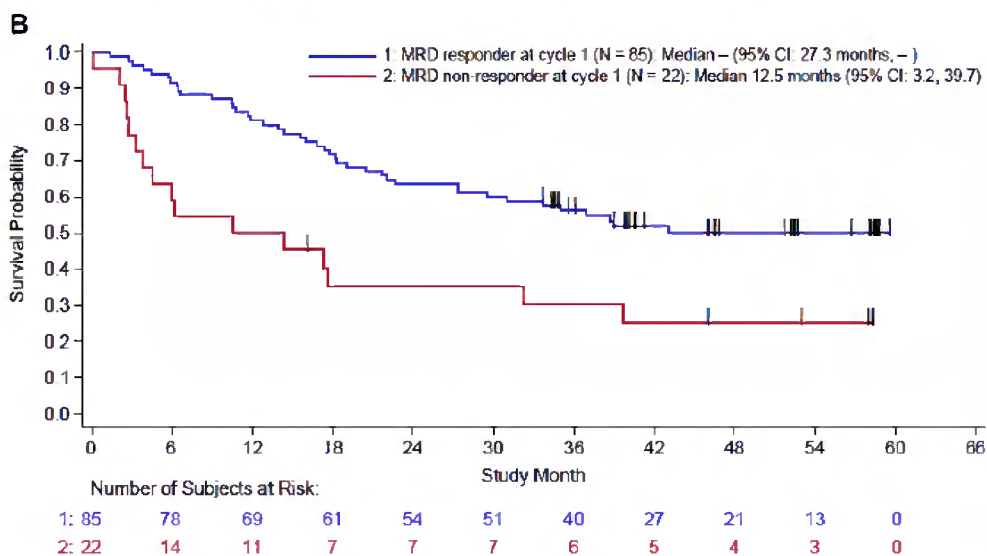
Wyniki przeżycia całkowitego w podgrupach wskazują, iż uzyskanie odpowiedzi MRD po 1 cyklu leczenia BLINA związane jest z zmiennym wydłużeniem przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie *MRD responders* wynosi odpowiednio 38,9 miesięcy, podczas gdy w podgrupie *MRD non-responders* - 12,5 miesięcy. Obliczona przez autorów publikacji wartość hazardu względnego dla tego porównania wynosi - 2,63 (95% CI: 1,40; 4,96). Obliczone przez autorów pracy skumulowane 18 miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w grupie *MRD responders* wynosi 70% (95% CI: 59; 79), podczas gdy w podgrupie *MRD non-responders* – 34% (95% CI: 15; 54).

Analiza w podgrupach względem statusu wznowy choroby, wskazała, że chorzy znajdujący się w pierwszej remisji choroby (CR1) cechowali się dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z przeżyciem całkowitym obserwowanym w populacji chorych, będących w kolejnej remisji (CR2/3).

Wyniki dostępne w ramach najdłuższej dostępnej obserwacji klinicznej (mediana okresu obserwacji klinicznej - 53,1 miesiąca) potwierdzają korzystny wpływ leczenia blinatumomabem na przeżycie całkowite chorych. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 36,5 miesiąca, przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź MRD – MRD responders, w porównaniu z populacją MRD *non-responders*. Mediana *przeżycia* całkowitego nie została osiągnięta w populacji chorych, z grupy MRD responders po podaniu 1 cyklu leczenia BLINA, jak również w populacji w populacji MRD *responders* będących w pierwszej całkowitej remisji choroby (CR1), poddanych terapii BLINA i subpopulacji, chorych będących w ciągłej całkowitej remisji choroby po leczeniu BLINA oraz wykonano u nich procedurę przeszczepienia allo-HSCT. Dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji klinicznej potwierdzają, że leczenie blinatumomabem związane jest z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego (OS) we wnioskowanej populacji chorych.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite ogółem, dane dla najdłuższej obserwacji klinicznej j- BLAST (Goekbuget 2018a, [17])



Rysunek 2. Przeżycie całkowite w grupie MRD responders vs non MRD –responders, dane dla najdłuższej obserwacji klinicznej – BLAST (Goekbuget 2018a, [17])

4.2.2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS)

Autorzy badań przedstawili wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) – BLAST (Goekbuget 2018)

| Punkt końcowy | Subpopulacja | Okres obserwacji (mediana) | N | Mediana (95% CI) |
|---|--------------------|----------------------------|-----|------------------|
| <i>Analiza pierwotna (primary analysis)</i> | | | | |
| Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | Ogółem | 29,9 m-cy | 110 | 18,9 [12,3-35,2] |
| | MRD responders | 29,9 m-cy | 85 | 23,6 [17,4-NR] |
| | MRD non-responders | 29,9 m-cy | 15 | 5,7 [1,6-13,6] |

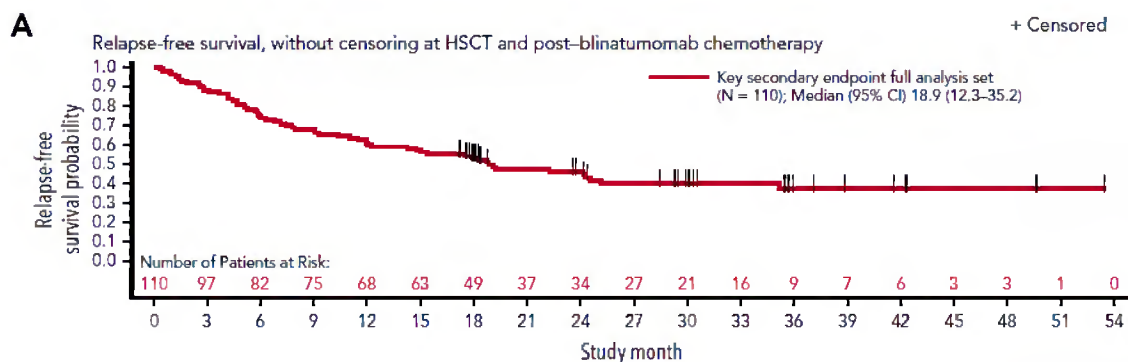
NR: nie osiągnięto

Łącznie wśród wszystkich pacjentów leczonych BLINA mediana RFS wynosi 18,9 (95% CI: 12,3-35,2) miesiąca, oszacowany na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* prawdopodobieństwo 18 miesięcznego przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 54% (95% CI: 33; 70).

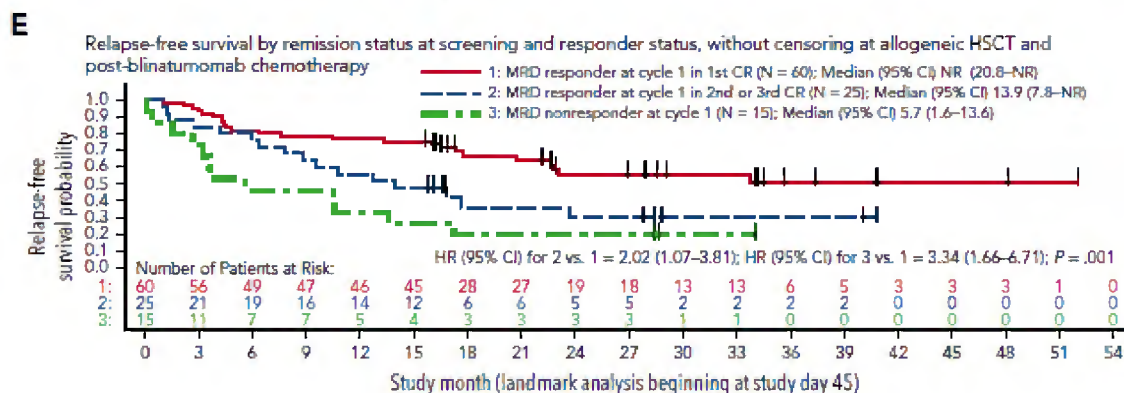
Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią MRD wynosi 23,6 (95% CI: 17,4; NR) miesięcy i była znamienne dłuższa w porównaniu do grupy, która nie osiągnęła odpowiedzi MRD - wynoszącej 5,7 (95% CI: 1,6-13,6) miesiąca. Wskaźnik 18 miesięcznego przeżycia wolnego od wznowy choroby w tej grupie chorych wynosił odpowiednio 58% (95% CI: 46; 68) oraz 20% (95% CI: 5; 42).

Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wśród pacjentów będących w pierwszej remisji choroby (CR1), u których wystąpiła całkowita odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia BLINA nie została osiągnięta.

Wyniki analizy w podgrupach, wskazują że mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby populacji chorych będących w pierwszej remisji choroby (CR1) jest znamienne wyższa i wynosi 24,6 (95% CI:18,7; NR) miesięcy w porównaniu z przeżyciem obserwowanym w podgrupie chorych będących w kolejnej remisji choroby (CR2+), którego mediana wynosi jedynie 11 (95% CI: 6,8; 15,4) miesięcy. Wartość hazardu względnego dla tego porównania wynosi 2,09 (95% CI: 1,26; 3,48) $p = 0,004$.



Rysunek 3. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) ogółem, *primary analysis – BLAST (Goekbuget 2018)*



Rysunek 4. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) w grupie *MRD responders vs non MRD –responders* i w zależności od statusu wznowy, *primary analysis – BLAST (Goekbuget 2018)*

4.2.3. Czas trwania całkowitej remisji choroby

Autorzy badań przedstawili wyniki dotyczące czasu trwania pierwszej (CR1) i kolejnej (CR2+) całkowitej remisji choroby. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Czas trwania całkowitej remisji choroby – *BLAST (Goekbuget 2018)*

| Punkt końcowy | Subpopulacja | Okres obserwacji | N | Mediana (miesiące) |
|---|---------------------------|------------------|-----|---------------------------|
| Czas trwania całkowitej remisji choroby | Ogółem | ≥ 18 m-cy | 110 | Nie osiągnięto (24,3; NR) |
| | <i>MRD responders</i> | ≥ 18 m-cy | 85 | Nie osiągnięto (NR; NR) |
| | <i>MRD non-responders</i> | ≥ 18 m-cy | 15 | Nie osiągnięto (3,7; NR) |

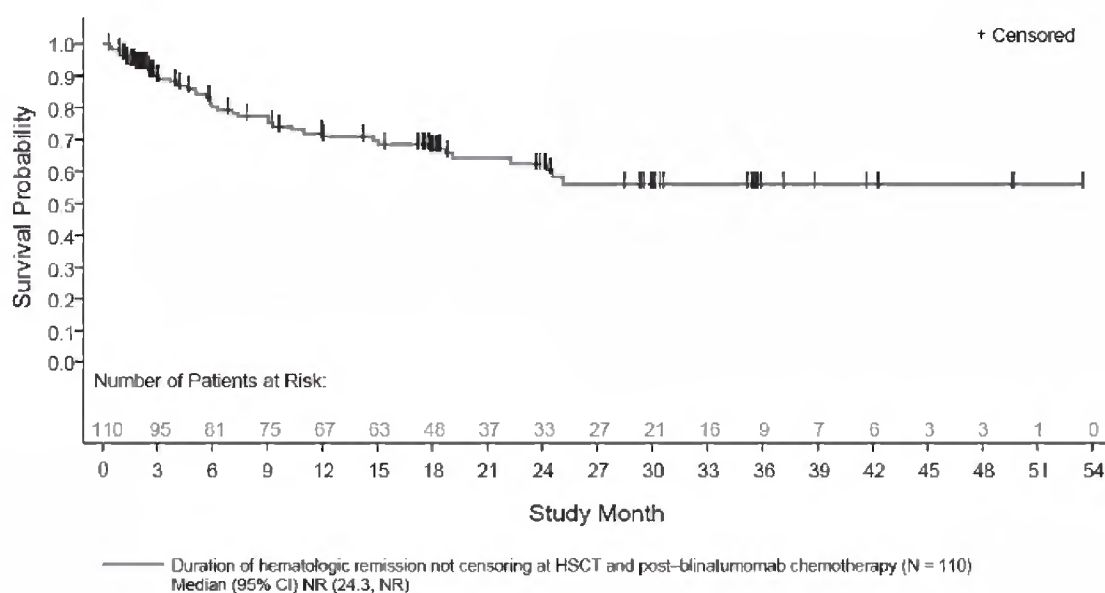
NR: nie osiągnięto

Łącznie spośród 110 pacjentów 48 pozostawało w stanie całkowitej remisji (z czego 36 chorych, u których kolejno przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT), kolejno u 38 wystąpiła nawrót choroby podczas gdy 24 zmarło

w czasie trwania całkowitej remisji choroby. Autorzy badania podali, iż mediana czasu trwania remisji choroby dla populacji ogółem nie została osiągnięta.

Podobnie w podgrupie MRD *responders* i *non MRD responders* mediana ta nie została osiągnięta. Wskaźnik 18 miesięcznego prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby w grupach wynosił odpowiednio 77% (95% CI: 67; 85) oraz 53% (95% CI: 30; 80). Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest nieistotna statystycznie ($p=0,14$).

Wyniki kolejnej analizy w podgrupach względem statusu wznowy choroby wskazują, że w przypadku badanych z pierwszą remisją mediana czasu trwania remisji nie została osiągnięta. Mediana czasu trwania całkowitej remisji została określona tylko dla pacjentów z drugą lub kolejną remisją i wynosiła 19,1 miesiąca.



Rysunek 5. Czas trwania całkowitej remisji choroby, *primary analysis – BLAST (Goekbuget 2018)*

4.2.4. Całkowita odpowiedź MRD

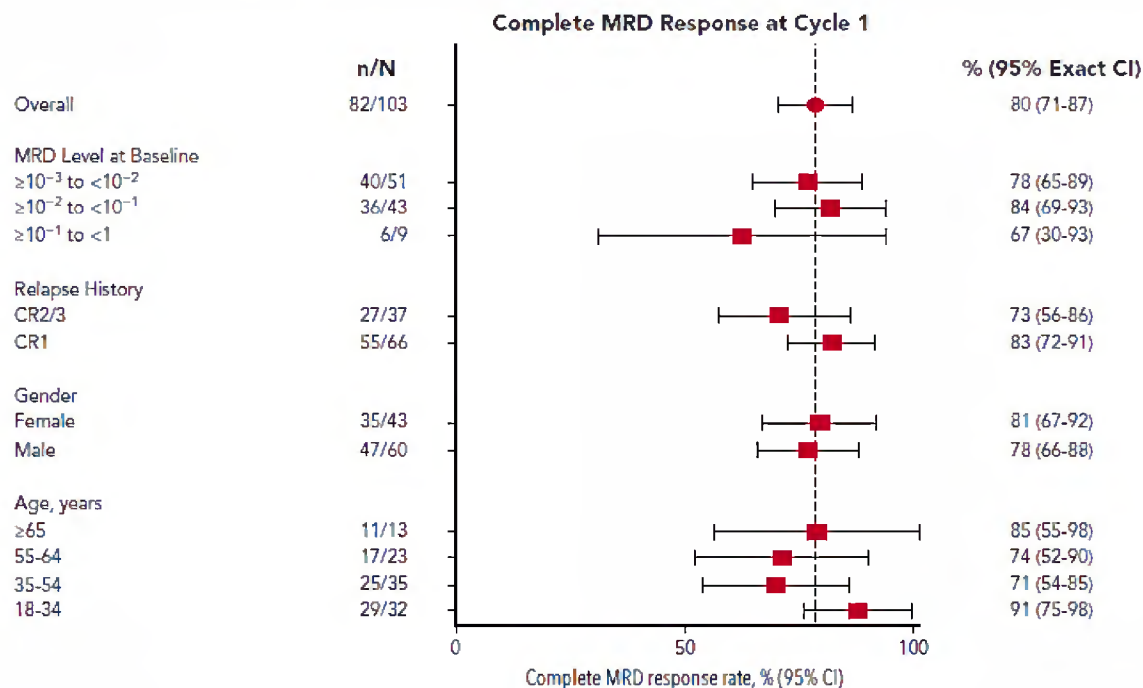
Autorzy badania przedstawili wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi MRD po 1 cyklu leczenia blinatumomabem. Szczegółowe dane dotyczące ocenianych punktów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Całkowita odpowiedź MRD - *BLAST (Goekbuget 2018)*

| Punkt końcowy | Interwencja | Okres obserwacji | N | n (%) |
|-------------------------|-------------|------------------|-----|---------|
| Całkowita odpowiedź MRD | BLINA | ≥ 18 m-cy | 113 | 88 (78) |

Podanie 1 cyklu leczenia blinatumomabem pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka całkowitej odpowiedzi MRD wynoszącego 78%. Dwóch kolejnych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź MRD po cyklu 2 leczenia, podanie kolejnych cykli leczenia BLINA nie skutkowało wystąpieniem dodatkowych przypadków odpowiedzi MRD. Przeprowadzona przez autorów publikacji analiza w podgrupach, względem wybranych cech klinicznych (m.in. wieku, płci, poziomu MRD oraz statusu wznowy) wskazała, że żadna z cech z wyjątkiem statusu wznowy choroby nie wpływała znacząco na odsetek MRD, w przypadku pacjentów z pierwszą remisją choroby (CR1),

odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź MRD był 10% wyższy niż analogiczny odsetek dla populacji z kolejną całkowitą remisją (CR2/3).

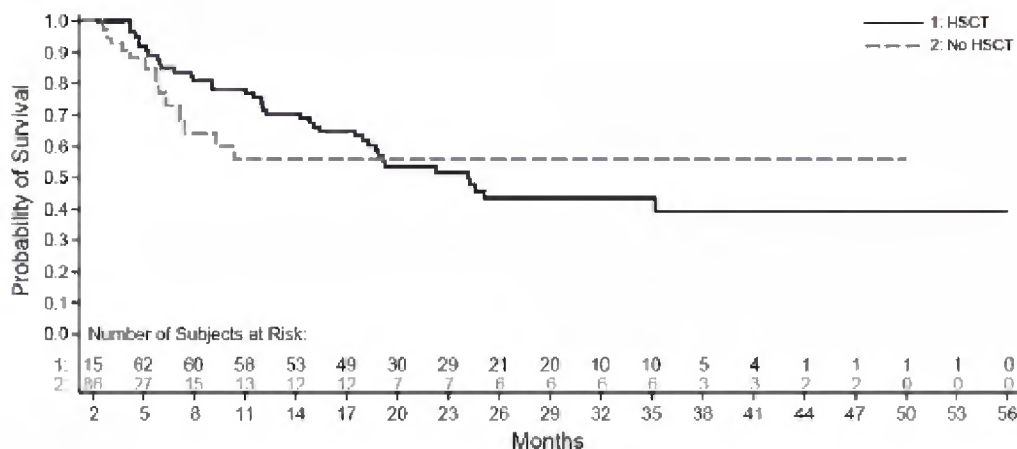


Rysunek 6. Kompletna odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia blinatumomabem w zależności od cech wyjściowych pacjentów, badanie BLAST (Goekbuget 2018)

4.2.5. Przeszczepienie HSCT

Łącznie spośród 110 analizowanych pacjentów, 74 (67%) chorych poddanych przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego, 36 (49%) pozostawało w ciągłej remisji choroby. Ponadto, dziewięciu (25%) z 36 pacjentów, którzy nie zostali kolejno poddani procedurze przeszczepienia HSCT lub chemioterapii po leczeniu blinatumomabem nadal pozostawało w remisji choroby.

W przypadku populacji chorych, będących w pierwszej remisji choroby (CR1) zaplanowana analiza przeżycia całkowitego, nie wskazała związku przeszczepienia HSCT z istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego. (OR = 1,83; 95 % CI: 0,69-4,9; p = 0,24). W podgrupie chorych, będących w kolejnej remisji choroby, nieprzeprowadzenie przeszczepienia HSCT związane było istotnie gorszym przeżyciem całkowitym w porównaniu do grupy, poddanej przeszczepieniu (OR = 0,31; 95% CI: 0,12;0,83; p = 0,02). Wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu, 14,5% zmarło w wyniku nawrotu choroby, w porównaniu z 45,0% w grupie bez przeszczepienia. Podobnie, całkowita śmiertelność u pacjentów po przeszczepieniu była niższa (42,1%) niż w grupie nie poddanej przeszczepieniu (52,5%).



Rysunek 7. Przżycie całkowite pacjentów poddanych przeszczepieniu vs niepoddanych przeszczepieniu HSCT – BLAST (Goekbuget 2018)

4.3. Jakość życia

Autorzy badania BLAST oceniali jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D. Każda z komponent oceniona była w trzech kategoriach (brak problemów/duże problemy), którym przypisana była odpowiednia liczba punktów (od 1 do 3 pkt). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wg kwestionariusza EQ-5D – BLAST [19]

| Komponenta | Wartość <i>baseline</i> , średnia (SE) | Najwyższa obserwowana zmiana w cyklach 1 do 4 w stosunku do <i>baseline</i> (C1-C4), średnia (SE) | Zmiana na koniec badania w stosunku do <i>baseline</i> średnia (SE) |
|--------------------------|--|---|---|
| Zdolność poruszania się | 1,2 (0,0) | -0,2 (0,1)/C4 | 0,1 (0,1) |
| Samoopieka | 1,1 (0,0) | -0,1 (0,1)/C4 | 0,0 (0,0) |
| Zwykłe czynności | 1,5 (0,1) | -0,1 (0,1)/C3+4 | -0,1 (0,1) |
| Ból i dyskomfort | 1,4 (0,0) | -0,2 (0,2)/C2 | -0,1 (0,1) |
| Niepokój i przygnębienie | 1,4 (0,1) | -0,2 (0,1)/C4 | -0,1 (0,1) |

Pomiar wykonano 29 dnia każdego cyklu

Leczenie blinatumomabem wiązało się z poprawą w zakresie części komponentów stanowiących składową kwestionariusza EQ-5D. W porównaniu z wartością wyjściową na koniec badania (ostatniej oceny) zaraportowano poprawę jakości życia w zakresie komponenty dotyczącej wykonywania zwykłych czynności dnia codziennego jak również w zakresie negatywnych doświadczeń/odczuć w tym bólu, dyskomfortu niepokoju i przygnębienia.

4.4. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu analizowano zdarzenia niepożądane ogółem jak również poszczególne zdarzenia niepożądane w różnym stopniu nasilenia, zarówno związane z zastosowanym leczeniem, jak i zaistniałe w okresie leczenia.

W obu badaniach włączonych do analizy ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali min. 1 dawkę badanego leku (N=116).

4.4.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu *BLAST* w okresie leczenia blinatumomabem zareportowano łącznie 2 śmiertelne zdarzenia niepożądane (oba zdarzenia wystąpiły podczas podania 1 cyklu leczenia BLINA). Pierwszy chory zmarł w wyniku powikłań po nietypowym zapaleniu płuc z grypą H1N1, zdarzenie to zostało uznane jako związane z terapią. Drugi pacjent zmarł w wyniku krwotoku podtwardówkowego, zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z terapią.

Po zakończeniu leczenia BLINA prowadzący badanie zareportowali łącznie 4 śmiertelne zdarzenia. Dwa przypadki zgonu, pierwszy będący konsekwencją wieloogniskowej zmiany w OUN (dzień 124 po leczeniu BLINA), drugi w wyniku choroby GVHD (136 dzień po leczeniu BLINA) miały miejsce wśród pacjentów, którzy przeszli procedurę allo-HSCT. Kolejne dwa przypadki zgonu będące następstwem progresji choroby (154 dzień po BLINA) oraz niewydolności narządowej (359 dzień po leczeniu BLINA) po kolejnej wznowie choroby, u pacjentów niepoddanych przeszczepieniu.

4.4.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

W ramach zdarzeń niepożądanych analizowano zdarzenia niepożądane pojawiające się u więcej niż 3% pacjentów poddanych leczeniu. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zdarzenia niepożądane ogółem – BLAST (*Goekbuget 2018*)

| Punkt końcowy | N | AE ogółem | AE 3 stopnia | AE 4 stopnia |
|-------------------------------------|-----|-------------|--------------|--------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem, n (%) | 116 | 116 (100,0) | 38 (33,0) | 31 (27) |

W badaniu *BLAST* po podaniu pierwszego cyklu leczenia BLINA wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Odsetek chorych, którzy doświadczyli wystąpienia co najmniej jednego AE po podaniu 2, 3 i 4 cyklu leczenia blinatumomabem wynosi odpowiednio u 85%, 79% oraz 75%. Łącznie u 33% i 27% chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

4.4.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W ramach zdarzeń niepożądanych analizowano zdarzenia niepożądane pojawiające się u więcej niż 3% pacjentów poddanych leczeniu. AEs, z uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych występujących w 3 oraz 4 stopniu nasilenia. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Poszczególne zdarzenia niepożądane – BLAST (Goekbuget 2018)

| Punkt końcowy | N | AE ogółem | AE 3 stopnia | AE 4 stopnia |
|---|-----|------------|--------------|--------------|
| Gorączka, n (%) | 116 | 103 (88,8) | 9 (7,8) | 0 (0,0) |
| Ból głowy, n (%) | 116 | 44 (37,9) | 4 (3,4) | 0 (0,0) |
| Drgawki, n (%) | 116 | 35 (30,2) | 6 (5,2) | 0 (0,0) |
| Dreszcze, n (%) | 116 | 30 (25,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zmęczenie, n (%) | 116 | 28 (24,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nudności, n (%) | 116 | 27 (23,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Wymioty, n (%) | 116 | 26 (22,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Biegunka, n (%) | 116 | 23 (19,8) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Hypokalemia, n (%) | 116 | 18 (15,5) | 2 (1,7) | 0 (0,0) |
| Neutropenia, n (%) | 116 | 18 (15,5) | 4 (3,4) | 16 (13,8) |
| Bezsennaść, n (%) | 116 | 17 (14,7) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Afazja, n (%) | 116 | 15 (12,9) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Ból stawów, n (%) | 116 | 15 (12,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Kaszel, n (%) | 116 | 15 (12,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Obniżenie ciśnienia krwi, n (%) | 116 | 14 (12,1) | 0 (0,0) | 1 (0,9) |
| Zaparcie, n (%) | 116 | 13 (11,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Wysypka, n (%) | 116 | 11 (9,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ból pleców, n (%) | 116 | 10 (8,6) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Zwiększenie białko C-reaktywnego, n (%) | 116 | 10 (8,6) | 3 (2,6) | 0 (0,0) |
| Zawroty głowy, n (%) | 116 | 9 (7,8) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |

| Punkt końcowy | N | AE ogółem | AE 3 stopnia | AE 4 stopnia |
|---|-----|-----------|--------------|--------------|
| Infekcja w miejscu podania, n (%) | 116 | 8 (6,9) | 3 (2,6) | 0 (0,0) |
| Leukopenia, n (%) | 116 | 8 (6,9) | 5 (4,3) | 2 (1,7) |
| Zapalenie nosogardzieli, n (%) | 116 | 8 (6,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ból kończyn, n (%) | 116 | 8 (6,9) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, n (%) | 116 | 7 (6,0) | 2 (1,7) | 4 (3,4) |
| Anemia, n (%) | 116 | 7 (6,0) | 3 (2,6) | 1 (0,9) |
| Ataksja, n (%) | 116 | 7 (6,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nadciśnienie, n (%) | 116 | 7 (6,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nocne poty, n (%) | 116 | 7 (6,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Parestezja, n (%) | 116 | 7 (6,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zwiększenie wagi, n (%) | 116 | 7 (6,0) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Zmniejszenie immunoglobuliny G we krwi, n (%) | 116 | 6 (5,2) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Stan splątania, n (%) | 116 | 6 (5,2) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Encefalopatia, n (%) | 116 | 6 (5,2) | 3 (2,6) | 2 (1,7) |
| Hypomagnezemia, n (%) | 116 | 6 (5,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Trombocytopenia, n (%) | 116 | 6 (5,2) | 2 (1,7) | 3 (2,6) |
| Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%) | 116 | 6 (5,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 1 (0,9) | 3 (2,6) |
| Zmniejszony apetyt, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Dysgrafia, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Bóle mięśni, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

| Punkt końcowy | N | AE ogółem | AE 3 stopnia | AE 4 stopnia |
|---|-----|-----------|--------------|--------------|
| Ból gardła n (%) | 116 | 5 (4,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Przedawkowanie, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zapalenie jamy ustnej, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 2 (1,7) | 0 (0,0) |
| Tachykardia, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zawroty głowy, n (%) | 116 | 5 (4,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ból brzucha, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Lęk, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Astenia, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 3 (2,6) | 0 (0,0) |
| Rumień w miejscu występowania cewnika, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zespół uwalniania cytokin, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 2 (1,7) | 0 (0,0) |
| Niestrawność, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Intensywne drżenie, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Ból szyi, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Świąd, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nieżyt nosa, n (%) | 116 | 4 (3,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Infekcje <i>Streptococcus aureus sp</i> , n (%) | 116 | 4 (3,4) | 3 (2,6) | 0 (0,0) |

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w trakcie leczenia BLINA była gorączka, która wystąpiła u 88% chorych, kolejno nieznacznie rzadziej obserwowano występowanie bólu głowy, drgawek, którego doświadczyło około 30% chorych. Pomimo, iż zdarzenia te występowały najczęściej ich stopień nasilenia był zwykle łagodny, przypadki występowania tych AE w 3 stopniu nasilenia były rzadkie, a w 4 stopniu nasilenia nie wystąpiły.

W trakcie leczenia BLINA wśród 61 pacjentów (53%) wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane, przy czym ich liczba zmniejszała się z każdym kolejnym cyklem leczenia BLINA. Mediana czasu do ustąpienia neurologicznego zdarzenia niepożądanego wyniosła 4 dni. Dwunastu (10%) chorych doświadczyło neurologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia, a kolejnych 3 chorych w 4 stopniu nasilenia.

U zdecydowanej większości (97%) chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o charakterze neurologicznym bez względu na ich stopień nasilenia, oraz u wszystkich chorych, u których zdarzenia te wystąpiły w ciężkim i zagrażającym życiu stopniu nasilenia (3 i 4 stopień nasilenia) zdarzenia te ustąpiły samoistnie. Większość pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia po ich ustąpieniu wznowiła leczenie blinatumomabem.

5. OPIEKA STANDARDOWA (SOC) - ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania przeprowadzonego celem identyfikacji badań/obserwacji odzwierciedlających efekty zdrowotne dla ramienia standardowej opieki, w danym staniu klinicznym we wnioskowanym wskazaniu, w wyniku, którego zidentyfikowano jedno retrospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe - spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego – *Goekbuget 2019* [20], prezentujące wyniki leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, z brakiem obecności chromosomu *Philadelphia* w pierwszej lub kolejnej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą $0,01\%$ ($MRD \geq 10^{-4}$), po zastosowaniu co najmniej trzech schematów chemioterapii (np. indukja I-II konsolidacja I lub Indukcja I, konsolidacja I-II).

Badanie to przeprowadzono na terenie Europy i Rosji w zebrania danych dotyczących spodziewanych efektów leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, będących w remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową po otrzymaniu opieki standardowej (SoC), określonego w oparciu o krajowe standardy postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Kryteria włączenia do tego badania zostały określone w sposób pozwalający na uzyskanie populacji zbliżonej pod względem cech klinicznych, do populacji z badania *BLAST*. Dane pacjentów pochodziły z krajowych baz danych ośrodków klinicznych, w których wprowadzono prospektywne monitorowanie obecności choroby resztkowej jako standardu postępowania w trakcie leczenia choroby. Od początku 2013 roku do końca III kwartału 2013 roku przeszukane zostały bazy danych ośrodków zajmujących się leczeniem białaczki limfoblastycznej. Do badania włączani byli pacjenci z diagnozą ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL) bez chromosomu *Philadelphia*, znajdujący się w remisji definiowanej jako $< 5\%$ blastów w szpiku kostnym, u których potwierdzono obecność choroby resztkowej, po podaniu co najmniej trzech schematów leczenia chemioterapeutycznego metodą PCR o czułości $\geq 10^{-4}$ lub cytometrią przepływową o czułości $\geq 10^{-3}$. Ponadto, kryterium włączenia stanowił wiek ≥ 15 lat. Analizowano dane pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani w latach 2000-2014. Wymagana była dostępność historii leczenia ALL, w tym odpowiedź na 1. linię leczenia, liczba nawrotów, jak również dostępność danych dotyczących statusu choroby i obserwacja pacjenta po potwierdzeniu obecności minimalnej choroby resztkowej.

Łącznie do badania włączono 287 pacjentów, z czego zdecydowaną większość stanowili chorzy będący w pierwszej remisji całkowitej (CR1), podczas gdy chorzy będący w drugiej remisji stanowili łącznie 6 pacjentów. Oceny efektywności klinicznej dokonano w ramach analizy wyników, uwzględniając dane dla 272 pacjentów.

5.2. Skuteczność kliniczna

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

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Przeżycie wolne od wznowy choroby, (ang. *relapse free survival*, RFS);
- Czas trwania całkowitej remisji choroby (ang. *duration of response*, DoR).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS). Drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu to przeżycie całkowite (OS), czas trwania całkowitej remisji

choroby (DoR). Dane przedstawiono uwzględniając wyniki niecenzorowane w momencie przeprowadzenia HSCT (uncensored at HSCT).

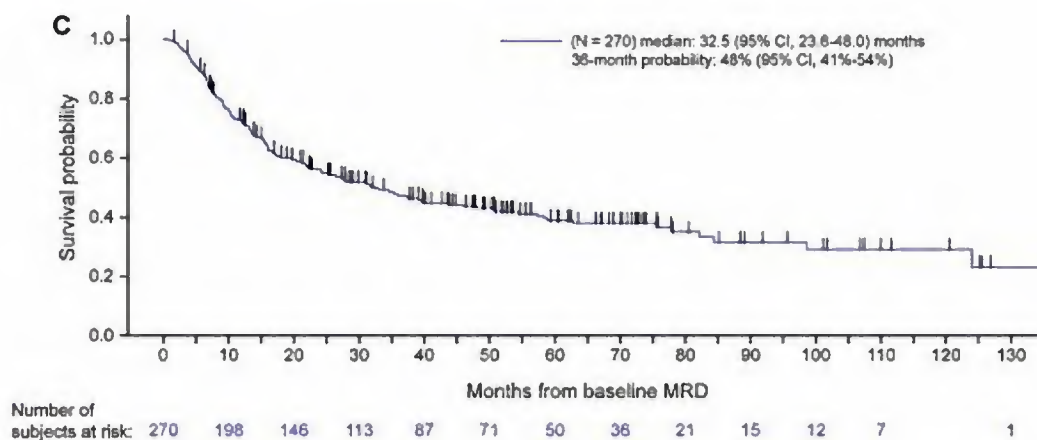
5.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy badania przedstawili wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przeżycie całkowite (OS) – Study 148 (Goekbuget 2019)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Mediana (miesiące) [95% CI] |
|--------------------------|-------------|-----|-----------------------------|
| Przeżycie całkowite (OS) | SoC | 272 | 32,5 [23,6; 48,0] |

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 32,5 (95% CI: 23,6; 48,0) miesiąca. Prawdopodobieństwo 3 letniego przeżycia ogółem wynosi 48% (95%CI: 41%; 54%).



Rysunek 8. Przeżycie całkowite (OS) - Study 148 (Goekbuget 2019)

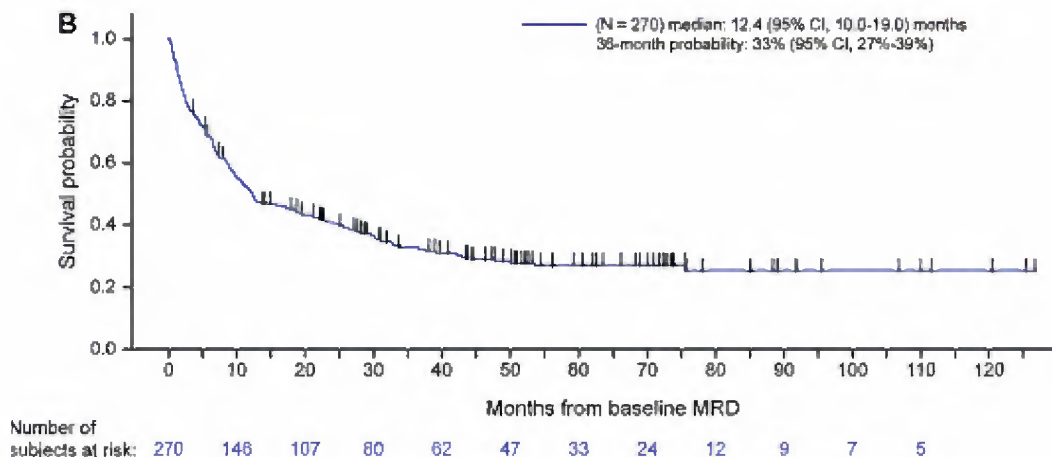
5.2.2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS)

Autorzy badania przedstawili wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) – Study 148 (Goekbuget 2019)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Mediana (miesiące) [95% CI] |
|---|-------------|-----|-----------------------------|
| Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | SoC | 272 | 12,4 [10; 19] |

Mediana czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 12,4 (95% CI: 10; 19) miesiąca. Trzyletni wskaźnik RFS wynosi 33% (95%CI: 27%; 39%).



Rysunek 9. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) – Study 148 (Goekbuget 2019)

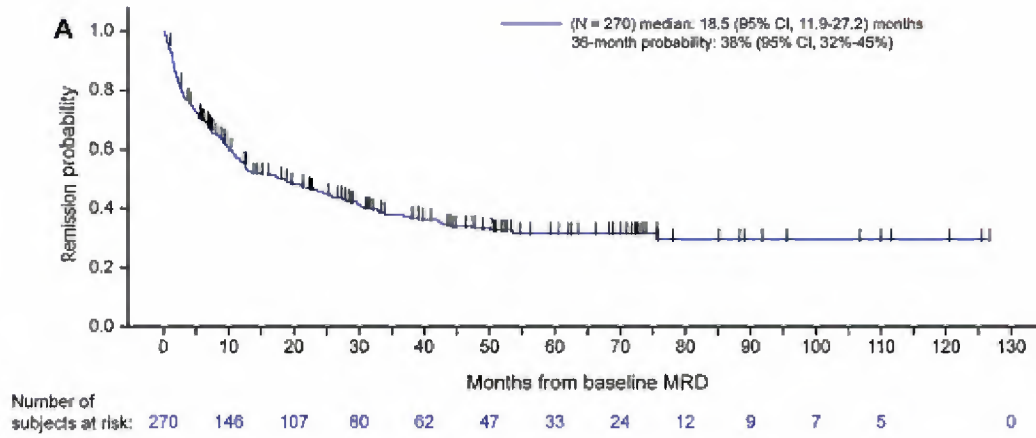
5.2.3. Czas trwania całkowitej remisji choroby (DoR)

Autorzy badań przedstawili wyniki dotyczące czasu trwania remisji całkowitej. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Czas trwania całkowitej remisji choroby – Study 148 (Goekbuget 2019)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Mediana (miesiące) [95% CI] |
|---|-------------|-----|-----------------------------|
| Czas trwania całkowitej remisji choroby (DoR) | SoC | 272 | 18,5 [11,9; 27,2] |

Mediana czasu trwania całkowitej remisji choroby wynosi 18,5 (95% CI: 11,9; 27,2) miesiąca. Trzyletni wskaźnik trwania w całkowitej remisji choroby wynosi 38% (95% CI: 32%; 45%).



Rysunek 10. Czas trwania remisji choroby (DoR) – Study 148 (Goekbuget 2019)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$

INAR

A CERTARA COMPANY



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$

INAR

A CERTARA COMPANY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. BLINATUMOMAB - DODATKOWA OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej – MT 103-202 (Topp 2011 [22], Topp 2012 [23], Goekbuget 2017 [24]) oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, będących w pierwszej (CR1) lub kolejnej (CR2+) pełnej remisji, ze stwierdzoną chorobą resztkową **MRD $\geq 10^{-4}$** po zastosowaniu indukcji i konsolidacji I (zgodnie z protokołem leczenia GMALL). Chorzy włączeni do próby klinicznej musieli być w dobrym stanie ogólnym (ECOG: 0-1).

Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania otrzymywali blinatumomab w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ na dobę. Każdy cykl obejmował 4 tygodnie leczenia blinatumomabem, po których następowała 2 tygodniowa przerwa w leczeniu. Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 4 cykle leczenia. Pacjenci mogli zostać poddani przeszczepieniu w każdym momencie czasowym trwania badania, jednakże nie wcześniej niż po zakończeniu 1 cyklu leczenia, przy czym o kwalifikacji do przeszczepienia decydował prowadzący badanie.

7.2. Skuteczność kliniczna

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

- Odpowiedź MRD po 4 cyklach leczenia blinatumomabem (and. complete MRD response);
- Przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. relapse free survival, RFS);
- Czas trwania całkowitej remisji choroby (ang. duration of complete remission);
- Przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego (allo-HSCT).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź MRD, która została oceniona w populacji *evaluable* (N=20), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy którzy ukończyli pierwszy cykl leczenia BLINA. Całkowita odpowiedź MRD została zdefiniowana jako brak komórek białaczkowych (*MRD negativity*). Drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu stanowiły: przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), czas trwania całkowitej remisji choroby oraz zdarzenia niepożądane (AEs).

7.2.1. Odpowiedź MRD

Autorzy badania przedstawili wyniki dotyczące odpowiedzi MRD po 4 cyklach leczenia blinatumomabem. Szczegółowe dane dotyczące ocenianych punktów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Odpowiedź MRD – MT 103-202 (Topp 2011)

| Punkt końcowy | Interwencja | Okres obserwacji mediana | N | n (%) |
|---------------|-------------|--------------------------|----|---------|
| Odpowiedź MRD | BLINA | 13,5 m-ca | 20 | 16 (80) |

Podanie blinatumomabu pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi MRD u 16 (80%) leczonych. Autorzy pracy podali, iż wszystkie z raportowanych odpowiedzi MRD wystąpiły pod koniec 1 cyklu leczenia BLINA. Ponadto 12 z 16 chorych, u których wystąpiła odpowiedź MRD nigdy podczas zastosowania wcześniejszego leczenia nie doświadczyło braku choroby resztkowej. 90% chorych, z MRD wynoszącym co najmniej 10^{-2} uzyskało odpowiedź na leczenie.

7.2.2. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS)

Autorzy badania przedstawili wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) –MT 103-202 (Topp 2011, Topp 2012, Goekbuget 2017)

| Punkt końcowy | Subpopulacja | Okres obserwacji (mediana) | N | Mediana (95% CI) |
|--|--------------------|----------------------------|----|--------------------------|
| <i>Analiza pierwotna (primary analysis)</i> | | | | |
| Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | Ogółem | 13,5 m-ca | 20 | 78%* |
| <i>Analiza dla dłuższego okresu obserwacji klinicznej [23 oraz 24]</i> | | | | |
| Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) | Ogółem | 32,9 m-cy | 20 | 61%** |
| | MRD responders | 32,9 m-cy | 16 | Nie osiągnięto [19,1-NR] |
| | MRD non-responders | 32,9 m-cy | 4 | Nie osiągnięto [3,2-NR] |
| | Ogółem | 50,8 m-cy | 20 | Nie osiągnięto |

NR: nie osiągnięto; * prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) w czasie obserwacji wynoszącym 13,5 miesiąca; ** prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) w czasie obserwacji wynoszącym 32,9 miesiąca

W badaniu MT103-202 łącznie wśród wszystkich pacjentów leczonych BLINA mediana RFS nie została osiągnięta. W okresie obserwacji wynoszącym 13,5 miesiąca wszyscy chorzy, u których uzyskano odpowiedź MRD nadal mieli całkowitą remisję choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy choroby dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,5 miesiąca wynosi 78%. Do czasu ostatniej obserwacji (analiza pierwotna) czterech chorych doświadczyło wznowy choroby (odpowiednio w 98, 128, 155 oraz 198 dniu od momentu podania BLINA). Grupę tę stanowili chorzy, który po zakończeniu terapii BLINA nie zostali poddani allo-HSCT. U dwóch z nich zdiagnozowano wznowę pozaszpikową, pozostałych dwóch doświadczyło wznowy szpikowej.

Wyniki najdłuższej obserwacji klinicznej wskazują, iż w okresie obserwacji wynoszącym 50,8 miesiąca (mediana), połowa pacjentów (mediana okresu obserwacji od 5,0 do 5,9 lat) pozostawała w stanie całkowitej remisji choroby. Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo pozostania w stanie wolnym od wznowy choroby w okresie obserwacji wynoszący 5,9 lat wynosi 53% (dane z krzywej K-M). W okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 5 lat 5/9 pacjentów, u których po terapii BLINA przeprowadzono przeszczepienie HSCT pozostawało w stanie wolnym od wznowy choroby, w grupie chorych niepoddanych przeszczepieniu wartość ta wynosiła 5/11 chorych (Tabela 10). Wyniki te wskazują, iż osiągnięcie długotrwałej kontroli choroby możliwe jest bez względu na status przeszczepienia. Leczenie blinatumomabem

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$

INAR

A CERTARA COMPANY

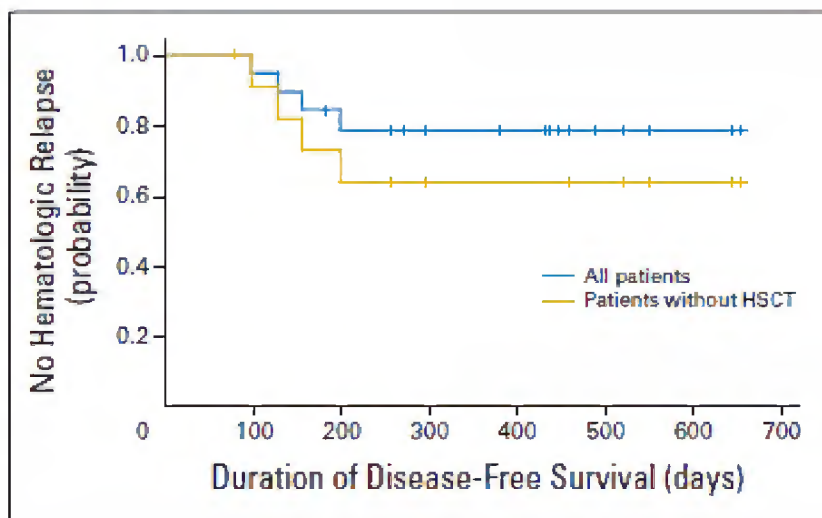
stanowi zatem dobrą opcję terapeutyczną prowadząc do wyleczenia pacjentów z ALL, będących w pierwszej całkowitej remisji choroby.

Tabela 10. Indywidualne charakterystyki chorych wraz z wynikami dla RFS dla populacji pacjentów uczestniczących w badaniu (MT 103-202)

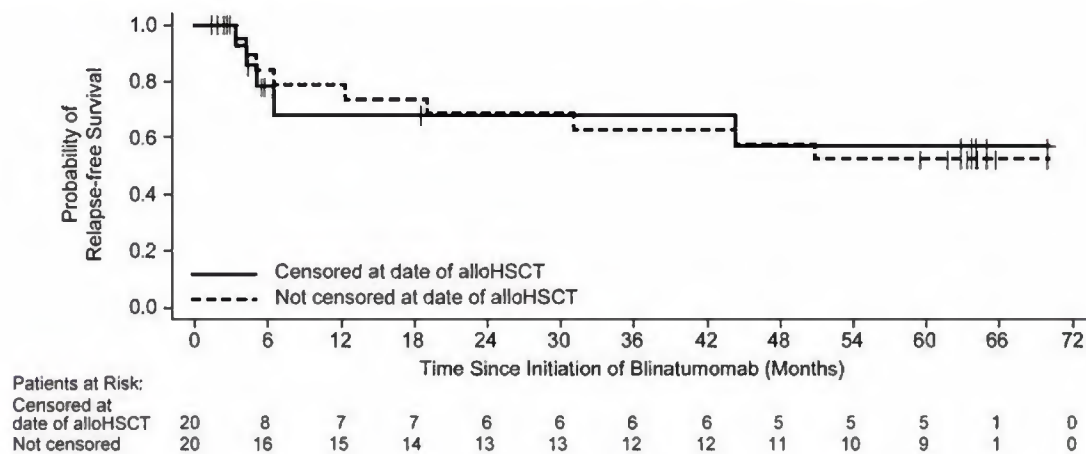
| Nr | Charakterystyka populacji | | | | | | Odpowiedź MRD | | | RFS | | | Nawrót CD19- pozytywny | |
|----|---------------------------|------|------------------|---------------|--------------|----------------|---------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------|------|
| | Płeć | Wiek | Stat us Ph | MolF/ MolR | CR1/ CR2+ | Poziom MRD | dawki | TAK/NIE | Czas trwania MRD (miesiące) | Czas do HSCT (miesiące) | Czas trwania (miesiące) | Rodzaj zdarzenia ≥ 5 lat | | |
| 1 | K | 42 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 0,5* | - | 1,4** | Nie | - | - |
| 2 | K | 62 | Ph- | MolR | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Nie | - | - | 3,2 | Nie | - | Nie |
| 3 | K | 67 | Ph+ | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 3,3 | - | 4,2 | Nie | Wznowa pozaszpikowa | Tak |
| 4 | K | 72 | Ph+ | MolR | CR1 | $< 10^{-3}$ | Nie | Tak | 2,8 | - | 5,1 | Nie | Wznowa hematologiczna | Nie |
| 5 | M | 62 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 5,6 | - | 6,5 | Nie | Wznowa pozaszpikowa | Tak |
| 6 | M | 20 | Ph- | MolR | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 1,4* | 2,5 | 12,4 | Nie | Wznowa hematologiczna | b.d |
| 7 | M | 47 | Ph- | MolR | CR2+ | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 1,6* | 2,8 | 19,1 | Nie | Zgon w remisji | - |
| 8 | K | 37 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 1,4* | 2,7 | 31,0 | Nie | Wznowa hematologiczna | b.d. |
| 9 | M | 69 | Ph+ | MolR | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 7,3 | - | 44,0 | Nie | Wznowa hematologiczna | Tak |
| 10 | M | 28 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 14,4 | 18,7 | 50,8 | Nie | Wznowa hematologiczna | Tak |
| 11 | K | 31 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 0,5* | 1,9 | 59,5* | Tak | - | - |
| 12 | M | 40 | Ph+ | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Nie | - | 3,1 | 61,9* | Tak | - | - |
| 13 | K | 63 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 62,1* | - | 62,9* | Tak | - | - |

| Charakterystyka populacji | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|------|------|------------------|---------------|--------------|----------------|---------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---|
| Nr | Płeć | Wiek | Stat us Ph | MolF/ MolR | CR1/ CR2+ | Poziom MRD | Odpowiedź MRD | | RFS | | | | | |
| | | | | | | | dawk i | TAK/NIE | Czas trwania MRD (miesiące) | Czas do HSCT (miesiące) | Czas trwania (miesiące) | Rodzaj zdarzenia ≥ 5 lat | Nawrót CD19- pozytywny | |
| 14 | K | 34 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Tak | Nie | - | 5,6 | 63,4* | Tak | - | - |
| 15 | K | 68 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 46,7* | - | 63,8* | Tak | - | - |
| 16 | K | 77 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 29,9* | - | 64,3* | Tak | - | - |
| 17 | K | 23 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 4,2* | 5,8 | 64,4* | Tak | - | - |
| 18 | K | 57 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Nie | Tak | 64,2* | - | 65,0* | Tak | - | - |
| 19 | M | 31 | Ph- | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Tak | Tak | 2,9* | 4,4 | 65,8* | Tak | - | - |
| 20 | M | 65 | Ph+ | MolF | CR1 | $\geq 10^{-3}$ | Tak | Nie | - | - | 70,1* | Tak | - | - |

* Cenzurowane pod koniec obserwacji; ** Pacjent został oceniany po 43 dniach (1,4 miesiąca) z powodu wycofania zgody; -: nie dotyczy; HSCT: przeszczep hematopoetycznych komórek maderzystych; CR1: pierwsza hematologiczna całkowita remisja; CR2 +: druga lub kolejna hematologiczna remisja; K: kobieta; M: mężczyzna; Pozaszpikowy: pozaszpikowy nawrót; Hematologiczny: hematologiczny nawrót; MolR: molekularnie oporny; MolF: molekularnie oporny; MRD: minimalna choroba resztkowa; Nr: Numer pacjenta; Ph: status chromosomu Philadelphia; Ph+: status choroby negatywny pod względem chromosomu Philadelphia; Ph-: status choroby pozytywny pod względem chromosomu Philadelphia; RFS: przeżycie bez nawrotów choroby;



Rysunek 13. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), analiza główna – MT 103-202 (Topp 2011)



Rysunek 14. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), okres obserwacji mediana 50,8 miesiąca – MT 103-202 (Goekbuget 2017)

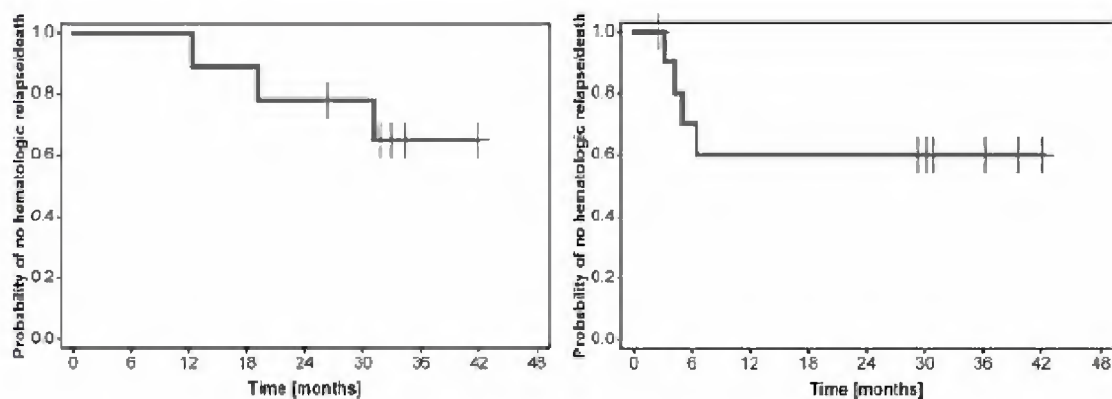
7.2.3. Przeszczepienie HSCT

W badaniu MT 103-202 spośród 20 pacjentów poddanych analizie wyników 9 (8 pts z BCP-ALL, Ph-) chorych po leczeniu BLINA poddano procedurze przeszczepienia HSCT (bez względu na status MRD). Mediana czasu pomiędzy zakończeniem leczenia BLINA a przeprowadzeniem przeszczepienia HSCT wyniosła 0,7 miesiąca. W okresie obserwacji wynoszącym 33 miesiące (mediana) 6 spośród 9 (wskaźnik RFS - 65%) chorych poddanych HSCT nadal pozostawało w całkowitej remisji choroby. U dwóch z trzech chorych nastąpił nawrót choroby, jeden pacjent zmarł w wyniku GVHD w 12 miesiącu po przeszczepieniu. Mediana RFS dla tej grupy dla okresu obserwacji wynoszącego 32,9 miesiące nie została osiągnięta (95% CI: 31,1; NR).

W najdłuższej dostępnej obserwacji klinicznej, nastąpił jeden nowy przypadek wznowy choroby, tj. 5 spośród 9 chorych pozostawało w ciągłej remisji choroby przez okres 5 lat.

W podgrupie pozostałych 11 (9 pts BCP-ALL Ph-) pacjentów nie poddanych przeszczepieniu HSCT, w okresie obserwacji wynoszącym 31 miesięcy (mediana) 6 spośród 11 chorych (wskaźnik RFS 60%) nadal pozostawało w stanie całkowitej remisji choroby. Czterech chorych doświadczyło nawrotu, podczas gdy jeden chory został cenzorowany z obserwacji (ze względu na wycofanie zgody na dalszy udział w badaniu). Mediana RFS dla tej podgrupy nie została osiągnięta – NR (95% CI: 5,1; NR).

W najdłuższej dostępnej obserwacji klinicznej, nie zareportowano nowych przypadków wznowy choroby, tj. 6 spośród 11 chorych nadal pozostawało w ciągłej remisji choroby przez okres 5 lat.



Rysunek 15. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), w zależności od statusu HSCT (HSCT+ vs. HSCT-) – okres obserwacji mediana 32,9 miesiące – MT 103-202 (Topp 2012)

7.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu analizowano zdarzenia niepożądane występujące w 3 lub 4 stopniu nasilenia, bez względu na ich związek z zastosowanym leczeniem.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), czyli dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (n=21).

7.3.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu MT 103-202 podano, iż nie odnotowano przypadków zgonu związanego z leczeniem blinatumomabem.

7.3.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W ramach zdarzeń niepożądanych analizowano zdarzenia niepożądane występujące w 3 oraz 4 stopniu nasilenia. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Poszczególne zdarzenia niepożądane – MT 103-202 (Topp 2011)

| Klasyfikacja układów narządowych MEDDRA | N | AE ¼ stopnia | Liczba zdarzeń, które nie zmniejszyły się do ≤ 1 stopnia nasilenia |
|---|----|--------------|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | |
| Leukopenia, n (%) | 20 | 2 (9,5) | 1 |
| Limfopenia, n (%) | 20 | 7 (33,3) | 0 |
| Granulocytopenia, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Trombocytopenia, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Investigations | | | |
| Spadek poziomu albumin we krwi, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Wzrost poziomu ALAT, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Spadek poziomu amylazy we krwi, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Spadek poziomu immunoglobulin we krwi, n (%) | 20 | 5 (23,8) | 5 |
| Zwiększenie aktywności gamma-glutamyltransferazy, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Infekcje i infestacje | | | |
| Infekcje w miejscu infuzji, n (%) | 20 | 2 (9,5) | 0 |
| Sepsa spowodowana infekcją bakteryjną, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Zapalenie płuc i oskrzeli, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Zdarzenia ze strony układu nerwowego | | | |
| Omdlenie/drgawki, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Napad padaczkowy, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Ból głowy, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |

| Klasyfikacja układów narządowych MEDDRA | N | AE ¼ stopnia | Liczba zdarzeń, które nie zmniejszyły się do ≤ 1 stopnia nasilenia |
|---|----|--------------|---|
| Senność, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| Zakrzepica w miejscu infuzji, (przesunięcie portu), n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | |
| Hypokaliemia, n (%) | 20 | 1 (4,8) | 0 |

Łącznie 20 pacjentom podano 59 cykli leczenia blinatumomabem. Mediana liczby cykli w przeliczeniu na jednego chorego wynosiła 3. Leczeniu BLINA bez względu na stopień nasilenia obserwowanego zdarzenia niepożądanego najczęściej towarzyszyły gorączka, dreszcze, spadek poziomu immunoglobulin oraz hipokaliemia, przy czym większość z nich miała charakter przemijający. Podczas pierwszego cyklu leczenia BLINA czasowe przerwanie leczenia wystąpiło u jednego chorego, który doświadczył napadu padaczkowego w 3 stopniu nasilenia. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w kolejnych cyklach leczenia nie zwiększała się. U jednego pacjenta zaraportowano wystąpienia omdlenia połączonego z drgawkami.

Łącznie, 81% pacjentów poddanych terapii BLINA doświadczyło zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym 3 lub 4 stopnia była limfopenia, która wystąpiła u 33,3% badanych.

8. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest blinatumomab (produkt leczniczy Blincyto®) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko jak również ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Blincyto® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 10.04.2019, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

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

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

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 10.04.2019 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [36].

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Blincyto®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Blincyto® [36], które zaczerpnięto głównie w oparciu o dane z badań klinicznych. Poszczególne klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (N = 843).

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

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

Tabela 11. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Blincyto® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [36]

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

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

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

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

- ¹ Niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi.
- ² Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofilii.
- ³ Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii.
- ⁴ Leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek.
- ⁵ Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek.
- ⁶ Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii.
- ⁷ Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej i tachykardii.
- ⁸ Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia.
- ⁹ Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.
- ¹⁰ Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii.
- ¹¹ Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej i wysypki świądowej.

¹² Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki.

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

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

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

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

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

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

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

Zaburzenia neurologiczne

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

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

Zakażenia

Wśród pacjentów leczonych produktem Blincyto® zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia ≥ 4 .) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano reaktywację zakażeń wirusowych [np. poliowirusem (BK)]. U dorosłych pacjentów, u których stopień sprawności ogólnej według klasyfikacji ECOG wynosił 2, ciężkie zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł < 2 .

Zespół uwalniania cytokin

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

Zapalenie trzustki

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

Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu Blincyto® u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. Ogólnie bezpieczeństwo było zbliżone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u osób w wieku poniżej 65 lat leczonych produktem Blincyto®. Jednak pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

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

Immunogenność

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży.

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. W konsekwencji, zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

Płodność

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

Przeciwwskazania

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

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

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację związaną z bezpieczeństwem terapii blinatumomabem, wskazującą, iż w grudniu 2015 roku, produkt leczniczy Blincyto® został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem [33].

Na stronie MHRA oraz URPL znaleziono raport o tej samej treści dotyczący profilu bezpieczeństwa blinatumomabu [34, 35]. W niniejszej publikacji wskazano, że po zastosowaniu produktu leczniczego Blincyto® zarówno w trakcie badań klinicznych jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów wystąpiły przypadki zapalenia trzustki z zagrożeniem życia lub prowadzące do zgonu. Zaznaczono jednak, iż terapie z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów mogły także przyczynić się do wystąpienia zapalenia trzustki. W większości przypadków zapalenie trzustki nastąpiło w ciągu 12 dni po rozpoczęciu leczenia blinatumomabem (mediana czasu wynosiła 7,5 dnia) oraz u pacjentów leczonych dużymi dawkami steroidów, wcześniej leczonych środkami, które mogą powodować zapalenie trzustki lub z wcześniej zdiagnozowaną chorobą trzustki. W przypadku podjęcia leczenia blinatumomabem należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki. Podawanie blinatumomabu należy wstrzymać w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3 i wznowić w dawce 9 mikrogramów/ dobę po uzyskaniu poprawy do stopnia 1 oraz zwiększyć do dawki 28 mikrogramów/dobę po upływie 7 dni, jeśli nie wystąpiły objawy nawrotu choroby. Należy rozważyć całkowite wstrzymanie terapii blinatumomabem w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki w 4 stopniu nasilenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

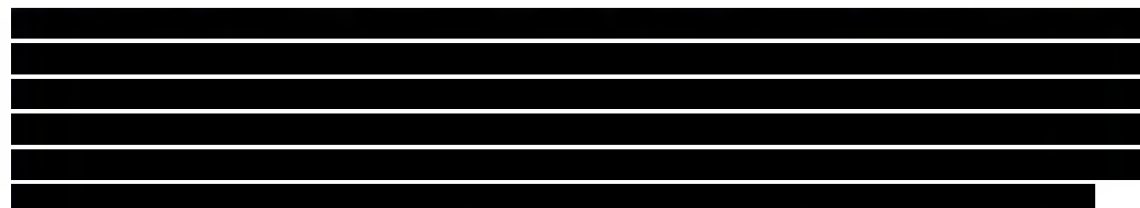
[REDACTED]

[REDACTED]

9. WNIOSKI

Rola choroby resztkowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej stanowiła przedmiot licznych badań w ostatnim dziesięcioleciu. Obecnie wiadomo już, iż występowanie MRD stanowi istotny czynnik predykcyjny dla większości białaczek u dorosłych. Chorzy, u których stwierdzono obecność choroby resztkowej istotnie częściej narażeni się na wystąpienie wznowy choroby i zgonu w porównaniu z tymi, którzy nie mają MRD. Aktualnie poza blinatumomabem brak jest innej opcji terapeutycznej dedykowanej leczeniu choroby resztkowej w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Pomimo, iż większość zagranicznych jak również polskie zalecenia postępowania terapeutycznego określają aby w przypadku, stwierdzenia choroby resztkowej po indukcji i/lub konsolidacji leczenia niezwłocznie poddano pacjenta procedurze przeszczepienia alloHSCT (jako leczenia konsolidującego), istnieją dane naukowe wskazujące, iż ryzyko niepowodzenia alloHSCT jest znacznie większe w przypadku dodatniego wyniku MRD przed przystąpieniem do procedury przeszczepienia. Ponadto nadal istnieje pewna grupa chorych, niekwalifikujących się do przeszczepienia, dla której brak jest jakiegokolwiek opcji terapeutycznej.

Uzyskane w ramach przeprowadzonej oceny efektywności blinatumomabu wyniki wskazują na jego bardzo wysoką skuteczność w leczeniu choroby resztkowej u dorosłych pacjentów z BCP-ALL, będących w pierwszej lub kolejnej całkowitej remisji choroby. Podanie zaledwie jednego cyklu blinatumomabu pozwala osiągnąć bardzo wysoki odsetek pacjentów z odpowiedzią MRD wynoszący 78%. Uzyskane odpowiedzi mają charakter długotrwały, o czym świadczy wartość mediany czasu jej trwania wynosząca 17,3 miesiąca. Wystąpienie odpowiedzi MRD w wyniku zastosowanej terapii BLINA związane jest z uzyskaniem długotrwałej kontroli choroby. Mediana RFS u pacjentów określonych jako *MRD-responders* była 17,9 miesięcy dłuższa od analogicznej mediany dla grupy *non-MRD responders*, podczas gdy mediana przeżycia całkowitego u chorych, odpowiadających na leczenie BLINA była niemal 3 krotnie dłuższa niż analogiczna mediana w grupie chorych, u których odpowiedzi nie obserwowano. U pacjentów będących w pierwszej remisji choroby mediana RFS była ponad dwukrotnie wyższa niż w subpopulacji chorych będących w kolejnych remisjach choroby, wskazując, iż największą korzyść z leczenia BLINA odniosą chorzy będący w pierwszej remisji choroby. Dostępne odległe wyniki badania pilotażowego wskazują, iż połowa pacjentów leczonych blinatumomabem przeżyła w stanie wolnym od wznowy choroby przez okres co najmniej 5 lat. Oszacowane na podstawie krzywej *Kapłana-Meiera* prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy choroby dla okresu obserwacji wynoszącego 5,9 lat wynosi 53%. Co niemniej istotne w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 5 lat 5/9 pacjentów, u których po terapii BLINA przeprowadzono przeszczepienie HSCT pozostawało w stanie wolnym od wznowy choroby, w grupie chorych niepoddanych przeszczepieniu liczba ta wynosiła 5/11 chorych. Wyniki te wskazują, iż osiągnięcie długotrwałej kontroli choroby i wyleczenia możliwe jest bez względu na procedurę przeszczepienia.



Profil bezpieczeństwa blinatumomabu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej został już gruntownie poznany, dotychczas nie stwierdzono występowania innych niż już poznane zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie terapii blinatumomabem. Warto podkreślić, iż ze względu na inny mechanizm działania (terapia celowana), leczenie blinatumomabem nie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych charakterystycznych dla chemioterapii (w tym szczególnie nefrotoksyczności i kardiotoxyczności), co jest

niezwykle ważne biorąc pod uwagę, iż w wielu przypadkach leczenie Blincyto® stanowić będzie leczenie pomostowe do przeszczepienia HSCT, gdzie wyjściowa kondycja pacjenta ma bardzo duże znaczenie w jego powodzeniu.

Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto® - jedynej opcji terapeutycznej dedykowanej leczeniu choroby resztkowej u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną zaspokoi istniejącą obecnie potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) w tej niekorzystnie rokującej grupie chorych. Wczesne wdrożenie leczenia blinatumomabem (tj. u chorych z MRD, będących w pierwszej całkowitej remisji choroby) pozwoli uzyskać odpowiedź MRD u większości z nich, pozwalając na długotrwałą kontrolę choroby i wyleczenie. Z perspektywy płatnika publicznego wczesne wdrożenie skutecznego leczenia choroby resztkowej poprzez podanie blinatumomabu, zredukuje lub całkowicie wyeliminuje ryzyko kolejnych nawrotów, a tym samym konieczności wdrożenia kolejnego często nieefektywnego i toksycznego leczenia w tej grupie chorych.

10. OGRANICZENIA

W toku prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Do próby klinicznej *BLAST* włączono pacjentów bez względu na bez obecność genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia*; jednakże w ramach analizy wyników uwzględniono jedynie chorych bez obecności zmian w kariotypie;
- Do badania *BLAST* włączono chorych będących zarówno w pierwszej i drugiej (zgodnie z zapisami PL dla Blincyto®) jak również trzeciej całkowitej remisji choroby (CR3); jednakże łącznie odsetek chorych, będących w trzeciej remisji choroby był marginalny i wynosił jedynie 2%;
- Do badania - *Study 148*, pierwotnie włączono populację szerszą niż ta określona kryteriami badania *BLAST*, dlatego też konieczne było przeprowadzenie dostosowania w ramach analizy pośredniej;
- Wnioskowanie porównawcze przeprowadzono na podstawie wyników analizy pośredniej z dopasowaniem z wykorzystaniem metody *propensity score*.
- Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność leczenia blinatumomabu względem wybranego komparatora we wnioskowanej populacji;
- W badaniu *Study 148* marginalny udział chorych będących w drugiej całkowitej remisji choroby, zatem brak analizy porównawczej BLINA vs SoC w populacji pacjentów będących w drugiej całkowitej remisji choroby (CR2).

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Biorąc pod uwagę definicję wybranego komparatora zdecydowano, iż na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących zarówno interwencji ocenianej jak również interwencji alternatywnej. Przeszukiwanie prowadzono uwzględniając dane wyłącznie dla jednostki chorobowej a hasła kwerendy dotyczyły terminów związanych w ostrą białaczką limfoblastyczną i chorobą resztkową. Takie podejście pozwoliło na zidentyfikowanie wszystkich istniejących doniesień naukowych dotyczących leczenia choroby resztkowej w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, uwzględniając również wszystkie możliwe do zastosowania interwencje w tym blinatumomab.

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

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim lub polskim.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia w zakresie populacji i interwencji. Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny - *Bassan 2019*, poświęcony ocenie roli występowania MRD w leczeniu dorosłych chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B, którego wyniki ze względu na kontekst kliniczny zdecydowano się podsumować.

W toku prowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie jedno prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia do analizy głównej oceniające efektywność kliniczną blinatumomabu we wnioskowanej populacji: *BLAST*.

Dodatkowo włączono jedno badanie niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu tj. pilotażowe badanie II fazy poświęconej ocenie efektywności klinicznej blinatumomabu w populacji dorosłych pacjentów z BCP-ALL będących w I lub kolejnej remisji choroby z chorobą resztkową MRD, zdefiniowaną jako MRD wynoszące co najmniej **0,01%** (inaczej niż w zapisach PL dla Blincyto®).

W drodze oddzielnego przeglądu odnaleziono jedną publikację *Goekbuget 2019* prezentującą wyniki retrospektywnego, nieinterwencyjnego badania o akronimie – *Study 148*, którego celem była ocena efektów zdrowotnych uzyskanych wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności genu BCR-ABL i /lub chromosomu *Philadelphia* w pierwszej lub drugiej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową poddanych standardowej opiece (SoC). W badaniu tym stosowano opiekę standardową (SoC) dedykowaną tej populacji chorych, zgodnie z obowiązującymi w danym kraju protokołami leczenia (mn.in. GMALL, GIMEMA, GRAALL, PETHEMA, UKALL, NILG, inne), zatem w przypadku stwierdzenia MRD możliwe było następujące postępowanie (w zależności od lokalnej praktyki klinicznej): dalsza kontynuacja leczenia z zastosowaniem chemioterapii zgodnie z danym protokołem leczenia; podanie leczenia eksperymentalnego lub brak jakiegokolwiek leczenia.

Biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną leczenia MRD w Polsce gdzie jak wskazują eksperci kliniczni brak jest opcji alternatywnej a także zapisy Minimalnych Wymagań wskazujące na konieczność porównania się z naturalnym przebiegiem choroby właściwe byłoby porównanie blinatumomabu z placebo (jako naturalnym przebiegiem choroby) jednakże w toku wyszukiwania nie zidentyfikowano takich publikacji. Przedstawiono zatem dane z badania – *Study 148* jako dane najbardziej właściwe dla danej sytuacji klinicznej, wskazując iż stanowi to podejście konserwatywne, biorąc pod uwagę, że chorzy włączeni do badania obserwacyjnego chociaż częściowo poddawani zostali leczeniu dedykowanemu MRD, dlatego należy się spodziewać, że efekty otrzymane w badaniu *Study 148* mogą być zawyżone w stosunku do efektów obserwowanych w przypadku całkowitego braku leczenia.

Badanie – *Study 148* (sponsowane również przez Amgen) zostało zaprojektowane w taki sposób, aby wyniki tego badania można wykorzystać jako dane przedstawiające prognozy dla pacjentów, u których po podaniu standardowego leczenia przeciwbiałaczkowego, uzyskano całkowitą remisję choroby z jednoczesnym występowaniem choroby resztkowej MRD, zdefiniowanej jako MRD $\geq 0,01\%$. Kryteria włączenia do badania *Study 148* częściowo pokrywały się z kryteriami włączenia do badania *BLAST*. Kolejno dane z badań *BLAST* i *Study 148* posłużyły do przeprowadzenia analizy pośredniej z dopasowaniem w oparciu o analizę *propensity score*, które zostały również zaprezentowane w niniejszej analizie.

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [37, 38] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [39].

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych udostępnionych przez urzędy rejestracji leków i zagranicznych agencji HTA oraz biorąc pod uwagę opinie ekspertów, stwierdzono, że:

- nie ma obecnie innego, poza Blincyto® zarejestrowanego i dedykowanego, leczenia dla chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu *Philadelphia* i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową;
- przeszczepienie wskazywane w wytycznych jako opcja lecznicza u pacjentów, z MRD nie stanowi tutaj komparatora, ponieważ terapia Blincyto® stanowi terapię pomostową do allo-HSCT;

Podsumowując, aktualnie brak jest terapii alternatywnych dedykowanych leczeniu choroby resztkowej, dlatego też jako punkt odniesienia dla skuteczności klinicznej Blincyto® przyjęto opiekę standardową (ang. *standard of care*, SoC).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu decyzyjnego [4].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

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

Analizując zgodność większości kryteriów kwalifikacji do badania klinicznego *BLAST* oraz tych samym kryteriów dla proponowanego PL Blincyto® (MRD) widoczne jest, iż kryteria włączenia do badania *BLAST* i kryteria włączenia do PL dla Blincyto® MRD pokrywają się [40]. Wyjątek stanowią dwie cechy populacji, mianowicie kryteria włączenia do badania *BLAST* dopuszczały możliwość włączenia chorych z obecnością chromosomu *Philadelphia*, podczas gdy kryteria włączenia do Programu Lekowego włączają jedynie chorych z brakiem tego chromosomu. Jednakże, pomimo, iż kryteria włączenia do badania *BLAST* zakładają włączenie chorych określonych jako Ph+, to ich udział procentowy nie przekracza 4%, oraz co istotniejsze, chorzy Ci są wyłączeni z analizy wyników. Kolejna różnica pomiędzy populacją dotyczy statusu całkowitej remisji choroby. Do badania *BLAST* włączeniu podlegali chorzy będący w pierwszej, drugiej jak również trzeciej całkowitej remisji choroby (łącznie dwa procent chorych), podczas gdy do PL dla Blincyto® włączeni są chorzy będący w pierwszej oraz drugiej całkowitej remisji choroby. Pozostałe kryteria definiujące populacje w badaniach oraz proponowanym PL dla Blincyto® są zbieżne. Podsumowując, populacja uwzględniona w badaniu włączonym do niniejszej analizy ze względu na kryteria włączenia i wybrane charakterystyki wyjściowe w pełni odzwierciedla populację, która może zostać objęta leczeniem w ramach proponowanego PL dla Blincyto® MRD. Zatem można przyjąć, że populacja włączona do badania *BLAST* odpowiada populacji chorych, która odniesie największe korzyści ze stosowania Blincyto® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Blincyto® względem wybranego komparatora tj. opieki standardowej (SoC) we wnioskowanej populacji.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badanie kliniczne *BLAST* to odpowiednio liczebna, poprawnie zaprojektowana wielośrodkowa prospektywna próba kliniczna bez grupy kontrolnej. Wnioski z prospektywnego badania bez grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej w szczególnych przypadkach taki schemat badawczy jest akceptowalny. Urzędy do spraw rejestracji leków, w tym europejski (EMA), amerykański (FDA) zaakceptowały rejestrację blinatumomabu, bez konieczności wdrażania randomizowanego badania klinicznego biorąc pod uwagę, w pierwszej kolejności brak alternatywnej opcji leczenia w tej grupie chorych (porównanie z placebo, byłoby nieetyczne biorąc pod uwagę, wysoki wskaźnik odpowiedzi MRD raportowany w badaniu pilotażowym – *MT 103-202*), jak również samą specyfikę choroby. Należy również podkreślić, iż przypadek ten nie jest odosobniony, obecnie w przypadku terapii dedykowanych populacji chorych, w której występuje silna niezaspokojona potrzeba medyczna (ang. *unmet need*) badania jednoramienne, uzupełnione o dowody z badań dla historycznej grupy kontrolnej stanowią wiarygodną podstawę do wnioskowania o stosunku korzyści do ryzyka porównywanych interwencji.

Wiarygodność doniesień naukowych po stronie komparatora została również oceniona zgodnie z kryteriami AOTMiT. Włączone po stronie komparatora badanie – *Study 148* jest badaniem obserwacyjnym o charakterze retrospektywnym (IVB), co umiejscawia je na niższym poziomie wiarygodności. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę sam charakter choroby, brak dostępności terapii dedykowanych eradykacji choroby resztkowej oraz fakt, iż jest to największy liczebnie opublikowany zestaw danych prezentujących prognozy dla pacjentów z minimalną chorobą resztkową, zarówno agencje rejestrujące uznały, iż taki rodzaj badań stanowi wystarczający zestaw danych, służący określeniu rzeczywistej korzyści z leczenia blinatumomabu [EMA, FDA].

11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych odnoszących się do efektywności terapii blinatumomabem względem wybranego komparatora.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej Pubmed, Embase, The Cochrane Library

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania | | |
|-----|---|---------------------|--------|----------------------|
| | | Pubmed | Embase | The Cochrane Library |
| #1 | (lymphoblastic OR lymphatic OR lymphocytic OR lymphocyte OR lymphoid) | 912705 | 25148 | 445004 |
| #2 | (leukemia OR leukaemia) | 314324 | 14049 | 318512 |
| #3 | #1 AND #2 | 116023 | 5418 | 100003 |
| #4 | "leucaemia lymphoblastica acuta" OR "lymphadenosis leucaemica acuta" OR "ALL" | 1943 | 380520 | 6413673 |
| #5 | #3 OR #4 | 116023 | 382958 | 6464876 |
| #6 | "Residual Neoplasms" OR "Residual Neoplasm" OR "Minimal Residual Disease" OR "Minimal Disease, Residual" OR "Residual Minimal Disease" OR "Residual Minimal Diseases" OR "Residual Disease, Minimal" OR "Minimal Residual Diseases" OR "Residual Cancer" OR "Cancer, Residual" OR "Residual Cancers" OR "Residual Tumor" OR "Residual Tumors" OR "Residual Tumour" OR "Residual Tumours" OR "Tumour, Residual" OR "MRD" | 41388 | 2622 | 28610 |
| #7 | #5 AND #6 | 3456 | 1431 | 12334 |
| #8 | Philadelphia OR "Ph1" OR "ph 1" OR "p1 chromosome" OR "Philadelphia-chromosome" OR "Ph(-) ALL" OR "Ph negative" OR "Ph(-)negative" OR "Ph1-negative" OR "(Ph1)-negative" OR "Ph(-)neg" OR "Ph neg" | 207831 | 9625 | 30967 |
| #9 | #7 AND #8 | 428 | 86 | 865 |

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------------|---------------------|
| 1 | Blinatumomab OR blincyto | 43 |

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$

Data wyszukiwania: 08.04.2019r.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------------|---------------------|
| 1 | Blinatumomab OR Blincyto | 28 |

Data wyszukiwania: 08.04.2019r.

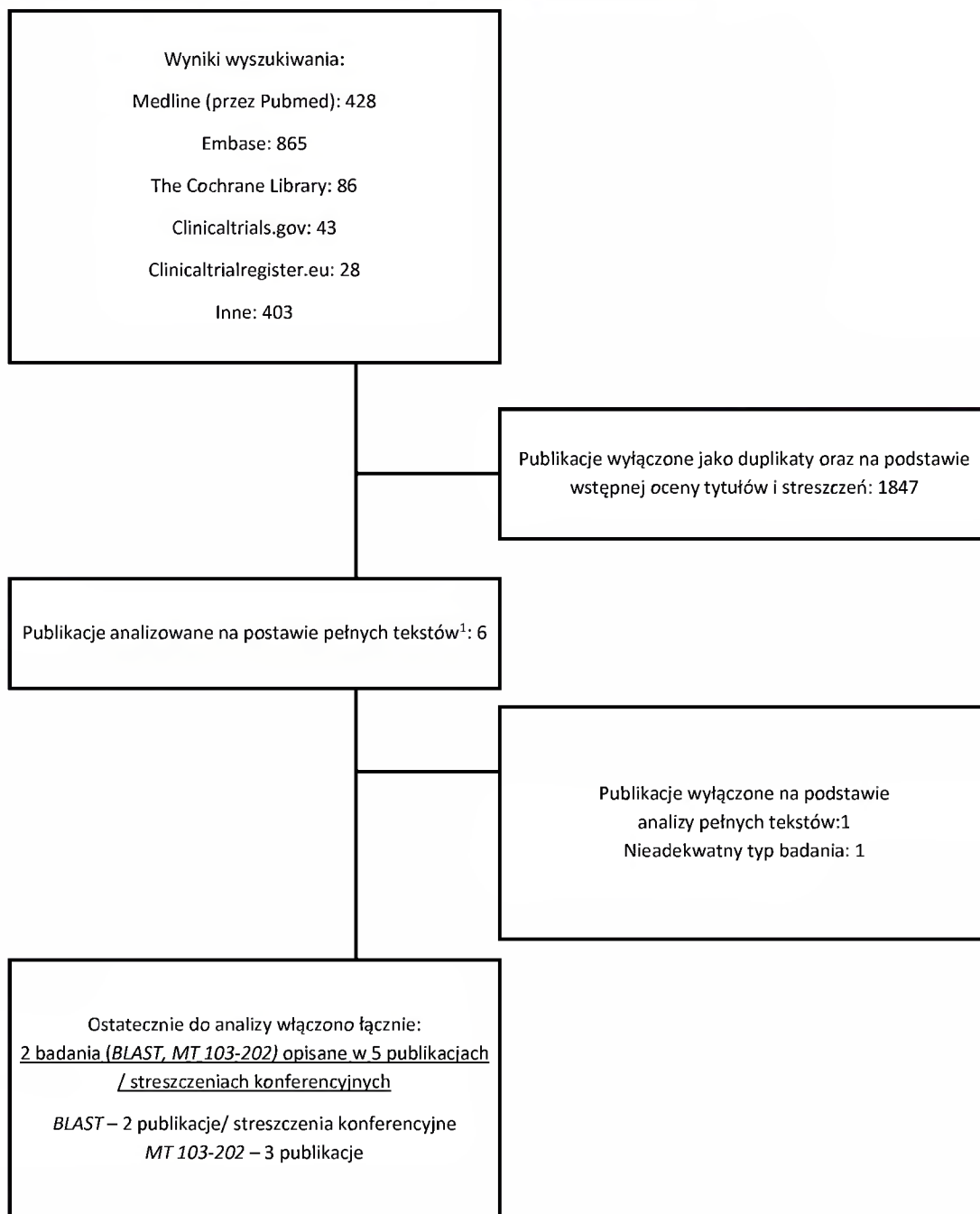
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w pozostałych bazach/ stronach towarzystw zajmujących się daną problematyką

| Lp. | Nazwa organizacji/strony internetowej | Hasła kwerendy | Wynik wyszukiwania |
|-----|---|--------------------------|--------------------|
| 1 | ESMO (<i>European Society For Medical Oncology</i>) | Blinatumomab OR blincyto | 10 |
| 2. | ASCO (<i>American Society of Clinical Oncology</i>) | Blinatumomab OR blincyto | 4 |
| 3 | ASH (<i>American Society of Haematology</i>) And Meetings (Blood) | Blinatumomab OR blincyto | 77 |
| 4 | FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) | Blinatumomab OR blincyto | 39 |
| 5. | URPLWMiPB (<i>Urząd rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych</i>) | Blinatumomab OR blincyto | 1 |
| 6 | EMA (<i>European Medicine Agency</i>) | Blinatumomab OR blincyto | 272 |

Data wyszukiwania: 08.04.2019r.

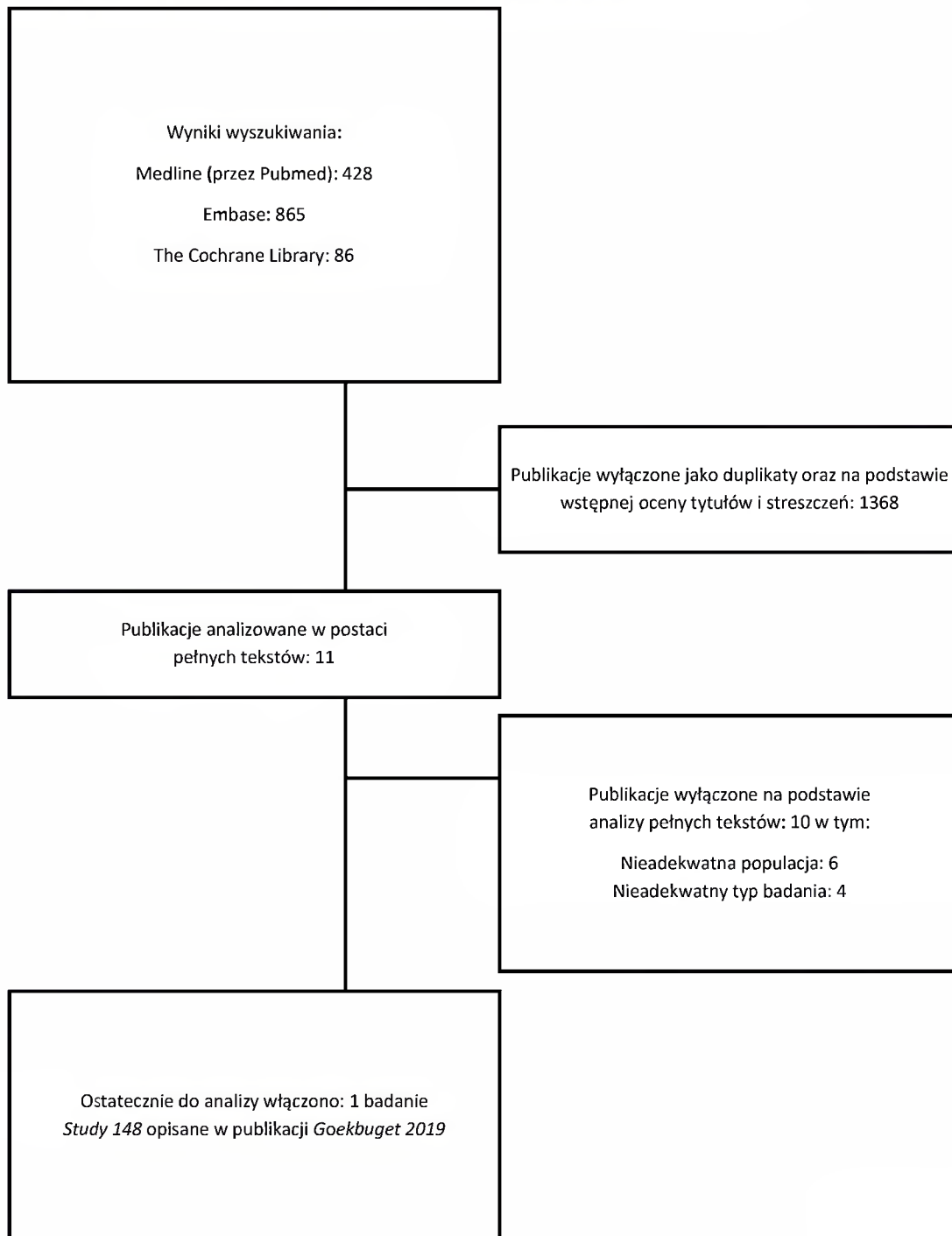
12.2. Diagram wyszukiwania publikacji

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



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

Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): komparator



12.3. Charakterystyka badań klinicznych– blinatumomab

Tabela 16. Charakterystyka badania BLAST

| Badanie | | BLAST |
|-----------------------------------|-------------------|--|
| Metodologia badania | | |
| Ocena wg AOTMiT | | II D |
| Ocena wg skali NICE | | 8/8 pkt |
| Liczba ośrodków | | Wieloośrodkowe: 46 ośrodków w Europie i Rosji |
| Metodyka | Typ badania | Badanie fazy II, bez zaślepienia (<i>open-label</i>), badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) |
| | Randomizacja | Brak |
| | Zaślepienie | Brak, badanie typu <i>open-label</i> |
| | Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | | Skuteczność oraz bezpieczeństwo: <i>I-rzędowe</i> : całkowita odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia blinatumomabem; <i>II-rzędowe</i> : zdarzenia niepożądane; przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS, <i>relapse-free survival</i>); całkowite przeżycie (OS, <i>overall survival</i>); czas trwania remisji (ang. <i>duration of remission</i>), przeszczepienie HSCT. |
| Analiza ITT | | Odpowiedź MRD została oceniona w populacji (N=103), która dodatkowo wykluczała pacjentów nie będących w stanie remisji (CR) lub którzy mieli MRD $\leq 10^{-3}$ w momencie włączenia do badania. Przeżycie wolne od wznowy oceniano w populacji <i>key secondary end point full analysis set</i> (N=110), która wykluczała pacjentów z chromosomem Philadelphia (Ph+) lub $\geq 5\%$ blastów w szpiku kostnym w momencie włączenia do badania. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji <i>intent-to-treat full analysis set</i> (N=116), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali min. 1 dawkę binatumomabu. Odpowiedź MRD oszacowano w oparciu o dane dla populacji <i>primary end point full analysis set, EP-FAS</i> , (N=113), która wykluczała pacjentów bez centralnej oceny MRD lub których ocena MRD została przeprowadzona metodą o czułości $\geq 10^{-4}$. |
| Utrata pacjentów z badania | | Łącznie: 8/116 (6,9%)* |
| Źródła finansowania | | Amgen Research (Munich) GmbH |
| Inne akronimy badania | | NCT01207388, 2010-018314-75 |

| | |
|---------------------------|---|
| Publikacje do badania | Goekbuget 2018 [16], Goekbuget 2018 c[17] |
| Kryteria włączenia | |

- Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat;
- Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL), będący w stanie całkowitej hematologicznej remisji choroby (tj. liczbą blastów w szpiku kostnym $<5\%$);
- Obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie $\geq 10^{-3}$ (MF lub MR), potwierdzona w teście o minimalnej czułości 10^{-4} przeprowadzonym co najmniej 2 tygodnie od podania ostatniej chemioterapii;
- Pacjenci po co najmniej 3 intensywnych schematach chemioterapii, dostosowanej do wieku chorego, których celem było uzyskanie najbardziej optymalnych wyników leczenia, w tym całkowitej remisji choroby;
- Prawidłowa czynność wątroby i nerek;
- Ujemny wynik testu na obecność wirusa HIV (HIV), antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HbsAg) i wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV);
- Negatywny wynik testu ciążyowego (w przypadku kobiet w wieku rozrodczym);
- Stan sprawności wg ECOG 0 lub 1;
- Pisemna, świadoma zgoda pacjentów na udział w badaniu.

| | |
|-----------------------------|--|
| Kryteria wykluczenia | |
|-----------------------------|--|

- Obecność krążących blastów lub choroba pozaszpikowa;
- Potwierdzone w wywiadzie lub aktywne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego;
- Potwierdzona w wywiadzie lub aktywna choroba autoimmunologiczna;
- Wcześniejszy allo-HSCT (w przypadku auto-HSCT pacjenci mogli zostać włączeni do badania, w przypadku, gdy okres pomiędzy przeszczepieniem a włączeniem do badania wynosił co najmniej 6 tygodni);
- Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej;
- Chemioterapia w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania (z wyjątkiem profilaktyki dokonałowej);
- Radioterapia w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania;
- Terapia przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania;
- Leczenie innym produktem w ramach badania klinicznego w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania;
- Wcześniejsze leczenie blinatumomabem;
- Znana nadwrażliwość na Ig lub na dowolny inny składnik badanego leku;
- Aktywna choroba nowotworowa inna niż ALL z wyjątkiem raka z komórek podstawnych lub płaskonabłonkowych skóry lub raka szyjki macicy *in situ*;

| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | |
|--|---------------|---------|
| Liczebność | 116 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 45 (18-76) | |
| Grupy wiekowe, n (%) | 18 - < 35 lat | 36 (31) |
| | 35 - < 55 lat | 41 (35) |
| | 55 - < 65 lta | 24 (21) |
| | ≤ 65 lat | 15 (13) |

| | | |
|--|--|----------|
| Płeć, n (%) | Męska | 68 (59) |
| | Żeńska | 48 (41) |
| Nieprawidłowości genetyczne, n (%) | t(9;22)/BCR-ABL1 | 5 (4) |
| | t(4;11)/MLL-AF41 | 5 (4) |
| Wcześniejsze nawroty choroby,* n (%) | Pacjenci w 1 CR | 75 (65) |
| | Pacjenci w 2 CR | 39 (34) |
| | Pacjenci w 3 CR | 2 (2) |
| Mediana (zakres) od ostatniego leczenia, miesiące | | 2 (0-55) |
| Poziom MRD w momencie włączenia do badania, n (%) † | $\geq 10^{-1}$ do < 1 ($\geq 10\%$ do < 1) | 9 (8) |
| | $\geq 10^{-2}$ do $< 10^{-1}$ ($\geq 1\%$ do $< 10\%$) | 45 (39) |
| | $\geq 10^{-3}$ do $< 10^{-2}$ ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) | 52 (45) |
| | $< 10^{-3}$ ($< 0,1\%$) | 3 (3) |
| | Poniżej poziomu detekcji | 5 (4) |
| | Nieznany‡ | 2 (2) |
| Charakterystyka interwencji | | |
| Dawkowanie | Blinatumomab w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dzień}$, podawany był przez 4 tygodnie, po których następowała przerwa w leczeniu trwająca 2 tygodnie. Pacjenci mogli otrzymać do 4 cykli leczenia. Pacjenci mogli zostać poddani procedurze przeszczepienia H5CT w dowolnym momencie badania, nie wcześniej jednak niż po otrzymaniu pierwszego cyklu leczenia BLINA. Kwalifikacja pacjenta do H5CT odbywała się przez lekarza prowadzącego badanie. | |
| Sposób podawania leku | Ciągły wlew dożylny | |
| Leczenie dodatkowe | Profilaktyka dokanałowa przeciwko białaczce ośrodkowego układu nerwowego była zalecana przed cyklem 1 i po cyklach 2 i 4. Leczenie kortykosteroidami w profilaktyce zdarzeń neurologicznych i zespołu uwalniania cytokin. | |
| Okres leczenia | Do 4 cykli | |
| Okres obserwacji | 30 miesięcy (najdłuższy okres obserwacji klinicznej 53,1 miesiąca) | |

| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
|---|---|--|
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Całkowita odpowiedź MRD (complete MRD response) | <p>Całkowita odpowiedź MRD oceniana była w populacji pacjentów z potwierdzoną chorobą resztkową metodą o czułości 10^{-4}. Całkowita odpowiedź MRD definiowana była jako brak komórek białaczkowych potwierdzony metodą o czułości min. 10^{-4}.</p> <p>Ocenę hematologiczną przeprowadzano z próbki pobranej poprzez biopsję szpiku kostnego. Odpowiedź oceniano lokalnie a następnie potwierdzano przez referencyjne centralne laboratorium.</p> <p>Aspirację szpiku kostnego do oceny odpowiedzi wykonywano podczas skriningu i w 43 dniu cyklu 1.</p> | n (%); 95% CI |
| Odpowiedź MRD (MRD response) | <p>Odpowiedź MRD oceniana była w populacji pacjentów będących w całkowitej remisji z chorobą resztkową $>10^{-3}$.</p> <p>Odpowiedź MRD została zdefiniowana jako kompletna odpowiedź MRD lub odpowiedź MRD, która obejmowała pacjentów z kompletną MRD i z wykrywalnym MRD $< 10^{-4}$.</p> | n (%); 95% CI |
| Czas przeżycia wolnego od wznowy choroby (ang. relapse-free survival), RFS | <p>RFS został oceniony dla pacjentów bez chromosomu Philadelphia znajdujących się w całkowitej remisji. RFS zdefiniowano jako czas od podania pierwszej dawki blinatumomabu do wystąpienia jednego z poniższych zdarzeń: nawrotu lub choroby pozaszpikowej lub wtórnej białaczki lub zgonu z dowolnej przyczyny lub czasu do ostatniej dostępnej obserwacji w której pacjent pozostawał w stanie CR.</p> | Mediana (95% CI) |
| Przeżycie całkowite, (ang. overall survival), OS | <p>OS mierzone było dla pacjentów którzy otrzymali min. 1 dawke blinatumomabu, bez chromosomu Philadelphia i wykazywali MRD na poziomie $>10^{-3}$. Definiowane było jako czas od rozpoczęcia leczenia blinatumomabem do zgonu niezależnie od przyczyny lub do daty ostatniej obserwacji.</p> | Mediana (95% CI) |
| Przeszczepienie HSCT | Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono HSCT. | n (%) |
| Zdarzenia niepożądane, AEs | Zbierano wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły od momentu rozpoczęcia leczenia do 30 dni | n (%) |

| | |
|--|--|
| | po podaniu ostatniej infuzji. Zdarzenia niepożądane oceniane były wg <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0</i> . |
|--|--|

* jeden pacjent nie został oceniony (nawrót choroby); † dziewięciu pacjentów miało poziom MRD $\geq 10^{-1}$ z cytologią szpiku kostnego oznaczoną w centralnym laboratorium wskazującą $<5\%$ blastów; ‡ brak oznaczenia MRD w centralnym laboratorium (n=1), MRD oznaczony na początku badania ale z kolejnymi oznaczeniami (n=1); ** 6 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu, jeden pacjent został utracony z okresu obserwacji, kolejny chory zaprzestał dalszego udziału w badaniu w wyniku decyzji badacza

Tabela 17. Charakterystyka badania MT 103-202

| Badanie | | MT 103-202 |
|-----------------------------------|-------------------|--|
| Charakterystyka badania | | |
| Ocena wg AOTMIT | | II D |
| Ocena wg skali NICE | | 8/8 pkt |
| Liczba ośrodków | | Wieloośrodkowe: 46 ośrodków w Europie i Rosji |
| Metodyka | Typ badania | Badanie fazy II, bez zaślepienia (<i>open-label</i>), badanie jednoramienne (<i>single-arm</i>) |
| | Randomizacja | Brak |
| | Zaślepienie | Brak, badanie typu <i>open-label</i> |
| | Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | | <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność oraz bezpieczeństwo:</u></p> <p><i>I-rzędowe:</i> Odpowiedź MRD w pierwszych 4 cyklach</p> <p><i>II-rzędowe:</i> zdarzenia niepożądane; przeżycie wolne od wznowy (RFS, <i>relapse-free survival</i>); czas trwania całkowitej remisji (ang. <i>duration of remission</i>), przeszczepienie HSCT.</p> |
| Analiza ITT | | <p>Ocen skuteczności (odpowiedź MRD oraz RFS) przeprowadzona została w populacji <i>evaluable analysis set</i> (n=20), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy przyjęli co najmniej 1 cykl leczenia BLINA.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji <i>full analysis set</i> (N=21), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali min. 1 dawkę blinatumomabu.</p> |
| Utrata pacjentów z badania | | łącznie: 1/20 (5%) |
| Źródła finansowania | | Amgen Inc. |
| Inne akronimy badania | | NST0098991, NST0098978 |
| Publikacje do badania | | <i>Topp 2011 [22], Topp 2012 [23], Goekbuget 2017 [24]</i> |

Kryteria włączenia

- Pacjenci w wieku >18 lat;
- Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL), z liczbą blastów w szpiku kostnym $<5\%$ (całkowita remisja choroby);
- Obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie $\geq 10^{-4}$, potwierdzona w teście o minimalnej czułości 10^{-4} przeprowadzonym co najmniej 2 tygodnie od ostatniej chemioterapii ogólnoustrojowej;

Kryteria wykluczenia

- Obecność krążących blastów lub choroba pozaszpikowa;
- Wcześniejszy allogeniczny HSCT;
- Choroby autoimmunologiczne;
- Autologiczna terapia HSCT lub terapia przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- Radioterapia; chemioterapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem profilaktyki dokanałowej i / lub leczenia podtrzymującego niskimi dawkami, takiego jak alkaloidy barwinka, merkaptopuryny, metotreksaty, steroidy) lub jakiegokolwiek badanego leku w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

| | | |
|--|-----------------------|------------|
| Liczebność | | 21 |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | | 47 (20-77) |
| Płeć, n (%) | Męska | 9 (43) |
| | Żeńska | 12 (57) |
| Nieprawidłowości genetyczne, n (%) | TCR/Ig rearanżacje | 14 (67) |
| | BCR-ABL1 | 5 (24) |
| | MLL-AF41 | 2 (9) |
| Wcześniejsza chemioterapia, n (%) † | Faza wstępna leczenia | 13 (62) |
| | Indukcja | 21 (100) |
| | Konsolidacja I | 21 (100) |
| | Konsolidacja II | 11 (52) |
| | Konsolidacja III | 5 (24) |
| | Konsolidacja IV | 4 (19) |
| | Konsolidacja V | 3 (14) |

| | | | |
|--|---|---|------------------|
| | Konsolidacja VI | 1 (5) | |
| | Leczenie ratunkowe (po wznowie choroby) | 2 (10) | |
| Charakterystyka interwencji | | | |
| Dawkowanie | <p>Blinatumomab w postaci ciągłego wlewu dożylnego w dawce 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dzień}$, podawany był przez 4 tygodnie, po których następowała przerwa w leczeniu trwająca 2 tygodnie. Pacjenci mogli otrzymać do 4 cykli leczenia.</p> <p>Pacjenci mogli zostać poddani procedurze przeszczepienia HSCT w dowolnym momencie badania, nie wcześniej jednak niż po otrzymaniu pierwszego cyklu leczenia BLINA. Kwalifikacja pacjenta do HSCT odbywała się przez lekarza prowadzącego badanie.</p> | | |
| Sposób podawania leku | Ciągły wlew dożylny | | |
| Okres leczenia | Max. do 4 cykli terapii | | |
| Okres obserwacji | 50,8 m-cy (mediana) | | |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | | |
| | Punkt końcowy | Definicja | |
| | | Sposób przedstawienia wyników w analizie | |
| | Odpowiedź MRD w pierwszych czterech cyklach | Całkowita odpowiedź MRD definiowana była jako brak komórek białaczkowych potwierdzony metodą o czułości min. 10^{-4} . | n (%); 95% CI |
| | Czas przeżycia wolnego od wznowy choroby, RFS (ang. <i>relapse-free survival</i>) | RFS zdefiniowano jako czas od podania pierwszej dawki blinatumomabu do wystąpienia jednego z poniższych zdarzeń: nawrotu lub choroby pozaszpikowej lub wtórnej białaczki lub zgonu z dowolnej przyczyny lub czasu do ostatniej dostępnej obserwacji w której pacjent pozostawał w stanie CR | Mediana (95% CI) |
| | Przeszczepienie HSCT | Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT. | n (%) |
| | Zdarzenia niepożądane, AEs | Zbierano wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły od momentu rozpoczęcia leczenia dla wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę blinatumomabu | n (%) |

12.4. Charakterystyka badania klinicznego– SoC (opieka standardowa)

Tabela 18. Charakterystyka badania - Study 148

| Badanie | Study 148 | |
|-----------------------------------|--|--|
| Charakterystyka badania | | |
| Ocena wg AOTMIT | IVC | |
| Ocena wg skali NICE | 6/8 pkt | |
| Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe: Europa (Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Polska Rosja, Hiszpania oraz Wielka Brytania) | |
| Metodyka | Typ badania | Retrospektywne badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) |
| | Randomizacja | Brak, nie dotyczy |
| | Zaślepienie | Brak, nie dotyczy |
| | Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność oraz bezpieczeństwo:</u></p> <p><i>I-rzędowe:</i> przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS, <i>relapse-free survival</i>)</p> <p><i>II-rzędowe:</i> przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>), czas trwania całkowitej remisji (ang. <i>duration of remission</i>), 100 dniowa śmiertelność po przeszczepieniu HSCT.</p> | |
| Analiza ITT | <p style="text-align: center;">Nie dotyczy</p> <p>Główna ocena skuteczności przeprowadzona została w populacji <i>full set analysis</i> (n=272), zdefiniowanej jako chorzy, u których chorobę resztkową określono na poziomie wynoszącym co najmniej 10^{-3}.</p> <p style="text-align: center;">Nie oceniano bezpieczeństwa leczenia.</p> | |
| Utrata pacjentów z badania | Nie dotyczy | |
| Źródła finansowania | Amgen Inc. | |
| Inne akronimy badania | NST0098991, NST0098978 | |
| Publikacje do badania | Goekbuget 2019 [20] | |
| Kryteria włączenia | | |

- Pacjenci w wieku ≥ 15 lat;

- Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL), z brakiem chromosomu Philadelphia, będący w stanie całkowitej remisji choroby (zdefiniowanej jako liczba blastów w szpiku kostnym $<5\%$);
- Obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD) potwierdzona dostępnymi metodami (PCR lub cytometria przepływowa), potwierdzona w teście o minimalnej czułości 10-4 przeprowadzonym co najmniej 2 tygodnie od ostatniej chemioterapii ogólnoustrojowej;

Kryteria wykluczenia

- Obecność choroby pozaszpikowej;
- Wcześniejszy allogeniczny HSCT;
- Stosowanie blinatumomabu w okresie ostatnich 18 miesięcy przed oznaczeniem MRD.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

| | | |
|---|---------------------------|---------------|
| Liczebność | | 272 |
| Wiek w latach w momencie diagnozy ALL, mediana (zakres) | | 33 (15–65) |
| Wiek, lata | 15 - 34, n (%) | 151 (56) |
| | 35-54, n (%) | 86 (32) |
| | 55-64, n (%) | 34 (13) |
| | ≥ 65 , n (%) | 1 (<1) |
| Płeć, n (%) | Męska | 159 (58) |
| | Żeńska | 113 (42) |
| Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia, miesiące | Mediana (zakres) | 4,2 (3,4–5,3) |
| | < 6 miesięcy, n (%) | 217 (80) |
| | 6 miesięcy, n (%) | 53 (19) |
| Rok diagnozy | 2000–2004, n (%) | 99 (36) |
| | 2005–2010, n (%) | 149 (55) |
| | 2011 lub później, n (%) | 24 (9) |
| Ilość białych krwinek na początku diagnozy, n (%) | $<30,000/\mu\text{L}$ | 198 (73) |
| | $\geq 30,000/\mu\text{L}$ | 72 (26) |
| | t(4;11) KMT2A/AFF1 | 19 (7) |

| | | |
|---|---|--|
| Nieprawidłowości molekularne, n (%) | Inne | 36 (13) |
| | brak | 216 (79) |
| Początkowy status MRD | MF | 217 (80) |
| | MR | 51 (19) |
| Metodologia, n (%) | RQ-PCR | 215 (79) |
| | Cytometria przepływowa | 57 (21) |
| Początkowy status MRD | Mediana (zakres) | 0,0027 (0,000–2,400) |
| | $\geq 10^{-1}$, n (%) | 15 (6) |
| | $\geq 10^{-2}$ do $< 10^{-1}$, n (%) | 71 (26) |
| | $\geq 10^{-3}$ do $< 10^{-2}$, n (%) | 109 (40) |
| | $\geq 10^{-4}$ do $< 10^{-3}$, n (%) | 77 (28) |
| Charakterystyka interwencji | | |
| Dawkowanie | <p>Badanie nieinterwencyjne.</p> <p>Stosowano standardową opiekę medyczną dedykowaną tej populacji chorych, zgodnie z obowiązującymi w danym kraju protokołami leczenia (mn.in. GMALL, GIMEMA, GRAALL, PETHEMA, UKALL, NILG, inne)</p> <p>W przypadku diagnozy MRD następowala:</p> <ul style="list-style-type: none"> dalsza kontynuacja leczenia z zastosowaniem chemioterapii zgodnie z danym protokołem leczenia; podanie leczenia będącego w fazie badań klinicznych; obserwacja (brak kontynuowacjio dalszej chemioterapii). | |
| Okres leczenia | Nie podano | |
| Okres obserwacji | Mediana 22,5 miesiąca [Q1; Q3: 9,6-40,6] | |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Przeżycie wolne od wznowy choroby, RF5 (ang. <i>relapse-free survival</i>) | RF5 zdefiniowano jako czas diagnozy MRD do czasu wystąpienia wznowy choroby lub zgonu | Mediana (95% CI) |

| | | |
|---|---|------------------|
| Przeżycie całkowite, OS (ang. overall survival) | OS zdefiniowano jak czas od momentu rozpoznania MRD do zgonu (bez wglądu na przyczynę) | Mediana (95% CI) |
| Czas trwania całkowitej remisji choroby, DoR (ang. duration of response) | DoR zdefiniowano jako czas diagnozy MRD do czasu wystąpienia wznowy choroby | Mediana (95% CI) |
| 100 dniowa śmiertelność po HSCT | Odsetek chorych, u których zareportowano zgon w okresie pierwszych 100 dni po przeszczepieniu HSCT (wartość oszacowano na podstawie krzywej przeżycia pacjentów poddanych HSCT) | % (95% CI) |

12.5. Ocena wiarygodności badań włączonych

Tabela 19. Ocena jakości badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *BLAST*

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

Tabela 20. Ocena jakości badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie *MT 103-202*

| Pytania | Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów) |
|---|---|
| 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? | 1 pkt |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 pkt |

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

Tabela 21. Ocena jakości badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie Study 148

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

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

Tabela 22. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE [13]

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

12.7. Formularze ekstrakcji danych

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

Analityk (inicjały):..... Data:.....

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

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

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

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

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

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

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|---------|---|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

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

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

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

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

| Badanie | Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru) |
|---------|---|
| | |
| | |
| | |

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

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

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

13. PIŚMIENNICTWO

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. Skowronek G., Gomułka Piłat A., Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) $\geq 0,1\%$. Praca nieopublikowana, Kraków 2019
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15; 7:10
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009 Oct; 62(10):1013-20.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375.
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873-890.
12. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, The American Statistician, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
13. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
14. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med.

Przegląd systematyczny

15. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019 Mar 19. pii: haematol.2018.201053. doi: 10.3324/haematol.2018.201053. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30890593.

Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla blinatumomabu

16. Goekbuget N, Dombret H, et al., Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, Blood, 5 April 2018, Volume 131, Number 14

17. Gökbuget N, Dombret H, Zugmaier G, et al., 554
18. Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Adults with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Median Overall Survival (OS) Is Not Reached in Complete MRD Responders at a Median Follow-up of 53,1 Months, ASH Annual Meeting, 3 December 2018
19. EMA Assessment Report for Blincyto® (blinatumomab) 18 January 2019 EMA/847661/2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Analiza główna - badania włączone do przeglądu systematycznego dla SoC

20. Goekbuget N, Dombret H, et al., Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia, Hematology, 2019, VOL. 24, NO. 1, 337–348

Wyniki analizy porównawczej PSA

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa dla blinatumomabu


22. Topp M, Kufer P, Gokbuget N, et al., Targeted Therapy With the T-Cell-Engaging Antibody Blinatumomab of Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Results in High Response Rate and Prolonged Leukemia-Free Survival, Journal of clinical oncology, volume 29, number 18, June 20 2011
23. Topp M, Gokbuget N, et al., 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, 20 December 2012 Volume 120, Number 26
24. Gökbuget N, Zugmaier G, Klinger M, 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:e134

Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

25. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
26. 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.
27. <http://www.ema.europa.eu> [stan na kwiecień 2019 r.].
28. <http://www.fda.gov> [stan na kwiecień 2019 r.].
29. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na kwiecień 2019 r.].
30. <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency> [stan na kwiecień 2019 r.].
31. <https://www.who-umc.org/>[stan na kwiecień 2019 r.].
32. [REDACTED]
33. EMA, List of medicinal products under additional monitoring; EMA/245297/2013 Rev.61; 26 November 2018; https://www.ema.europa.eu/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf
34. Amgen; Direct Healthcare Professional Communication BLINCYTO® (blinatumomab) – Risk of Pancreatitis; https://assets.publishing.service.gov.uk/media/582098a4ed915d7ad5000010/DHPC_Blinicyto_pancreatitis.pdf
35. Amgen: komunikat skierowany bezpośrednio do lekarzy BLINCYTO® (blinatumomab) – Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki; <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/image2016-11-02-160724.pdf>
36. Charakterystyka produktu leczniczego Blincyto®

Dyskusja i ograniczenia

37. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
38. 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.
39. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
40. Projekt programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”. Dokument nieopublikowany, udostępniony przez Wnioskodawcę.

- 
42. Skowronek G., Gomułka Piłat A., Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) $\geq 0,1\%$. Praca nieopublikowana, Kraków 2019

Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego dla blinatumomabu

43. Stein A, Franklin J L, Chia V M, et al., Benefit–Risk Assessment of Blinatumomab in the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia, Drug Safety, May 2019, Volume 42, Issue 5, pp 587–601 (n. typ badania).

Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego dla komparatora

44. Bassan R, Hoelzer D, et al., Clinician Concepts of Cure in Adult Relapsed and Refractory Philadelphia-Negative B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Delphi Study Adv Ther (2019) 36:870–879 (n. typ badania);
45. Bergfelt E, Kozłowski P, et al., Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study, Med Oncol (2015) 32:135 (n. typ badania);
46. Berry D A, et al., Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia a meta-analysis, JAMA Oncology, Published online May 11, 2017 (n. populacja);
47. Bourlon C , Lacayo-Leñero D, et al., Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in the First Complete Remission in the Era of Minimal Residual Disease, Current Oncology Reports (2018) 20:36 (n. populacja);
48. Dhedin N, et al., Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia, BLOOD, 16 April 2015 X Volume 125, Number 16 (n. typ badania);
49. Fielding A, The Treatment of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia, Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: 381-389 (n. typ badania);
50. Hołowiecki J, et al., Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study, British Journal of Haematology, 2008, 142, 227–237 (n. populacja);
51. Nagafuji K, et al., Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study), Nagafuji et al. Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:14 (n. populacja);
52. Short N J, et al., Prognostic Significance of Day 14 Bone Marrow Evaluation in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia, Cancer December 15, 2016, p. 3812-3820, (n. populacja);

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białoczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$

INAR

A CERTARA COMPANY

53. Zhang M, Fu H, Lai X, Tan Y, Zheng W, Shi J, et al. (2016) Minimal Residual Disease at First Achievement of Complete Remission Predicts Outcome in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. PLoS ONE 11(10): e0163599 (n. populacja)

SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla blinatumomabu (zgodnie z PICOS) | 15 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS) | 16 |
| Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego – <i>Bosson 2019</i> [15] | 24 |
| Tabela 4. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wg kwestionariusza EQ-5D – <i>BLAST</i> [19] | 34 |
| Tabela 5. Czas trwania całkowitej remisji choroby – <i>Study 148 (Goekbuget 2019)</i> | 42 |
| | 44 |
| | 46 |
| Tabela 8. Odpowiedź MRD – <i>MT 103-202 (Topp 2011)</i> | 49 |
| Tabela 9. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) – <i>MT 103-202 (Topp 2011, Topp 2012, Goekbuget 2017)</i> | 50 |
| Tabela 10. Indywidualne charakterystyki chorych wraz z wynikami dla RFS dla populacji pacjentów uczestniczących w badaniu (<i>MT 103-202</i>) | 52 |
| Tabela 11. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Blincyto® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [36] | 59 |
| Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej Pubmed, Embase, The Cochrane Library | 73 |
| Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla ocenianej interwencji | 73 |
| Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialregister.eu</i> dla ocenianej interwencji | 74 |
| Tabela 15. Strategia wyszukiwania w pozostałych bazach/ stronach towarzystw zajmujących się daną problematyką | 74 |
| Tabela 16. Charakterystyka badania <i>BLAST</i> | 77 |
| Tabela 17. Charakterystyka badania <i>MT 103-202</i> | 81 |
| Tabela 18. Charakterystyka badania - <i>Study 148</i> | 84 |
| Tabela 19. Ocena jakości badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>BLAST</i> | 87 |
| Tabela 20. Ocena jakości badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>MT 103-202</i> | 87 |
| Tabela 21. Ocena jakości badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – badanie <i>Study 148</i> | 88 |
| Tabela 22. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE [13] | 89 |

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białoczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową $\geq 0,1\%$



14. SPIS WYKRESÓW

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): blinatumomab | 75 |
| Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): komparator | 76 |

15. SPIS RYSUNKÓW

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Przeżycie całkowite ogółem, dane dla najdłuższej obserwacji kliniczne j- BLAST (Goekbuget 2018a, [17]) | 29 |
| Rysunek 2. Przeżycie całkowite w grupie MRD responders vs non MRD –responders, dane dla najdłuższej obserwacji klinicznej – BLAST (Goekbuget 2018a, [17]) | 29 |
| Rysunek 3. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) ogółem, primary analysis – BLAST (Goekbuget 2018) | 31 |
| Rysunek 4. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) w grupie MRD responders vs non MRD –responders i w zależności od statusu wznowy, primary analysis – BLAST (Goekbuget 2018) | 31 |
| Rysunek 5. Czas trwania całkowitej remisji choroby, primary analysis – BLAST (Goekbuget 2018)..... | 32 |
| Rysunek 6. Kompletna odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia blinatumomabem w zależności od cech wyjściowych pacjentów, badanie BLAST (Goekbuget 2018) | 33 |
| Rysunek 7. Przeżycie całkowite pacjentów poddanych przeszczepieniu vs niepoddanych przeszczepieniu HSCT – BLAST (Goekbuget 2018)..... | 34 |
| Rysunek 8. Przeżycie całkowite (OS) - Study 148 (Goekbuget 2019) | 41 |
| Rysunek 9. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS) – Study 148 (Goekbuget 2019) | 42 |
| Rysunek 10. Czas trwania remisji choroby (DoR) – Study 148 (Goekbuget 2019) | 43 |
| | 47 |
| | 48 |
| Rysunek 13. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), analiza główna – MT 103-202 (Topp 2011)..... | S4 |
| Rysunek 14. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), okres obserwacji mediana 50,8 miesiąca– MT 103-202 (Goekbuget 2017) | S4 |
| Rysunek 15. Przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS), w zależności od statusu HSCT (HSCT+ vs. HSCT-) – okres obserwacji mediana 32,9 miesiące – MT 103-202 (Topp 2012) | SS |