

ANALIZA KLINICZNA



BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEJ LUB OPORNEJ OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 października 2023 roku

W dniu 18 kwietnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.13.2024.8.PZ dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP	12
1.1. Cel analizy klinicznej	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	12
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	14
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	14
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	17
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	17
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	18
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	19
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	20
2.5. Analiza statystyczna	20
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	22
3.1. Przeszukanie dla interwencji	22
3.2. Przeszukania dla komparatorów.....	25
3.3. Podsumowanie wyników wyszukiwania.....	30
4. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	31
4.1. Breksukabtagen autoleucel (ZUMA-3).....	31
4.2. Blinatumomab (TOWER).....	34
4.3. Inotuzumab (INO-VATE)	36
4.4. Chemioterapia standardowa (TOWER, INO-VATE)	37
4.5. Ponatynib (PACE)	37
4.6. Analiza homogeniczności	38
4.6.1. ZUMA-3 vs INO-VATE oraz TOWER.....	38
4.6.2. ZUMA-3 vs PACE	44
4.6.3. ZUMA-3 vs SCHOLAR-3.....	46
4.7. Podsumowanie i zakres analizy klinicznej	51
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	53
5.1. Przeżycie całkowite	53
5.1.1. Wpływ terapii BREX na OS.....	53

5.1.3. Porównanie jakościowe z PONA.....		57
5.1.4. Porównanie pośrednie z przekrojem terapii (SCHOLAR-3)		58
5.2. Nawrót choroby		59
5.2.1. Wpływ terapii BREX na RFS.....		59
5.2.3. Porównanie jakościowe z PONA.....		63
5.2.4. Porównanie pośrednie z przekrojem terapii (SCHOLAR-3)		64
5.3. Remisja choroby.....		64
5.3.1. Wpływ terapii BREX na remisję choroby.....		64
5.3.2. Porównanie jakościowe z BLINA i ST		67
5.3.3. Porównanie pośrednie z przekrojem terapii (SCHOLAR-3)		69
5.4. Minimalna choroba resztkowa		70
5.4.1. Wpływ terapii BREX na MRD.....		70
5.4.2. Porównanie jakościowe z INO, BLINA i ST.....		71
5.5. Bezpieczeństwo terapii.....		72
5.5.1. Profil bezpieczeństwa BREX.....		72
5.5.2. Porównanie jakościowe z INO		78
5.5.3. Porównanie jakościowe z BLINA		83
5.5.4. Porównanie jakościowe z ST		86
5.5.5. Porównanie jakościowe z PONA.....		92
5.6. Jakość życia pacjentów		95
5.6.1. Wpływ BREX na jakość życia pacjentów		95
5.6.2. Porównanie jakościowe z INO		97
5.6.3. Porównanie jakościowe z ST		98
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA		100
7. WNIOSKI		120
8. OGRANICZENIA.....		121
9. DYSKUSJA		123
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA.....		127
11. BIBLIOGRAFIA		128
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....		139
ANEKS A. WYNIKI PRZESZUKAŃ		145
A.1. Przeszukanie dla interwencji		145
A.1.1. Strategia wyszukiwania.....		145
A.1.2. Dodatkowe źródła		147

A.1.3.	Badania wykluczone	149
A.2.	Przeszukanie dla komparatorów BLINA i INO	154
A.2.1.	Wyniki przeszukań podstawowych	154
A.2.2.	Strategie wyszukiwania	155
A.2.3.	Dodatkowe źródła	159
A.2.4.	Badania wykluczone	161
A.3.	Przeszukanie dla komparatora PONA	172
A.3.1.	Wyniki przeszukań podstawowych	172
A.3.2.	Strategie wyszukiwania	173
A.3.3.	Dodatkowe źródła	178
A.3.4.	Badania wykluczone	180
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	185
B.1.	ZUMA-3	185
B.2.	INO-VATE	192
B.3.	TOWER	199
B.4.	PACE	205
B.5.	SCHOLAR-3	209
ANEKS C.	POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA ZUMA-3	210
C.1.	Ekspozycja na leczenie w ZUMA-3	210
C.2.	Estymowane odsetki OS i RFS w populacji ITT	211
C.3.	Remisja choroby w populacji ITT	211
C.4.	Analiza w podgrupach	212
ANEKS D.	DONIESIENIA DOT. EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ TERAPII	214
D.1.	Charakterystyka badania	214
D.2.	Wyniki	215
ANEKS E.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	217
ANEKS F.	FORMULARZE STOSOWANE W ANALIZIE	220
F.1.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych	220
F.2.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją	221

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute lymphoblastic leukaemia</i>)
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic Stem Cell Transplantation</i>)
Auto-SCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
B-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z prekursorów limfocytów B (<i>Precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia</i>)
bd	Brak danych
BFBM	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (<i>Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow</i>)
BLINA	Blinatumomab
BREX	Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®) (<i>Brexucabtagene autoleucel</i>)
CCyR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>Complete cytogenetic response</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita remisja (<i>Complete remission</i>)
CRh	Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (<i>Complete remission with partial hematologic recovery</i>)
CRi	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (<i>Complete remission with incomplete hematological recovery</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine release syndrome</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESS	Efektywna wielkość próby (<i>Effective sample size</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLAG	Fludarabina, cytarabina i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
HIDAC	Chemioterapia z wysokimi dawkami cytarabiny (<i>High dose cytosine arabinoside</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
GGN	Górna granica normy
IA	Analizy pośrednie (<i>Interim analysis</i>)

INO	Inotuzumab ozogamycyny (<i>Inotuzumab ozogamicin</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
MaHR	Większa odpowiedź hematologiczna (<i>Major haematological response</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (<i>Matching-adjusted indirect comparisons</i>)
MCyR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Major cytogenetic response</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mOB	Mediana okresu obserwacji
NE	Nieosiągalne do oceny (<i>Not estimable</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
OCR	Ogólna remisja całkowita (<i>Overall complete remission</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PCyR	Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Partial cytogenetic response</i>)
Ph Ph-/+	Chromosom Philadelphia / brak obecności (-) lub obecność (+) chromosomu Philadelphia (<i>Philadelphia chromosome</i>)
PONA	Ponatinib (<i>Ponatinib</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SoC	Leczenie standardowe B-ALL – przekrój terapii stosowanych w ALL (np. ST, BLINA, INO) (<i>Standard of care</i>)
ST	Terapia standardowa obejmująca chemioterapię (<i>Standard therapy/chemotherapy</i>)
TRAE	Zdarzenie(a) niepożądane uznane za związane z leczeniem (<i>Treatment related adverse event(s)</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Najważniejsze informacje

<p>Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ALL to rzadka i szybko postępująca choroba nowotworowa spowodowana zaburzeniami genetycznymi, polegająca na niekontrolowanej proliferacji niedojrzałych limfocytów, które kumulując się w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach doprowadzają do ich uszkodzeń i niewydolności. • Występowanie ALL związane jest z wiekiem, około 80% wszystkich przypadków diagnozowana jest u dzieci, a około 20% u osób dorosłych, u których rokowanie jest gorsze. W około 75% przypadków ALL rozwija się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), a w pozostałych 25% przypadków z komórek T. • ALL charakteryzuje nagły początek i szybki przebieg. Nieleczona prowadzi do śmierci w ciągu kilku dni lub tygodni.
<p>Aktualne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z B-ALL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Spośród zalecanych metod leczenia osób w wieku ≥ 26 lat z oporną lub nawrotową B-ALL dostępne w Polsce produkty lecznicze obejmują chemioterapię standardową, przeciwciała monoklonalne (blinatumomab i inotuzumab ozogamycyny) oraz inhibitory kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib i ponatynib). • Leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. allogenic stem cell transplantation) po uzyskaniu remisji, o ile nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji.
<p>Breksukabtagen autoleucel (BREX) odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z B-ALL będących w wieku ≥ 26 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> • We wrześniu 2022 roku Europejska Agencja Leków (EMA; ang. European Medicine Agency), a w październiku 2021 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. Food and Drug Agency) zarejestrowały we wskazaniu B-ALL lek o nazwie breksukabtagen autoleucel (Tecartus®; BREX). • CAR-T w omawianej populacji, podobnie jak inne terapie stosowane w ALL, stanowi pomost do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. • Skuteczność terapii Tecartus® została potwierdzona w wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu klinicznym I i II fazy o akronimie ZUMA-3, w ramach którego terapię otrzymało 78 osób z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL. • Zgodnie z najnowszymi wynikami badania ZUMA-3 mediana przeżycia całkowitego wyniosła od 2 do blisko 3 lat w zależności od fazy badania, natomiast mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła blisko 1 rok. • Mediany przeżyć całkowitych dla obecnie standardowo stosowanych terapii (blinatumomab, inotuzumab, ponatynib i chemioterapia) w badaniach klinicznych są znacznie krótsze, wynosząc jedynie 4–8 mies. • Odsetek całkowitych remisji w wyniku leczenia produktem Tecartus® zdefiniowany jako suma uzyskanych całkowitych remisji oraz całkowitych remisji z niepełną regeneracją hematologiczną uzyskało 73% chorych, w tym u 60% pacjentów remisja miała charakter całkowity. • W analizie bezpieczeństwa przeprowadzonej w populacji 55 osób z B-ALL, które otrzymały infuzję BREX w ramach II fazy badania ZUMA-3, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były m.in. gorączka, niedociśnienie oraz niedokrwistość. Zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla terapii CAR-T tj. zespół uwalniania cytokin i zdarzenia neurologiczne miały głównie łagodny charakter.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa breksukabtagenu autoleucelu (BREX, Tecartus®) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). W ramach analizy przeprowadzono przeszukiwanie mające na celu identyfikację doniesień dotyczących interwencji (BREX) oraz komparatorów tj. blinatumomabu (BLINA), inotuzumabu (INO), ponatynibu (PONA) i chemioterapii standardowej (ST).

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej tj. badanie I/II fazy ZUMA-3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BREX wśród dorosłych chorych z oporną lub nawrotową B-ALL.

Porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparisons*). Umożliwiło to ocenę skuteczności BREX względem komparatorów BLINA, INO i z chemioterapią standardową (ST). Porównanie metodą MAIC oparto o dane pochodzące z badania ZUMA-3 dla BREX oraz z badań randomizowanych TOWER dla BLINA i ST oraz INO-VATE dla INO i ST. Z kolei porównanie z czwartym komparatorem PONA miało charakter jakościowy (tabelaryczne zestawienie wyników badań ZUMA-3 i PACE). Publikacje do badań dla komparatorów zidentyfikowano w ramach odrębnych przeszukań systematycznych. W ramach analizy przedstawiono również porównanie pośrednie (ITC, ang. *indirect treatment comparison*) SCHOLAR-3, w którym porównano BREX z przekrojem terapii stosowanych w B-ALL (BLINA, INO, ST).

■ Wyniki analizy skuteczności

Terapia BREX

Wyniki badania ZUMA-3 dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. mediana 39 mies. dla fazy II i 41 mies. dla faz I i II) wskazują, że terapia BREX miała znaczny wpływ na przedłużenie przeżycia całkowitego pacjentów. W populacji mITT faz I i II badania ZUMA-3 mediana przeżycia całkowitego wynosiła 2 lata (26,0 mies.), a w populacji chorych z II fazy badania ZUMA-3 medianę wynosiła niespełna blisko 3 lata (34,1 mies.). Mediana czasu wolnego od nawrotu choroby wynosiła 11,7 mies., a remisję choroby odnotowano u blisko ¾

pacjentów leczonych BREX (72–73%). Uzyskane odpowiedzi na leczenie miały charakter długotrwały z medianą czasu trwania remisji wynoszącą 12,8–20,0 mies. (w zależności od fazy badania ZUMA-3).

Porównanie BREX z komparatorami



Natomiast w analizie jakościowej w grupie leczonej BREX w porównaniu z grupą stosującą PONA obserwowano:

- około 3-krotnie dłuższą medianę przeżycia całkowitego pacjentów (około 22–26 mies. vs 8 mies.),
- prawie 4-krotnie dłuższą medianę czasu do nawrotu choroby/progresji choroby (11 mies. vs 3 mies.).

Stosowany w ramach badania ZUMA-3 BREX pozwalał uzyskać remisję choroby o 73% pacjentów podczas gdy w grupach stosujących BLINA lub ST w badaniu TOWER wskaźniki te były znacznie niższe (44% i 25%). Ze względu na różnice z zastosowanych kryteriach oceny remisji choroby nie było możliwe porównanie BREX z INO i PONA².

W badaniu SCHOLAR-3 na podstawie porównania pośredniego z dostosowaniem potwierdzono istotną statystycznie przewagę BREX nad przekrojem terapii (BLINA, INO, chemioterapia) odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów. Redukcja ryzyka zgonu w związku z zastosowaniem leczenia BREX w porównaniu z komparatorem wyniosła 68% (HR = 0,32 [0,18; 0,58]).

¹ [redacted]

². Niemniej dla przedstawienia pełnego obrazu skuteczności komparatorów zdecydowano się dodatkowo opisać wyniki z badań INO-VATE i PACE. Odsetki chorych uzyskujących remisję choroby wynosiły 73% wśród leczonych INO i 30% wśród leczonych ST w badaniu INO-VATE. Czas trwania tych remisji był jednak krótki wynosząc odpowiednio jedynie 4,6 mies. oraz 3,1 mies. Z kolei w badaniu PACE wśród leczonych PONA odpowiedź hematologiczną (MaHR) uzyskało 41% chorych, a cytogenetyczną (MCyR) 47% pacjentów. Odpowiedzi te także w przypadku PONA utrzymywały się przez krótki czas, odpowiednio dla ww. rodzajów odpowiedzi 3 mies. i 3,7 mies.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u praktycznie wszystkich pacjentów (99–100%). Stosunkowo częste były również AE ≥ 3 . stopnia, które raportowano u 95% pacjentów leczonych BREX oraz 91% pacjentów otrzymujących INO, 87% pacjentów otrzymujących BLINA i 92–97% pacjentów otrzymujących ST. Nie odnaleziono natomiast danych odnośnie AE ogółem dla PONA.

Do najczęściej raportowanych AE ≥ 3 . stopnia wśród pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie, należały:

- BREX: niedokrwistość (49%), gorączka (36%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (31%),
- INO: neutrofilia (47%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (41%),
- BLINA: gorączka neutropeniczna (21%) oraz niedokrwistość (20%),
- ST: trombocytopenia (28–59%), gorączka neutropeniczna (35–54%), niedokrwistość (35–44%), neutropenia (27–44%),
- PONA: neutropenia (22%) i niedokrwistość (19%).

Jakość życia pacjentów

W badaniu ZUMA-3 przeprowadzono analizę jakości życia pacjentów z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L z zastosowaniem wartości liczbowych opisujących stan zdrowia pacjenta (ang. *index score*) oraz wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*). Wśród pacjentów leczonych BREX odnotowano:

- stopniowy wzrost zarówno średniej jak i mediany oceny jakości życia mierzonej za pomocą skali EQ-5D-5L-VAS w stosunku do wartości wyjściowej wraz z upływem czasu od momentu infuzji BREX (klinicznie istotna poprawa oceny jakości życia nastąpiła w 3., 6. i 12. miesiącu),
- wzrost oceny jakości życia mierzonej za pomocą skali EQ-5D-5L-Index score w stosunku do wartości wyjściowej w trakcie leczenia BREX, z najwyższą wartością w 12. miesiącu,
- stabilną lub poprawioną jakość życia w trakcie 12-miesięcznego okresu pomiaru po leczeniu BREX – w przypadku oceny w skali EQ-5D-5L-VAS najwyższy odsetek pacjentów wykazujących stabilną lub poprawioną jakość życia zaraportowano w 9. miesiącu od leczenia (93% osób), natomiast dla oceny w skali EQ-5D-5L-Index score najwyższy odsetek odnotowano w 12. miesiącu (80% pacjentów).

Wnioski końcowe

Terapia BREX wykazuje bardzo wysoką skuteczność w populacji pacjentów w wieku 26 lat i starszych z nawrotową lub oporną B-ALL. BREX przyczynia się do uzyskiwania długotrwałych remisji B-ALL, co przekłada się na wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu z aktualnie stosowanymi opcjami, przy zbliżonym odsetku pacjentów doświadczających AE oraz AE ≥ 3 . stopnia. Jednocześnie BREX przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów. Wysoki efekt terapeutyczny BREX odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne w wnioskowanej populacji.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu Tecartus® zawierającego breksukabtagenu autoleucelu (BREX) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B (B-ALL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Breksukabtagen autoleucel (BREX, Tecartus®) stosowany zgodnie z zapisami ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Inotuzumab ozogamycyny (INO) (Ph+/-), Blinatumomab (BLINA) (Ph-), Inhibitor kinaz tyrozynowych: ponatynib (PONA) (Ph+), Chemioterapia standardowa (ST, ang. <i>standard therapy</i>) (Ph+/-).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. <i>minimal residual disease</i>), przeżycie wolne od nawrotu choroby, remisja choroby, bezpieczeństwo terapii, jakość życia.

Obszar	Opis
Metodyka	<ul style="list-style-type: none">• Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej,• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),• przeglądy systematyczne,• porównania pośrednie.

Ph+ i Ph- oznaczają odpowiednio populacje pacjentów z obecnością lub z brakiem chromosomu Philadelphia; Ph+/- oznacza populację pacjentów niezależnie od braku lub obecności chromosomu Philadelphia.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano trzech oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (BREX) i komparatorów, jednak spodziewając się braku badań bezpośrednio porównujących analizowane opcje terapeutyczne, przeprowadzono także kolejne przeszukania ukierunkowane na identyfikację badań dla komparatorów (INO, BLINA, ST, PONA), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL. • W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • ALL wywodząca się z prekursorów limfocytów T.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • BREX 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • INO, • BLINA, • Inhibitor kinaz tyrozynowych: PONA, • Chemioterapia standardowa (ST, standard therapy), • brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od nawrotu choroby, • remisja choroby, • odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie na podstawie analizy klinicznej dla leku Bespona

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL. • W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • ALL wywodząca się z prekursorów limfocytów T.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • INO • BLINA 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • ST 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od nawrotu choroby, • remisja choroby, • odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	• x

Tabela 4.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie na podstawie analizy klinicznej dla leku Iclusig

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 26 lat lub więcej z nawrotową lub oporną na leczenie B-ALL. • W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej. 	• ALL wywodząca się z prekursorów limfocytów T.
Interwencja	• PONA	• x
Komparator	• Bez ograniczeń	• x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od nawrotu choroby, • remisja choroby, • odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia. 	• Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, • badania kliniczne bez grupy kontrolnej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	• x

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono trzy przeszukania źródeł informacji medycznej:

- **przeszukanie mające na celu identyfikację doniesień dla ocenianej interwencji** ukierunkowane na identyfikację badań klinicznych dla BREX umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla interwencji,
- **przeszukania mające na celu identyfikację doniesień dla komparatorów, w ramach których:**
 - dokonano aktualizacji przeszukania oryginalnie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Besponsa (AESTIMO 2018) [4],
 - dokonano aktualizacji przeszukania oryginalnie przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Iclusig (HTA Consulting 2015) [5].

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących substancji leczniczych tj. BREX (przeszukanie dla interwencji) lub komparatorów (dwa pozostałe przeszukania).

Strategia wyszukiwania dla BREX została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego przeszukania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Strategię wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania dla BREX przedstawiono w Aneksie (Aneks A.1). Oryginalne strategie przeszukania wraz z ich wynikami przeprowadzone w ramach przeglądu

systematycznego dla leków Iclusig [5] oraz Besponsa [4], a także szczegółowe informacje dotyczące wyników aktualizacji tych przeszukań wykonanych przez HTAC w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie (Aneks A.2).

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano wyżej opisaną strategię wyszukiwania,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz problematyką ALL (m.in. ASCO, ESMO, ASH, EHA),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (BREX: Gilead Sciences, Inc., Kite Pharma EU B.V., PONA: Takeda Pharmaceutical Company Ltd, BLINA: Amgen Inc., INO: Pfizer Inc.),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE, CADTH).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla BREX przeprowadzono w kwietniu 2023 roku, a następnie dokonano aktualizacji przeszukania we wrześniu i październiku 2023 roku. Przeszukanie źródeł informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań dla komparatorów oryginalnie przeprowadzono:

- w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Iclusig – 15 lipca 2015 roku [5],
- w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Besponsa – 22 października 2018 roku [4],
- a w ramach niniejszej analizy klinicznej oba wymienione powyżej przeszukania zaktualizowano w czerwcu 2023 roku, a następnie we wrześniu i październiku 2023 roku.

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego

etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym, wielośrodkowym badaniom z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto, autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach [2, 6] (Aneks F.1).

Ocenę wiarygodności badań klinicznych z randomizacją przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszej edycji *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.3)* przez *The Cochrane Collaboration* [7]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników (Aneks F.2).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj przebytego wcześniej leczenia),
- rodzaju interwencji (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji),

[Redacted text block]

[Redacted text block]

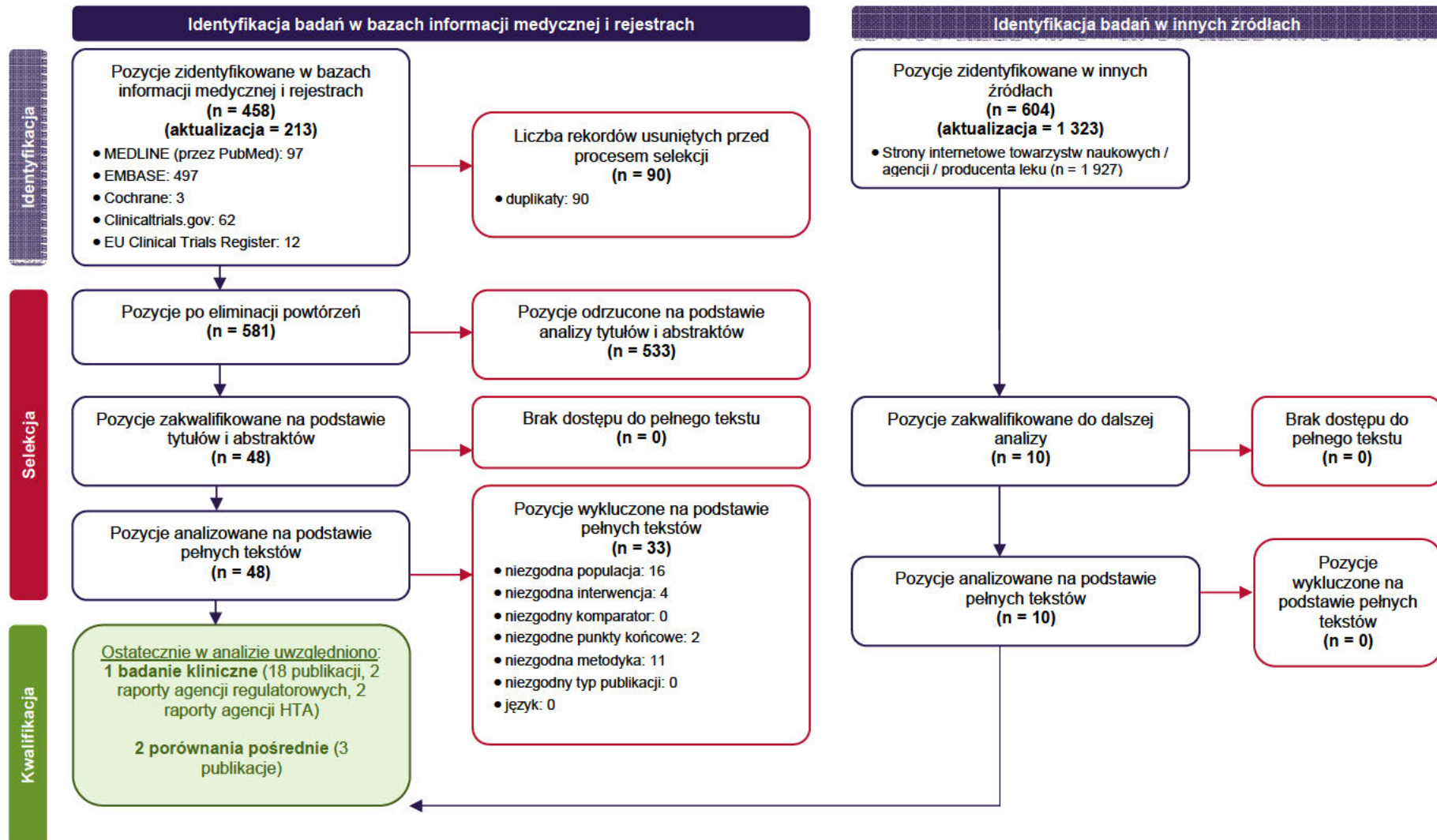
Ponadto, w przypadku porównań i punktów końcowych, dla których nie przeprowadzono porównania typu MAIC, w ramach analizy klinicznej ujęto porównanie jakościowe polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji i dla komparatorów. W ramach zestawień jakościowych przedstawiano dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Tabela 5.
Zestawienie badań dla interwencji włączonych do analizy klinicznej

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
Badanie ZUMA-3			
1.	Shah 2021a ^a	Publikacja pełnotekstowa (faza I, II, I + II)	[11]
2.	Shah 2021b ^b	Publikacja pełnotekstowa (faza I)	[12]
3.	Shah 2022a	Publikacja pełnotekstowa (faza II, I + II, SCHOLAR-3)	[13]
4.	Shah 2019	Abstrakt konferencyjny (faza I)	[14]
5.	Shah 2021d	Abstrakt konferencyjny (faza II)	[15]
6.	Shah 2021e	Abstrakt konferencyjny (faza II)	[16]
7.	Shah 2022b	Abstrakt konferencyjny (faza II)	[17]
8.	Shah 2022c	Abstrakt konferencyjny (faza II, I + II)	[18]
9.	Shah 2022d	Abstrakt konferencyjny (faza II)	[19]
10.	Shah 2023a	Abstrakt konferencyjny (faza II)	[20]
11.	Shah 2023b	Abstrakt konferencyjny (faza II)	[21]
12.	Shah 2023c	Abstrakt i poster konferencyjny (faza II)	[22]
13.	Shah 2023d	Publikacja pełnotekstowa (faza II, I + II)	[23]
14.	Hadjivassileva 2023	Abstrakt i poster konferencyjny (faza II, I + II)	[24]
15.	Wierda 2019	Abstrakt konferencyjny (faza I)	[25]
16.	Topp 2021	Abstrakt konferencyjny (faza II)	[26]
17.	NCT02614066	Raport ze strony clinicaltrials.gov (faza I, II)	[27]
18.	EUCTR 2015-005009-35	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu (faza I, II)	[28]
Raporty agencji regulatorowych			
19.	FDA 2021	Raport agencji FDA dotyczący BREX (faza II)	[29]
20.	EMA 2022	Raport agencji EMA dotyczący BREX (faza II, I + II, SCHOLAR-3)	[30]
Raporty agencji HTA			
21.	CADTH 2023	Raport agencji CADTH dotyczący BREX (faza II, SCHOLAR-3)	[31]
22.	NICE 2023	Raport agencji NICE dotyczący BREX (faza II, I + II, SCHOLAR-3)	[32]
Porównanie pośrednie BREX vs SoC (ZUMA-3 vs SCHOLAR-3)			
23.	Shah 2021c	Abstrakt konferencyjny	[33]
24.	Shah 2022e	Abstrakt konferencyjny	[34]
Porównanie pośrednie BREX vs INO, BLINA i ST			
26.	Shah 2023e	Publikacja pełnotekstowa, porównanie pośrednie BREX vs BLINA, vs INO i vs ST przeprowadzone metodą MAIC w oparciu o badania ZUMA-3, TOWER i INO-VATE	[35]

a) Publikacja główna dla fazy II badania ZUMA-3. b) Publikacja główna dla fazy I badania ZUMA-3.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dla BREX zgodnie z PRISMA



3.2. Przeszukania dla komparatorów

INOTUZUMAB, BLINATUMOMAB I CHEMIOTERAPIA STANDARDOWA

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego opublikowanego w ramach oceny AOTMiT dla produktu leczniczego Besponsa [4] oraz przeszukania pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono 11 203 pozycje bibliograficzne. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 11 023 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 75 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy spełniły:

- 1 badanie randomizowane z grupą kontrolną dla porównania INO z chemioterapią standardową (**INO-VATE**) opisane w 17 publikacjach (Tabela 6),
- 1 badanie randomizowane z grupą kontrolną dla porównania BLINA z chemioterapią standardową (**TOWER**) opisane w 13 publikacjach (Tabela 7, Rysunek 2).

Tabela 6.
Zestawienie publikacji do badania INO-VATE włączonych do analizy klinicznej

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
Badanie INO-VATE			
1.	Kantarjian 2019 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[36]
2.	Kantarjian 2018	Publikacja pełnotekstowa	[37]
3.	Kantarjian 2017a	Publikacja pełnotekstowa	[38]
4.	Kantarjian 2017b	Abstrakt konferencyjny	[39]
5.	Kantarjian 2016a	Publikacja pełnotekstowa	[40]
6.	Kantarjian 2016b	Abstrakt konferencyjny	[41]
7.	Kantarjian 2016c	Abstrakt konferencyjny	[42]
8.	Advani 2016	Abstrakt konferencyjny	[43]
9.	Cassaday 2018	Abstrakt konferencyjny	[44]
10.	DeAngelo 2018	Abstrakt konferencyjny	[45]
11.	Jabbour 2019	Abstrakt konferencyjny	[46]
12.	NCT01564784	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[47]
13.	2011-005491-41	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu	[48]
Raporty agencji regulatorowych			
14.	FDA 2017a	Raport agencji FDA dotyczący INO	[49]
15.	EMA 2017	Raport agencji EMA dotyczący INO	[50]
Raporty agencja HTA			
16.	CADTH 2018	Raport agencji CADTH dotyczący INO	[51]
17.	NICE 2017a	Raport agencji NICE dotyczący INO	[52]

a) Publikacja główna (ostateczne wyniki) dla badania INO-VATE.

Tabela 7.
Zestawienie publikacji do badania TOWER włączonych do analizy klinicznej

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
Badanie TOWER			
1.	Kantarjian 2017c ^a	Publikacja pełnotekstowa	[53]
2.	Topp 2018	Publikacja pełnotekstowa	[54]
3.	Dombret 2019	Publikacja pełnotekstowa	[55]
4.	Jabbour 2019	Publikacja pełnotekstowa	[56]
5.	Severin 2018	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[57, 58]
6.	Stein 2018	Publikacja pełnotekstowa	[59]
7.	Zhang 2019	Abstrakt konferencyjny	[60]
8.	NCT02013167	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[61]
9.	2013-000536-10	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu	[62]
Raporty agencji regulatorowych			
10.	FDA 2017b	Raport agencji FDA dotyczący BLINA	[63]
11.	EMA 2018	Raport agencji EMA dotyczący BLINA	[64]
Raporty agencja HTA			
12.	CADTH 2017	Raport agencji CADTH dotyczący BLINA	[65]
13.	NICE 2017b	Raport agencji NICE dotyczący BLINA	[66]

a) Publikacja główna dla badania TOWER.

PONATYNIB

W ramach przeszukania aktualizacyjnego przeglądu systematycznego opublikowanego w ramach oceny AOTMiT dla produktu leczniczego Iclusig (Aneks A.2) [5] oraz przeszukania pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono 6 129 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 5 960 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 37 pozycji bibliograficznych. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej oceniające PONA (**PACE**) opisane w 10 publikacjach (Tabela 8, Rysunek 3).

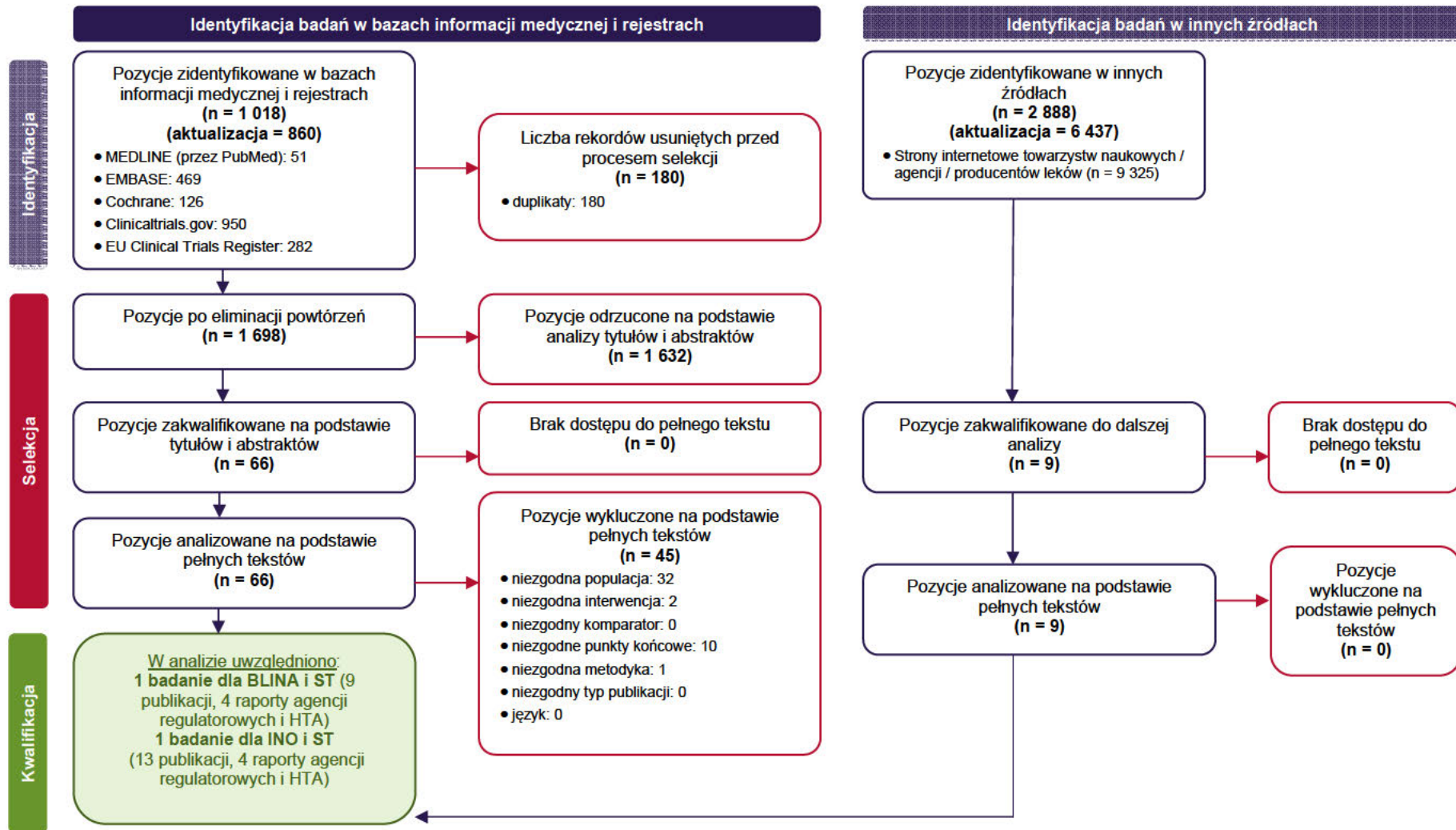
Tabela 8.
Zestawienie publikacji do badania PACE włączonych do analizy klinicznej

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
Badanie PACE			
1.	Cortes 2018 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[67]
2.	Cortes 2013	Publikacja pełnotekstowa	[68]
3.	Cortes 2014	Abstrakt konferencyjny	[69]
4.	Cortes 2015	Abstrakt konferencyjny	[70]
5.	NCT01207440	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[71]
6.	2010-020414-28	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu	[72]

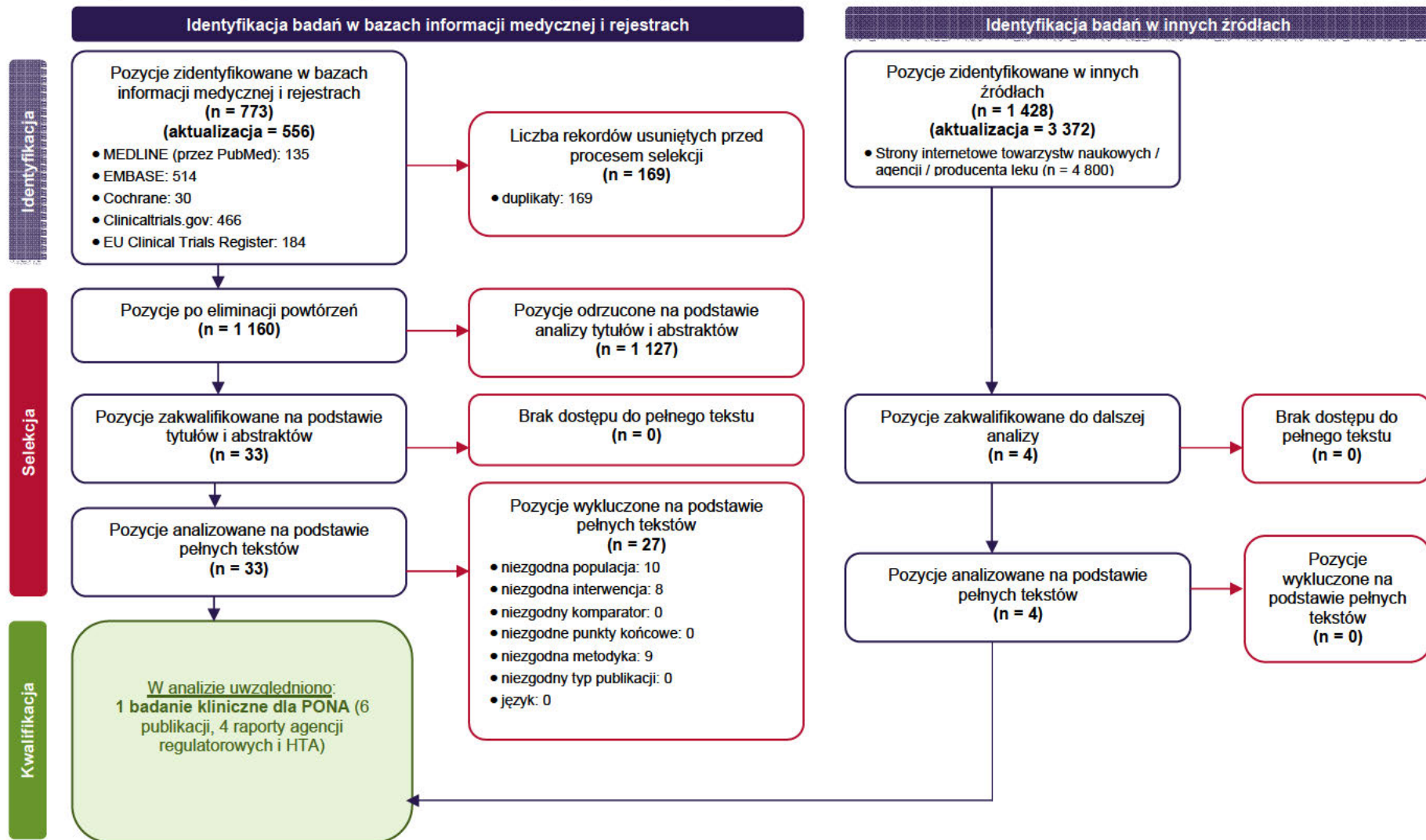
L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
Raporty agencji regulatorowych			
7.	FDA 2013	Raport agencji FDA dotyczący PONA	[73]
8.	EMA 2013	Raport agencji EMA dotyczący PONA	[74]
Raporty agencja HTA			
9.	CADTH 2015	Raport agencji CADTH dotyczący PONA	[75]
10.	NICE 2017c	Raport agencji NICE dotyczący PONA	[76]

a) Publikacja główna (ostateczne wyniki) dla badania PACE.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla leku Bespona zgodnie z PRISMA



Rysunek 3. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla leku Iclusig zgodnie z PRISMA



3.3. Podsumowanie wyników wyszukiwania

Do analizy klinicznej włączono 4 badania kliniczne:

- badanie kliniczne ZUMA-3 oceniające BREX stosowany wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia,
- badanie INO-VATE oceniające INO i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia,
- badanie TOWER oceniające BLINA i chemioterapię standardową stosowane wśród pacjentów z ALL z brakiem obecności chromosomu Philadelphia,
- badanie bez grupy kontrolnej PACE obejmujące ocenę stosowania ponatynibu wśród pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia.

Ponadto do analizy klinicznej włączono:

- dokumenty zawierające wyniki porównania pośredniego BREX z poszczególnymi komparatorami (z BLINA, z INO oraz z chemioterapią standardową) przeprowadzonego metodą MAIC na podstawie wyników badania ZUMA-3 (BREX) oraz z badań randomizowanych TOWER (BLINA i ST) oraz INO-VATE (INO i ST),
- opublikowane wyniki badania SCHOLAR-3 dla porównania pośredniego BREX względem aktualnego standardu postępowania (SoC), obejmującego przekrój terapii stosowanych w ALL (BLINA, INO oraz chemioterapię standardową).

4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

4.1. Breksukabtagen autoleucel (ZUMA-3)

Badanie ZUMA-3 stanowiło wieloośrodkową, jednoramienną, otwartą próbę kliniczną I/II fazy (typ IID wg AOTMiT), oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo BREX. W badaniu uczestniczyli dorośli (wiek ≥ 18 lat) pacjenci z oporną lub nawrotową B-ALL zdefiniowaną jako:

- choroba pierwotnie oporna na leczenie,
- pierwszy nawrót choroby następujący po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy,
- choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po ≥ 2 liniach terapii,
- choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*), pod warunkiem, że przeszczepienie miało miejsce ≥ 100 dni przed włączeniem do badania oraz, że pacjent nie przyjmował żadnych leków immunosupresyjnych przez ≤ 4 tygodnie przed włączeniem do badania.

Ponadto pacjenci z B-ALL z obecnym chromosomem Philadelphia (Ph+, ang. *Philadelphia chromosome*) mogli być zakwalifikowani do badania pod warunkiem wystąpienia braku tolerancji na terapię inhibitorami kinaz tyrozynowych albo wystąpieniem choroby opornej lub nawrotowej, pomimo zastosowania dwóch różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Badanie ZUMA-3 składało się z dwóch faz:

- badanie I fazy oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę BREX, w ramach którego włączono 54 pacjentów, spośród których 45 osób (82%) otrzymało jednorazową infuzję BREX w jednej z trzech dawek:
 - $0,5 \times 10^6$ limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała – 6 pacjentów,
 - 1×10^6 limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała – 23 pacjentów³,
 - 2×10^6 limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała – 16 pacjentów,
- badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BREX do którego włączono 71 pacjentów, spośród których 55 osób (77%) otrzymało jednorazową infuzję BREX w dawce 1×10^6 limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała¹.

³ Jest to ustalona dawka docelowa stosowana w badaniu fazy II, zgodna z dawką zarejestrowaną w UE.

Łącznie leczenie zarejestrowaną dawką BREX otrzymało 78 chorych (23 osoby w ramach fazy I oraz 55 osób w ramach II fazy badania).

W ramach badania BREX podawano po zastosowaniu kondycjonowania w postaci chemioterapii limfodeplecyjnej obejmującej dożylną infuzję fludarabiny w dawce 25 mg/m² na dobę oraz cyklofosfamid w dawce 900 mg/m² na dobę. W okresie poprzedzającym otrzymanie terapii CAR-T dozwolona była też chemioterapia pomostowa, którą otrzymało 51 z 55 (93%) pacjentów. Dwóch uczestników badania, u których wystąpiła remisja ALL po terapii BREX, ale następnie doszło do jej progresji zostało poddanych ponownej terapii z zastosowaniem BREX. BREX, tak jak inne terapie w ALL stanowi pomost do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku. Po infuzji BREX dozwolone było przeprowadzenie allo-SCT zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego:

- Faza II ZUMA-3 IA3: po podaniu BREX 11/55 (20%) pacjentów przebyło allo-SCT
- Faza I + II ZUMA-3 IA2: po podaniu BREX 15/78 (19%) pacjentów przebyło allo-SCT.

Do II fazy badania ZUMA-3, w której stosowano dawkę zarejestrowaną przez EMA, włączono 71 osób w wieku od 19 do 84 lat (mediana 44 lata), a kobiety stanowiły 42% pacjentów. U 25% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0, a u 75% wynosił 1. Obecność chromosomu Ph stwierdzono u 27% osób, a choroba pozaszpikowa dotyczyła 11% pacjentów. Przed włączeniem do badania 49% osób przebyło ≥ 3 linie leczenia, przy czym 46% pacjentów otrzymało wcześniej BLINA, a 23% osób INO. U 39% pacjentów przed włączeniem do badania przeprowadzono allo-SCT. W przypadku 30% pacjentów ALL miała charakter choroby pierwotnie odpornej na leczenie, u 28% osób pierwszy nawrót ALL nastąpił po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy, u 76% pacjentów wystąpił nawrót lub oporność na leczenie po ≥ 2 liniach terapii, a w przypadku 41% osób nawrotowa lub oporna ALL rozwinęła się po przeprowadzonym allo-SCT.

Dodatkowo w ramach badania ZUMA-3 przeprowadzono analizę dla populacji 78 osób, którzy otrzymali infuzję BREX w ustalonej docelowej dawce w ramach całego badania ZUMA-3, tj. 23 osób włączonych do badania fazy I oraz 55 osób włączonych do badania fazy II. Mediana wieku pacjentów włączonych do analizy łącznej wynosiła 43 lata, kobiety stanowiły 46% badanej populacji. U 28% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0, a u 72% wynosił 1. Obecność chromosomu Ph stwierdzono w przypadku 22% osób, a choroba pozaszpikowa dotyczyła 12% pacjentów. Przed włączeniem do badania 47% osób przebyło ≥ 3 linie leczenia, przy czym 49% pacjentów otrzymało wcześniej BLINA, a 22% osób INO. U 37% pacjentów przed włączeniem do badania przeprowadzono allo-SCT. W przypadku 31% pacjentów ALL miała charakter choroby pierwotnie odpornej na leczenie, u 28% osób pierwszy nawrót ALL nastąpił po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy, u 77% pacjentów wystąpił nawrót lub oporność na leczenie po ≥ 2 liniach terapii, a w przypadku 38% osób nawrotowa lub oporna ALL rozwinęła się po przeprowadzonym allo-SCT.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ZUMA-3 dla fazy I była ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych określanych jako toksyczność ograniczająca dawkę, a dla fazy II – remisja choroby oceniana przez komisję centralną (w przypadku choroby pozaszpikowej zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2007 roku). W badaniu analizowano także: remisję

choroby w ocenie badacza, czas trwania remisji, przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie całkowite, odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej, odsetek przeprowadzonych allo-SCT, a także bezpieczeństwo terapii, poziom przeciwciał anty-BREX we krwi i jakość życia pacjentów.

W ramach remisji choroby oceniano ogólną remisję całkowitą (OCR ang. *overall complete remission*), całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*) i całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi, ang. *complete remission response with incomplete hematological recovery*). Ponadto jako dodatkowe punkty końcowe (ang. *exploratory endpoints*) uwzględniano także inne rodzaje remisji, tj. całkowitą remisję z częściową regeneracją hematologiczną (CRh, ang. *complete remission with partial hematologic recovery*), hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM, ang. *blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow*), częściową odpowiedź na leczenie (PR, ang. *partial response*) oraz nawrót choroby (ang. *relapse*).

Analiza skuteczności została przeprowadzona w następujących grupach:

- 71 pacjentów z fazy II badania ZUMA-3 poddanych leukaferizie zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT; ang. *intention to treat analysis*) – w dalszych rozdziałach analizy populacja ta określana była jako „populacja ITT”,
- 55 pacjentów z fazy II badania ZUMA-3, którzy otrzymali infuzję BREX (mITT; ang. *modified intention to treat analysis*) – w dalszych rozdziałach analizy populacja ta określana była jako „populacja mITT”,
- 78 pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX (mITT) w ustalonej docelowej dawce w ramach całego badania ZUMA-3, tj. 23 osób włączonych do badania fazy I oraz 55 osób włączonych do badania fazy II.

Analizę bezpieczeństwa została przeprowadzona przez autorów badania ZUMA-3 dla populacji mITT z II fazy badania ZUMA-3.

Badanie ZUMA-3 nie zostało ukończone (badanie w toku), a na podstawie uzyskanych dotychczas danych przeprowadzono do tej pory kilka analiz pośrednich (IA, ang. *interim analysis*), spośród których:

- dla badania fazy I⁴ najnowsza jest analiza 4. (IA4) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 39,9 mies. (*cut-off*: 9 września 2020 roku);
- dla badania fazy II najnowsza jest analiza 3. (IA3) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 38,8 mies. dla populacji mITT (*cut-off*: 23 lipca 2022 roku).
- dla analizy łącznej w populacji mITT (fazy I + II) najnowsza jest analiza 3. (IA3) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 41,6 mies. dla populacji mITT (*cut-off*: 23 lipca 2022 roku).

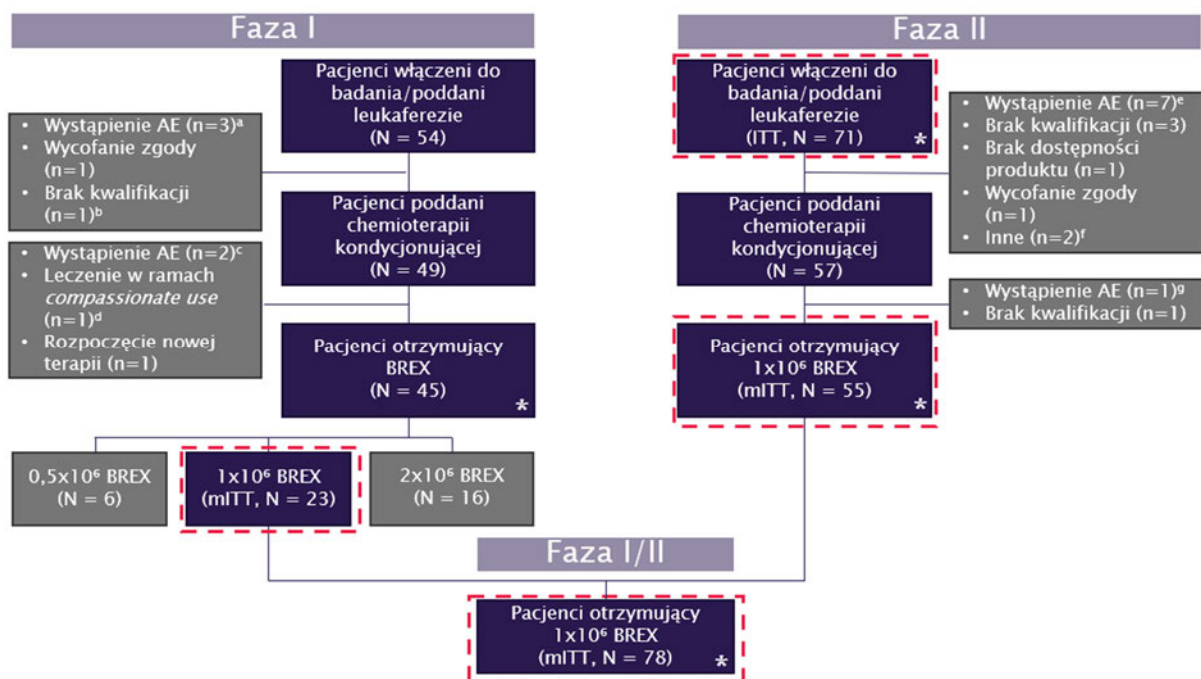
Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. Ocena badania została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była firma Kite, Gilead Company.

⁴ Przedstawione dane odnoszą się wyłącznie do populacji otrzymującej zarejestrowaną dawkę BREX.

Pacjenci zgodni z populacją wnioskowaną tj. będący w wieku 26 lat i więcej stanowili ok. 80% chorych włączonych do badania ZUMA-3. Niemniej dostępne są wyniki badania w podgrupach wydzielonych ze względu na wiek pacjentów dla OS, RFS i remisji choroby, umożliwiające ocenę skuteczności terapii w populacji docelowej analiz HTA (wiek ≥ 26 lat). W analizie klinicznej przedstawiono wyniki dla wszystkich pacjentów (tj. wiek ≥ 18 lat) oraz – dla obszarów, w których były dostępne – przedstawiano również wyniki dla chorych w wieku ≥ 26 lat.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania ZUMA-3 przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1). Poniżej przedstawiono uproszczony schemat I i II fazy badania ZUMA-3 oraz analizy łącznej obu tych faz (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Uproszczony schemat badania ZUMA-3



AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Czerwoną przerywaną linią oznaczono populacje dla których przedstawiono wyniki w ramach analizy klinicznej BREX.

*Populacja z dostępną charakterystyką pacjentów.

a) Wystąpiły 3 zdarzenia niepożądane: zatorowość płucna stopnia 3. (n = 1), krwiak podtwardówkowy stopnia 1. (n = 1) oraz gorączka neutropeniczna (n = 1).

b) Z powodu nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego (uszkodzenie mózgu).

c) Wystąpiły 2 zdarzenia niepożądane: sepsa stopnia 4. (n = 1) oraz sepsa stopnia 5. (n = 1).

d) Jeden pacjent otrzymał BREX w trybie współczucia z powodu zakrzepicy żył głębokich, co stanowiło kryterium wykluczenia z badania

e) Wystąpiło 7 zdarzeń niepożądanych: sepsa (n = 1), ALL (n = 1), sepsy i grzybicze zapalenie płuc (n = 1), zakrzepica żył głębokich (n = 1), encefalopatia i zatrzymanie akcji serca (n = 1), zapalenie mięśni (n = 1), niedowład połowiczny z powodu zatorowości powietrznej (n = 1)

f) U jednego pacjenta doszło do pogorszenia stanu klinicznego po tym, jak BREX nie został pomyślnie wyprodukowany po trzech próbach leukaferazy, a jednego pacjenta uznano za niewystarczająco stabilnego klinicznie, aby kontynuować terapię komórkami BREX po tym, jak produkt nie został pomyślnie wyprodukowany po pierwszej próbie leukaferazy.

g) Wystąpiło 1 zdarzenie niepożądane: bakteriemia (n = 1).

4.2. Blinatumomab (TOWER)

Badanie TOWER to otwarta, randomizowana wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy (typ IIA wg AOTMiT), w której pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grup otrzymujących BLINA lub ST.

W badaniu TOWER wzięło udział 405 pacjentów z B-ALL bez obecnego chromosomu Ph (271 osób w ramieniu BLINA i 134 pacjentów w ramieniu kontrolnym), z nawrotem lub opornością na leczenie ALL. Badanie TOWER zostało zakończone – zamknięcie zbierania danych nastąpiło 4 stycznia 2016 roku.

Mediana wieku dla pacjentów z ramienia BLINA i ST wynosiła 37 lat. Niespełna połowa pacjentów (42-49%) oczekiwało na rozpoczęcie 1. linii terapii ratunkowej, około 30% pacjentów na 2. linię leczenia ratunkowego, a 25% osób w ramieniu BLINA i 20% w ramieniu ST oczekiwało na ≥ 3 . linię terapii ratunkowej. Ponadto 1/3 osób przebyła allo-SCT przed rekrutacją do badania. Stopień sprawności w skali ECOG oceniono na 0, 1 oraz 2 odpowiednio u 35–39% pacjentów, 46–49% chorych oraz 15% chorych.

Terapia indukcyjna obejmowała 2 cykle; terapia konsolidująca do 3 cykli, natomiast leczenie podtrzymujące trwało do 12 mies. Leczenie indukcyjne i konsolidujące było podawane w 6-tygodniowych cyklach. W każdym cyklu pacjenci otrzymywali BLINA w dożylnym wlewie w dawce 9 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ podczas 1. tyg. cyklu, a następnie w dawce 28 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ przez kolejne 3 tyg. (łącznie 4 tyg.), po czym następował 2-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, albo 8-tygodniowy okres bez leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

W ramieniu kontrolnym rodzaj terapii uzależniony był od decyzji lekarza prowadzącego, który dokonywał wyboru spośród następujących schematów: 1) FLAG \pm antracykliny, 2) HIDAC, 3) chemioterapii opartej o metotreksat lub klofarabinę. Najczęściej stosowano schemat FLAG \pm antracykliny (Tabela 9). Warto podkreślić, że zdecydowana większość (81%) pacjentów z badania otrzymywała w ramach ST schematy refundowane w Polsce – tylko 19% pacjentów stosowało „schematy oparte o klofarabinę”, która nie jest refundowana w populacji dorosłych [77].

Tabela 9.
Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST w badaniu TOWER^a

Schemat chemioterapii	n/N (%)
FLAG \pm antracykliny	56/134 (42%)
Schematy oparte o metotreksat	30/134 (22%)
Schematy oparte o klofarabinę	26/134 (19%)
HIDAC	22/134 (16%)

FLAG – fludarabina, cytarabina i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, HIDAC – chemioterapia z wysokimi dawkami cytarabiny (ang. *high dose cytosine arabinoside*).

ITT – populacja chorych poddanych randomizacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

W ramach badania TOWER przeprowadzono jedną ostateczną analizę danych z datą odcięcia (*cut-off*) 4 stycznia 2016 roku i medianą okresu obserwacji wynoszącą 11,7 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu TOWER było przeżycie całkowite. Analizowano także: odpowiedź na leczenie (CR, CRi, CRh), jakość życia, odpowiedź w postaci minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), przeżycie wolne od zdarzeń, czas trwania odpowiedzi, odsetek przeprowadzonych allo-SCT, jakość życia, a także bezpieczeństwo terapii.

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane w badaniu INO-VATE oceniono jako niskie. Sponsorem badania była firma Amgen.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania TOWER przedstawiono w Aneksie (Aneks B.3).

4.3. Inotuzumab (INO-VATE)

Badanie INO-VATE to otwarta, randomizowana, wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy (typ IIA wg AOTMiT), w której pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących INO lub standardowe leczenie chemioterapeutyczne stosowane w ALL (ST).

W badaniu INO-VATE wzięło udział 326 pacjentów z B-ALL oraz obecną ekspresją antygenu CD22 (164 osób w ramieniu INO i 162 pacjentów w ramieniu kontrolnym). Do badania włączano pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie, u których planowano wdrożenie pierwszej lub drugiej terapii ratunkowej. INO-VATE jest badaniem zakończonym, dla którego zamknięcie zbierania danych nastąpiło 4 stycznia 2017 roku.

Mediana wieku pacjentów z ramienia INO i ST była zbliżona wynosząc 47–48 lat. Większość włączonych do badania osób (63–68%) oczekiwało na rozpoczęcie pierwszej terapii ratunkowej, a około 20% osób przebyło allo-SCT przed rekrutacją do badania. Stopień sprawności u 38% pacjentów zarówno z ramienia INO jak i ST oceniono na 0 w skali ECOG, u 49% chorych na 1, a u 13% osób z ramienia INO i 12% pacjentów z ramienia ST na 2.

W ramieniu interwencji pacjenci otrzymywali INO w dożylnym wlewie w dawce 1,8 mg/m² p. c. na cykl w schemacie 0,8 mg/m² w 1. dniu cyklu, 0,5 mg/m² w 8. i 15. dniu cyklu. Pierwszy cykl leczenia trwał 21 dni, a kolejne 28 dni. Pacjenci otrzymywali maksymalnie do 6 cykli leczenia. W ramieniu kontrolnym rodzaj chemioterapii zależał od decyzji lekarza prowadzącego, który dokonywał wyboru spośród następujących opcji: 1) FLAG, 2) cytarabina + mitoksantron lub 3) HIDAC, przy czym najczęściej stosowano schemat FLAG. Wszystkie stosowane w badaniu INO-VATE schematy są refundowane w Polsce [77].

Tabela 10.
Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST badania INO-VATE^a

Schemat chemioterapii	n/N (%)
FLAG	102/162 (63%)
Cytarabina + mitoksantron	38/162 (24%)
HIDAC	22/162 (14%)

FLAG – fludarabina, cytarabina i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, HIDAC – chemioterapia z wysokimi dawkami cytarabiny (ang. *high dose cytosine arabinoside*).

ITT – populacja chorych poddanych randomizacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

W ramach badania INO-VATE przeprowadzono 2 analizy pośrednie oraz ostateczną analizę danych po zamknięciu badania z dnia 4 stycznia 2017 roku (mediana okresu obserwacji 29,6 mies.).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania INO-VATE była odpowiedź na leczenie (CR i CRi) oraz przeżycie całkowite. W badaniu analizowano także: czas trwania remisji, przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek pacjentów poddanych SCT, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą bez MRD, jakość życia a także bezpieczeństwo terapii.

Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane w badaniu INO-VATE oceniono jako niskie. Sponsorem badania była firma Pfizer.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania INO-VATE przedstawiono w Aneksie (Aneks B.2).

4.4. Chemioterapia standardowa (TOWER, INO-VATE)

Chemioterapia standardowa stanowiła leczenie w grupach kontrolnych RCT TOWER i INO-VATE i została opisana w odpowiednich rozdziałach (Rozdz. 4.2 i 4.3).

4.5. Ponatynib (PACE)

Praca PACE stanowiła prospektywne, wieloośrodkowe jednoramienne badanie II fazy (typ IID wg AOTMiT), w którym wzięli udział pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (N = 417), a także pacjenci z B-ALL (N = 32). Do badania włączano pacjentów z opornością lub brakiem tolerancji na inhibitory kinazy tyrozynowej (dazatynib lub nilotynib) albo z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek inhibitorem kinazy tyrozynowej. PACE jest badaniem zakończonym, dla którego zamknięcie zbierania danych nastąpiło 6 listopada 2017 roku.

Mediana wieku dla 32 pacjentów z B-ALL wynosiła 62 lata, większość (81%) uprzednio była leczona ≥ 2 inhibitorami kinazy tyrozynowej, a pozostali w przeszłości otrzymali jeden preparat z tej grupy. Najczęściej stosowano imatynib (u 84% pacjentów), następnie dazatynib (94%) i nilotynib (41%). Wśród innych stosowanych przed włączeniem do badania terapii 44% osób stosowało cytarabinę, a 28% miało przeprowadzony przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku. Stopień sprawności u 34% pacjentów oceniono na 0 w skali ECOG, u 53% chorych na 1, a u pozostałych 13% osób na 2.

Wszyscy pacjenci otrzymywali PONA w dawce początkowej 45 mg dziennie, z możliwością redukcji dawki lub czasowego przerwania terapii w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Po ustąpieniu dolegliwości związanych z działaniami niepożądanymi możliwe było ponowne zwiększenie dawki lub wznowienie terapii. Leczenie trwało do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W ramach badania PACE przeprowadzono 3 analizy pośrednie oraz ostateczną analizę danych po zamknięciu badania (*cut-off*: 6 listopada 2017 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 5,4 mies. dla chorych z B-ALL.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania PACE była odpowiedź hematologiczna większa (MaHR, ang. *major hematologic response*), która obejmowała uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub brak dowodów białaczki. W badaniu analizowano także: odpowiedź cytogenetyczną (większą – MCyR, ang. *major cytogenetic response*, całkowitą – CCyR, ang. *complete cytogenetic response*, częściową – PCyR, ang. *partial cytogenetic response*), czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, przeżycie wolne od choroby, a także bezpieczeństwo terapii.

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. Punktacja została obniżona ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była firma Ariad Pharmaceuticals.

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania PACE przedstawiono w Aneksie (Aneks B.2).

4.6. Analiza homogeniczności

4.6.1. ZUMA-3 vs INO-VATE oraz TOWER

Badanie ZUMA-3 stanowiło jednoramienną, otwartą próbę kliniczną I/II fazy, natomiast INO-VATE i TOWER były randomizowanymi badaniami III fazy, prowadzonymi bez zaślepienia, w których pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących interwencję (odpowiednio INO lub BLINA) albo komparator, czyli chemioterapię standardową. Do wszystkich trzech badań włączano pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL, przy czym w ramach badania INO-VATE pacjenci musieli kwalifikować się do 1. lub 2. linii leczenia ratunkowego, a w przypadku ZUMA-3 i TOWER nie było takiego ograniczenia. W konsekwencji odsetek pacjentów rozpoczynających 1. lub 2. linię terapii ratunkowej wynosił odpowiednio 15% i 35% w populacji ZUMA-3, >60% i >30% populacji badania INO-VATE oraz 42-49% i 32-34% populacji badania TOWER. W badaniach ZUMA-3 i TOWER odpowiednio 50% i 20% pacjentów oczekiwało na rozpoczęcie ≥ 3 . linii leczenia ratunkowego (Tabela 11).

W odróżnieniu od badania ZUMA-3 do INO-VATE kwalifikowali się wyłącznie pacjenci z ekspresją antygenu CD22. Populacja badania ZUMA-3 wykazywała również niemal 2-krotnie większą liczbę pacjentów z obecną ekspresją chromosomu Ph aniżeli w INO-VATE. W odróżnieniu od badań ZUMA-3 i INO-VATE do TOWER kwalifikowali się wyłącznie pacjenci bez ekspresji chromosomu Ph (Tabela 11).

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania ZUMA-3 pacjenci musieli wykazywać stan sprawności według ECOG 0–1, podczas gdy do badania INO-VATE kwalifikowano również pacjentów w stopniu 2 wg ECOG. Z tego względu obserwowano różnice pomiędzy badaniami odnośnie stanu sprawności. W badaniu ZUMA-3 stan sprawności 0 lub 1 według ECOG wykazywało odpowiednio 25% i 75% populacji, podczas gdy w INO-VATE było to 38% i 49%, a w TOWER 39% i 46%. Pozostałe 12% osób z badania INO-VATE i 15% osób z badania TOWER wykazywało stan sprawności 2 według ECOG (Tabela 11).

W badaniu ZUMA-3 odsetek pacjentów po allo-SCT wynosił 39% i był zbliżony jak w populacji badania TOWER (34%) oraz wyższy niż w badaniu INO-VATE, gdzie łącznie SCT wykonano u niespełna 20% pacjentów (Tabela 12).

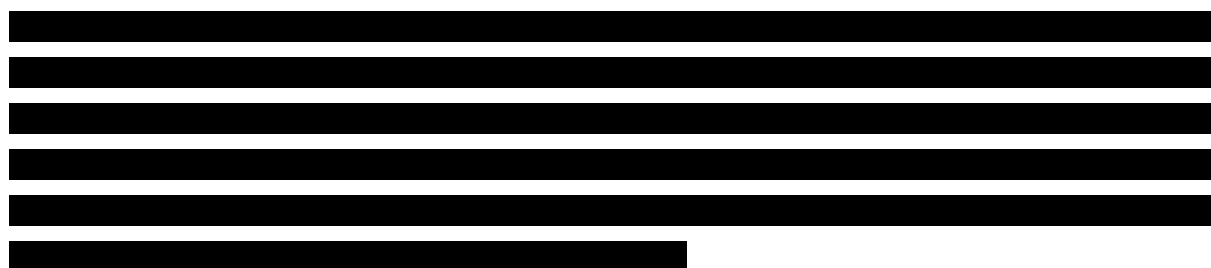


Tabela 11.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji włączonej do badań ZUMA-3, INO-VATE, TOWER i PACE w ramach przeprowadzonych porównań [opracowanie własne]

Charakterystyka	ZUMA-3 vs INO-VATE		ZUMA-3 vs TOWER		ZUMA-3 vs INO-VATE		ZUMA-3 vs TOWER		
	BREX	INO	BREX	BLINA	BREX	ST	BREX	ST	
Liczebność populacji	71	164	71	271	71	162	71	134	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	44 (19–84)	47 (18–78)	44 (19–84)	37 (18–80)	44 (19–84)	48 (18–79)	44 (19–84)	37 (18–78)	
Pacjenci w wieku ≥65 r.ż. (%)	15%	37% ^a	15%	12%	15%	36% ^a	15%	11%	
Płeć (% kobiet)	42%	44%	42%	40%	42%	37%	42%	43%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	25%	38%	25%	35%	25%	38%	25%	39%
	1	75%	49%	75%	49%	75%	49%	75%	46%
	2	nd	13%	nd	15%	nd	12%	nd	15%
	bd	nd	0%	nd	0%	nd	1%	nd	1%
Obecność chromosomu Ph (%)	27%	13%	27%	nd	27%	17%	27%	nd	
Choroba pozaszpikowa (%)	11%	nd	11%	nd	11%	nd	11%	nd	
Brak klinicznych objawów zajęcia OUN (%)	97% ^d	nd	97% ^d	nd	97% ^d	nd	97% ^d	nd	
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	15%	68%	15%	42%	15%	63%	15%	49%
	2	35%	31%	35%	34%	35%	36%	35%	32%
	3	27%	nd	27%	17%	27%	nd	27%	12%
	4	16%	nd	16%	5%	16%	nd	16%	4%
	5	4%	nd	4%	3%	4%	nd	4%	4%
	6	1%	nd	1%	bd	1%	nd	1%	bd
	8	1%	nd	1%	bd	1%	nd	1%	bd
	bd	nd	1%	nd	nd	nd	1%	nd	nd

Charakterystyka		ZUMA-3 vs INO-VATE		ZUMA-3 vs TOWER		ZUMA-3 vs INO-VATE		ZUMA-3 vs TOWER	
		BREX	INO	BREX	BLINA	BREX	ST	BREX	ST
Przebyte SCT (%)	Allo-SCT	39%	18%	39%	35%	39%	20%	39%	34%
	Auto-SCT	4%		4%	bd	4%		4%	bd
Choroba oporna lub nawrotowa (%)	Choroba pierwotnie oporna na leczenie	30%	bd	30%	17%	30%	bd	30%	20%
	Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po ≥ 2 liniach terapii	76%	nd	76%	12%	76%	nd	76%	12%
	Pierwszy nawrót następujący po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy	28%	60%	28%	40%	28%	67%	28%	37%
	Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po allo-SCT	41%	bd	41%	17%	41%	bd	41%	20%
	Niesprecyzowane	nd	bd	nd	1%	nd	bd	nd	0%

bd – brak danych, nd – nie dotyczy.

a) Dane odnoszą się do pacjentów w wieku ≥ 55 r.ż.

Wszyscy pacjenci z badania PACE przebyli do 3 uprzednich linii terapii, w pracy ZUMA-3 większość (77%) osób również przebyła do 3 wcześniejszych linii leczenia, a pozostali byli leczeni w ramach linii 4. lub kolejnych.

Większość włączonych do badania PACE osób (81%) było uprzednio leczonych ≥ 2 inhibitorami kinazy tyrozynowej, a u pozostałych chorych zastosowano uprzednio tylko 1 linię leczenia lekami z tej grupy. Najczęściej stosowano imatynib (u 84% pacjentów), następnie dazatynib (94%) i nilotinib (41%). W badaniu ZUMA-3 pacjentów Ph+ kwalifikowano do badania pod warunkiem wystąpienia braku tolerancji na terapię inhibitorami kinaz tyrozynowych albo wystąpieniem choroby opornej lub nawrotowej, pomimo zastosowania co najmniej 2 różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Obie populacje były zatem zbliżone odnośnie do tych charakterystyk.

Nie zidentyfikowano informacji o rodzajach terapii stosowanych przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania PACE poza SCT, które przeprowadzono u 28% pacjentów, co jest wartością nieco niższą w porównaniu do odnotowanej w ramach ZUMA-3 (Tabela 17).

Autorzy porównań pośrednich z dostosowaniem typu MAIC przeprowadzonych dla porównań z BREX dla BLINA, INO, ST odstąpili od porównania z PONA ze względu na zbyt małą liczebność próby z Ph+ i ryzyko uzyskania bardzo niskich wartości ESS świadczących o obniżonej wiarygodności porównania. Wobec powyższego ograniczono się do porównania metodą jakościową, poprzez zestawienie wyników obu badań. Podejście to jest spójne z tym uwzględnionym w ramach procesu oceny dla BREX stosowanego w B-ALL przeprowadzonego przez NICE [32].

Tabela 16.

Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji włączonej do badań ZUMA-3 i PACE w ramach przeprowadzonych porównań [opracowanie własne]

Charakterystyka	ZUMA-3 vs PACE	
	BREX	PONA
Liczebność populacji	71	32
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	44 (19–84)	62 (20–80)
Pacjenci w wieku ≥ 65 r.ż. (%)	15%	41%
Płeć (% kobiet)	42%	38%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	25%
	1	75%
	2	nd
Obecność chromosomu Ph (%)	27%	100%
Choroba pozaszpikowa (%)	11%	bd
Brak klinicznych objawów zajęcia OUN (%)	97%	bd
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	15%
	2	35%
	3	27%
		38%

Charakterystyka	ZUMA-3 vs PACE		
	BREX	PONA	
4	16%	0%	
5	4%	x	
6	1%	x	
8	1%	x	
Przebyte SCT (%)	Allo-SCT	39%	28%
	Auto-SCT	4%	
Choroba oporna lub nawrotowa (%)	Choroba pierwotnie oporna na leczenie	30%	Oporność na dazatynib lub nilotynib 84%
	Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po ≥ 2 liniach terapii	76%	Brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib 6%
	Pierwszy nawrót następujący po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy	28%	
	Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po allo-SCT	41%	Oporność i brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib 16%

bd – brak danych

Tabela 17.

Rodzaj poprzednio stosowanego leczenia w poszczególnych badaniach dla ZUMA-3 i PACE

Poprzednio stosowane leczenie (%)	ZUMA-3	PACE
	BREX	PONA ^a
BLINA	46%	bd
INO	23%	bd
Inhibitory kinazy tyrozynowej ^b	bd ^c	100% ^d
Allo-SCT	39%	28% ^e
Auto-SCT	4%	
Radioterapia	23% ^f	bd

bd – brak danych, nd – nie dotyczy.

a) Rejestracja w FDA 14 grudnia 2012 roku [80].

b) Stosowane wyłącznie w przypadku obecności chromosomu Ph. Wyróżnia się inhibitory I generacji (imatynib), II generacji (bosutynib, dazatynib, nilotynib) i III generacji (ponatynib).

c) Jednym z kryteriów włączenia do badania był w przypadku B-ALL z obecnym chromosomem Ph brak tolerancji terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych albo choroba oporna lub nawrotowa pomimo stosowania dwóch różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych – 27% pacjentów z populacji ITT fazy II badania ZUMA-3 wykazywało obecność chromosomu Ph.

d) Jednym z kryteriów włączenia do badania była oporność lub brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib albo pojawienie się mutacji T315I w trakcie terapii jakimkolwiek inhibitorem kinazy tyrozynowej.

e) Nie sprecyzowano jaki rodzaj SCT przebyli pacjenci.

f) Dane pochodzą z raportu NICE 2023.

4.6.3. ZUMA-3 vs SCHOLAR-3

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono pracę SCHOLAR-3 obejmującą porównanie pośrednie BREX z przekrojem aktualnie stosowanych terapii tj. SoC (*standard of care* – BLINA, INO, ST). Dane dotyczące skuteczności BREX pochodzą z badania ZUMA-3. Dane dla komparatora uzyskano z wcześniej przeprowadzonych badań klinicznych zgodnych pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z badaniem ZUMA-3, które zidentyfikowano w ramach przeszukania bazy MEDS

(*Medidata Enterprise Data Store*). Na podstawie danych dla pojedynczych pacjentów (niezagregowanych) utworzono grupę kontrolną (*synthetic control*), dopasowaną do populacji badania ZUMA-3 z wykorzystaniem techniki dokładnego dopasowania (*exact matching*) dla liczby przebytych linii leczenia oraz przebytego allo-SCT oraz przy użyciu *propensity score* dla pozostałych czynników (wiek, płeć, status ECOG, status Ph, odsetek blastów w szpiku oraz obecność zmian pozaszpikowych). Największe standaryzowane różnice pomiędzy poszczególnymi parametrami charakterystyki pacjentów w populacji BREX i SoC dotyczą: stopnia nacieczenia szpiku kostnego, wieku pacjentów, obecności chromosomu Ph, charakteru choroby jako pierwotnie opornej na leczenie (Tabela 19).

W ramach zdefiniowanej grupy kontrolnej (SoC) wyodrębniono 3 grupy: pierwszą obejmującą wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej BLINA ani INO (SCA-1) oraz drugą uwzględniającą pacjentów uprzednio leczonych BLINA lub INO (SCA-2) oraz trzecią łączną, w skład której wchodziły populacje SCA-1 oraz SCA-2.

Analizy porównawcze przeprowadzono dla populacji ITT oraz mITT. Populacja mITT obejmowała wszystkich pacjentów, którzy faktycznie otrzymali przypisaną terapię tj. BREX (ZUMA-3) lub SoC (SCA), natomiast populacja ITT uwzględniała wszystkich pacjentów włączonych do badań z intencją podania przypisanej terapii tj. w przypadku ZUMA-3 wszystkich, którzy zostali poddani leukaferizie, a w przypadku SoC, wszystkich u których zaplanowano podanie tej terapii (bez względu na to czy faktycznie ją otrzymali).

Dla każdej zdefiniowanej populacji (ITT, mITT) przeprowadzono porównanie BREX vs SoC w następujących podgrupach:

- BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii BLINA lub INO,
- BLINA/INO(+) – pacjenci poddawani wcześniej terapii BLINA lub INO,
- BLINA/INO(+/-) – populacja łączna obejmująca pacjentów niezależnie od wcześniejszego leczenia BLINA lub INO (Rysunek 5).

W dostępnych publikacjach dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów leczonych SoC (SCA) odnoszą się wyłącznie do populacji mITT. Mediana wieku populacji dla każdej podgrupy, niezależnie od wcześniejszego przebiegu terapii BLINA lub INO, wynosiła 45 lat. Około 40–45% osób stanowiły kobiety. Stan sprawności wg ECOG był zbliżony w obu podgrupach, a większość (65%) stanowiły osoby o stanie sprawności 1. Obecność chromosomu Ph potwierdzono u 15–20% pacjentów, a pierwotną oporność na leczenie u 30–35% pacjentów. Największe zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi grupami dotyczyło liczby przebytych linii leczenia – w przypadku populacji BLINA/INO(-) 80% populacji przebyło nie więcej niż 2 linie leczenia, natomiast w grupie BLINA/INO(+) 75% osób przebyło więcej niż 2 linie leczenia. Szczegółowa charakterystyka pacjentów znajduje się w Aneksie (Aneks B.5).

W populacji mITT w ramach SoC u pacjentów BLINA/INO(-) niemal połowa otrzymywała BLINA, a pozostali chemioterapię, natomiast w podgrupie BLINA/INO(+) zdecydowana większość chorych

otrzymywała chemioterapię (Tabela 18). W ramach chemioterapii stosowano następujące schematy: HIDAC, FLAG, a także schematy oparte na mitoksantronie, metotreksacie, lub kłofarabinie.

Tabela 18.
Charakterystyka terapii stosowanych w populacji mITT badania SCHOLAR-3^a

Stosowane leczenie	Populacja BLINA/INO(-)	Populacja BLINA/INO(+)
BLINA	45%	5%
INO	0%	5%
Chemioterapia standardowa	55%	90%

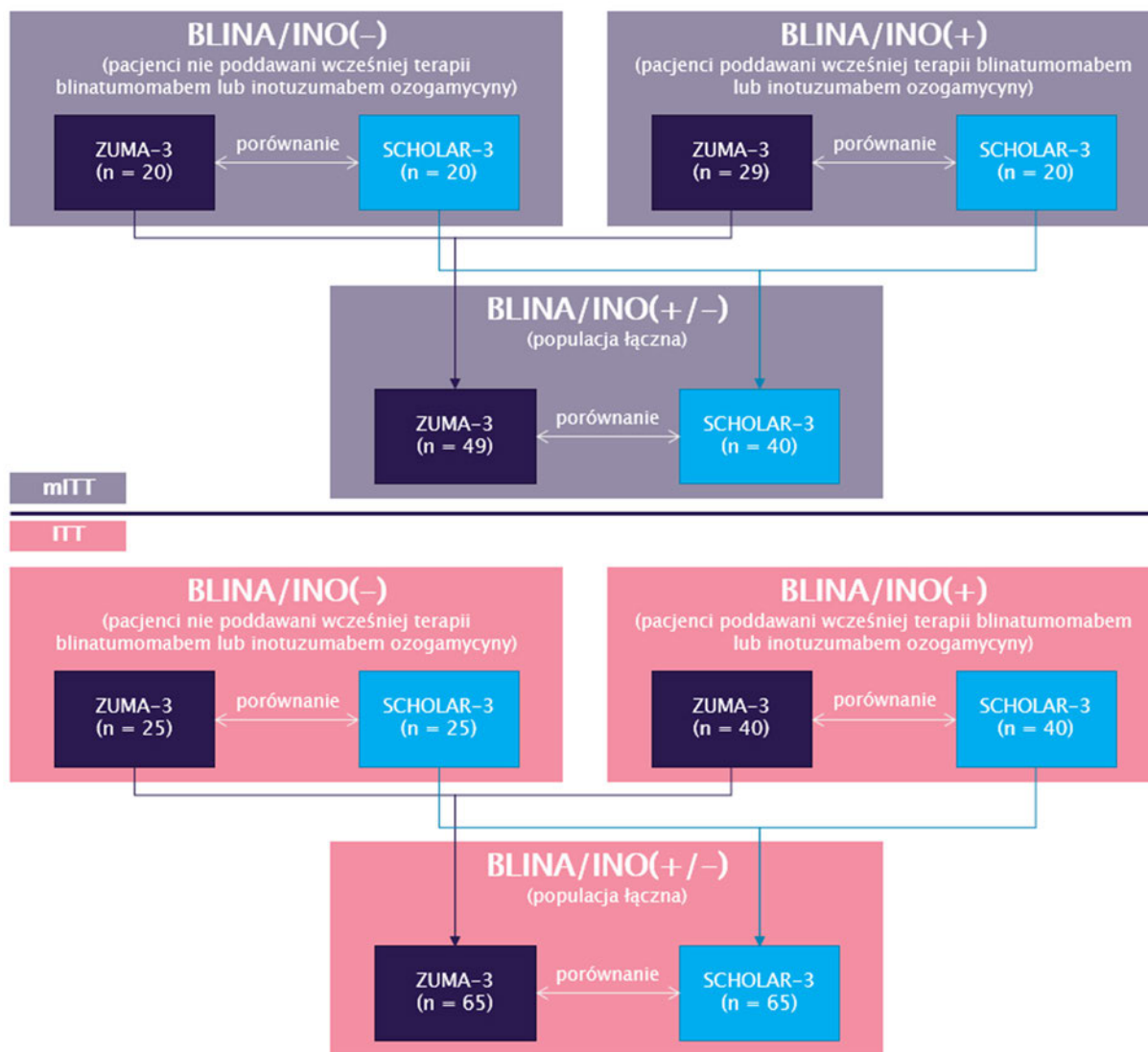
a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

Przed przeprowadzeniem porównania pośredniego, charakterystyka pacjentów z badania obserwacyjnego została skorygowana i dostosowana względem charakterystyk populacji pacjentów z badania ZUMA-3. Zmienne, w ramach których zastosowano dokładne dostosowanie danych pacjentów (ang. *exact matching*) to przebyte linie leczenia i wcześniejsze przebycie allo-SCT. Natomiast zmienne, w ramach których zastosowano dopasowanie grup pacjentów (ang. *propensity score matching*) to:

- wiek pacjentów,
- płeć pacjentów,
- obecność chromosomu Ph,
- stopień nacieczenia szpiku kostnego,
- obecność choroby pozaszpikowej,
- stan sprawności ECOG (Tabela 19).

W ramach porównania pośredniego BREX i ST przeprowadzono analizy wyników w 6 grupach – po 3 w ramach populacji ITT i mITT (osoby wcześniej nie leczone BLINA lub INO, osoby po przebyciu terapii BLINA lub INO i niezależnie od statusu przebycia takiego leczenia; Tabela 20).

Rysunek 5.
Uproszczony schemat porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3



Populacja ITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 i poddanych leukaferizie lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3 z intencją otrzymania SoC.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 którzy otrzymali infuzję BREX lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3, którzy otrzymali SoC..

Tabela 19.
Charakterystyka populacji mITT włączonej do porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3^a

Charakterystyka	BLINA/INO(-)			BLINA/INO(+)			BLINA/INO(+/-)			
	ZUMA-3	SCHOLAR-3	Standaryzowana różnica	ZUMA-3	SCHOLAR-3	Standaryzowana różnica	ZUMA-3	SCHOLAR-3	Standaryzowana różnica	
Liczebność populacji	20	20	x	29	20	x	49	40	x	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	43 (21–68)	45 (20–72)	-0,138	40 (19–84)	46 (19–70)	-0,197	40 (19–84)	45 (19–72)	-0,181	
Płeć (%)	Mężczyźni	60%	60%	0	66%	55%	0,216	63%	57%	0,118
	Kobiety	40%	40%	x	34%	45%	x	37%	43%	x
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	35%	0	31%	35%	-0,084	33%	35%	-0,050
	1	65%	65%	x	69%	65%	x	67%	65%	x
Chromosom Ph (%)	Obecny	20%	15%	0,135	21%	20%	0,017	20%	18%	0,074
	Brak lub nieznyany	80%	85%	x	79%	80%	x	80%	82%	x
Choroba pozaszpikowa (%)	Obecna	5%	5%	0	17%	15%	0,061	12%	10%	0,071
	Brak lub nieznyana	95%	95%	x	83%	85%	x	88%	90%	x
Liczba przebytych linii leczenia (%)	≤2	80%	80%	0	38%	25%	0,281	55%	53%	0,052
	>2	20%	20%	x	62%	75%	x	45%	47%	x
Przebyte allo-SCT (%)	Tak	35%	35%	0	45%	35%	0,202	41%	35%	0,120
	Nie lub nieznyane	65%	65%	x	55%	65%	x	59%	65%	x
Choroba pierwotnie oporna na leczenie (%)	Tak	35%	30%	0,114	28%	35%	-0,160	31%	33%	-0,041
	Nie lub nieznyane	65%	70%	x	72%	65%	x	69%	67%	x
Nacieczenie szpiku kostnego: mediana (zakres)	50% (2–100)	38% (0–100)	0,215	70% (2–98)	78% (0–94)	-0,357	60% (2–98)	63% (0–100)	-0,032	

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny.

BLINA/INO(+) – pacjenci poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny

BLINA/INO(+/-) – populacja łączna pacjentów nie poddawanych i poddawanych wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny

Populacja ITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 i poddanych leukaferizie lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3 z intencją otrzymania SoC.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 którzy otrzymali infuzję BREX lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3, którzy otrzymali SoC.

Tabela 20.
Dostępne punkty końcowe w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3

Punkty końcowe	mITT			ITT		
	BLINA/INO(-)	BLINA/INO(+)	BLINA/INO(+/-)	BLINA/INO(-)	BLINA/INO(+)	BLINA/INO(+/-)
Przeżycie całkowite	✓	✓	✓	✓	✓	✓
18-miesięczne przeżycie całkowite	✓	X	X	X	X	X
Przeżycie wolne od nawrotu choroby	✓	X	X	✓	X	X
Remisja choroby	✓	X	✓	✓	X	X

BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny.

BLINA/INO(+)- pacjenci poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny

BLINA/INO(+/-) – populacja łączna pacjentów nie poddawanych i poddawanych wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny

Populacja ITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 i poddanych leukaferizie lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3 z intencją otrzymania SoC.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 którzy otrzymali infuzję BREX lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3, którzy otrzymali SoC.

4.7. Podsumowanie i zakres analizy klinicznej

Ze względu na brak badań z grupą kontrolną, porównania BREX z komparatorami mają charakter porównań pośrednich, które przeprowadzono metodą MAIC względem BLINA, INO i chemioterapii standardowej w zakresie OS i RFS [32] natomiast dla pozostałych punktów końcowych w formie zestawienia jakościowego wyników (remisja choroby, MRD, bezpieczeństwo i jakość życia).

Ponadto ze względu na brak porównań z dostosowaniem dla BREX vs PONA, porównanie z tą terapią również ma charakter jakościowy w postaci tabelarycznego zestawienia wyników. Opisane powyżej zastosowane podejście metodologiczne w ramach analizy klinicznej zostało również zaakceptowane przez brytyjską agencję HTA (NICE) w toku oceny wniosku dla produktu leczniczego Tecartus® stosowanego w B-ALL [32].

Natomiast dla przekroju terapii stosowanych w ALL, dla których dane pochodzą z rejestru (INO, BLINA, ST) dostępne są porównania z dostosowaniem (*propensity-score matching*) opublikowane w pracy SCHOLAR-3 dla OS, RFS oraz remisji choroby. Ze względu na dostępność porównań oddzielnie z każdym z komparatorów, to wyniki porównań MAIC prezentowano w pierwszej kolejności, a następnie przedstawiano porównania z przekrojem terapii (SCHOLAR-3).

Tabela 21. Szczegółowa ocena możliwości przeprowadzenia porównań pośrednich odnośnie poszczególnych punktów końcowych

Punkt końcowy	INO (INO-VATE)	BLINA (TOWER)	Chemioterapia standardowa/ST (INO-VATE, TOWER)	PONA (PACE)	SoC – przekrój terapii stosowanych w ALL (INO, BLINA, ST)
Przeżycie całkowite pacjentów	MAIC	MAIC	MAIC	Ocena jakościowa	SCHOLAR-3
Przeżycie wolne od nawrotu choroby	MAIC	MAIC	MAIC	Ocena jakościowa	SCHOLAR-3
Remisja choroby	Brak możliwości przeprowadzenia porównania ze względu na rozbieżne kryteria oceny (Cheson 2007 w ZUMA-3 i Cheson 2003 w INO-VATE)	Ocena jakościowa; zestawienie tabelaryczne wyników badań ZUMA-3 vs TOWER ze względu na zastosowanie w obu badaniach identycznych kryteriów oceny zarówno w przypadku choroby szpikowej jak i pozaszpikowej (według zmodyfikowanych kryteriów Cheson 2007)		Brak możliwości przeprowadzenia porównania ze względu na rozbieżne kryteria oceny (Cheson 2007 w ZUMA-3 i Talpaz 2006, O'Brien 2003 i Kantarjian 2010, a do oceny odpowiedzi cytogenetycznej stosowano dostosowane kryteria Kantarjian 2006, Talpaz 2006 i NCCN 2012 (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>))	SCHOLAR-3
Minimalna choroba resztkowa	Ocena jakościowa; zestawienie tabelaryczne wyników badań			Brak możliwości przeprowadzenia porównania ze względu na brak danych dla komparatora w badaniu PACE	x
Bezpieczeństwo terapii	Ocena jakościowa; zestawienie tabelaryczne wyników badań				x
Jakość życia	Ocena jakościowa; zestawienie tabelaryczne wyników badań ZUMA-3 vs INO-VATE (BREX vs INO i BREX vs ST) w zakresie oceny wykonanej przy użyciu kwestionariusza zastosowanego w ZUMA-3, tj. EQ-5D (VAS i Index Score)*	TOWER: Brak możliwości przeprowadzenia porównania. W badaniu TOWER (BLINA i ST) do oceny jakości życia zastosowano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, którego nie zastosowano w pracy ZUMA-3. INO-VATE: Ocena jakościowa; zestawienie tabelaryczne wyników badań ZUMA-3 vs INO-VATE (BREX vs INO i BREX vs ST) w zakresie oceny wykonanej przy użyciu kwestionariusza zastosowanego w ZUMA-3, tj. EQ-5D (VAS i Index Score)*		Brak możliwości przeprowadzenia porównania ze względu na brak danych dla komparatora w badaniu PACE	x

*W ramach ZUMA-3 ocena została przeprowadzona kwestionariuszem EQ-5D-5L, a w INO-VATE kwestionariuszem EQ-5D-3L

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Przeżycie całkowite

5.1.1. Wpływ terapii BREX na OS

Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów w wieku co najmniej 26 lat, którzy otrzymali infuzję BREX w ramach fazy I oraz fazy II badania ZUMA-3 wyniosła ponad 2 lata, a wśród pacjentów z fazy II badania prawie 3 lata (Wykres 1, Wykres 2, Tabela 22). Estymowane odsetki całkowitego przeżycia w 36. miesiącu obserwacji wyniosły 47% dla populacji mITT z fazy I i II badania ZUMA-3 (Tabela 23).

Tabela 22.
Przeżycie całkowite u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3

Populacja	Wiek pacjentów	N	mOB	Mediana OS [95% CI]
Faza I + II				
mITT	≥26 lat	63	41,6 mies. ^d	26,0 mies. [15,9; 60,4]
mITT	≥18 lat	78	41,6 mies. ^a	25,6 mies. [16,2; 47,0]
mITT	≥18 lat		29,7 mies. ^b	25,4 mies. [16,2; NE]
Faza II				
mITT	≥26 lat	43	38,8 mies. ^d	34,1 mies. [15,9; NE]
mITT	≥18 lat	55	38,8 mies. ^a	26,0 mies. [16,2; NE]
mITT	≥18 lat		26,8 mies. ^b	25,4 mies. [16,2; NE]
ITT ^b	≥18 lat	71	bd ^e	23,1 mies. [10,4; NE]
ITT ^f	≥18 lat	71	bd	19,2 mies. [10,4; NE]
Faza I				
mITT	≥18 lat	23	39,9 mies. ^c	22,4 mies. [bd, bd]

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*).

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

b) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

c) Dane pochodzą z publikacji Shah 2021a.

d) Dane pochodzą z publikacji Shah 2023b i posteru Shah 2023c. Analiza post-hoc.

e) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

f) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. *Cut-off*: 09.09.2020.

Tabela 23.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym wśród chorych z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3

N	mOB	Wiek pacjentów	Czas od otrzymania terapii	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Faza I + II				
63	41,6 mies. ^c	≥26 lat	36 mies.	47% [34; 59]
78	41,6 mies. ^b	≥18 lat	36 mies.	46% [34; 57]
	29,7 mies. ^a	≥18 lat	24 mies.	52% [40; 63]
Faza II				
43	26,8 mies.	≥26 lat	24 mies.	58% [41; 71]
55	38,8 mies. ^c	≥18 lat	36 mies.	47% [33; 60]
	26,8 mies. ^a	≥18 lat	24 mies.	56% [41; 68]
	16,4 mies. ^a	≥18 lat	18 mies.	59% [42; 72]
		≥18 lat	12 mies.	71% [57; 82]

mOB – mediana okresu obserwacji.

Wyniki dla populacji mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

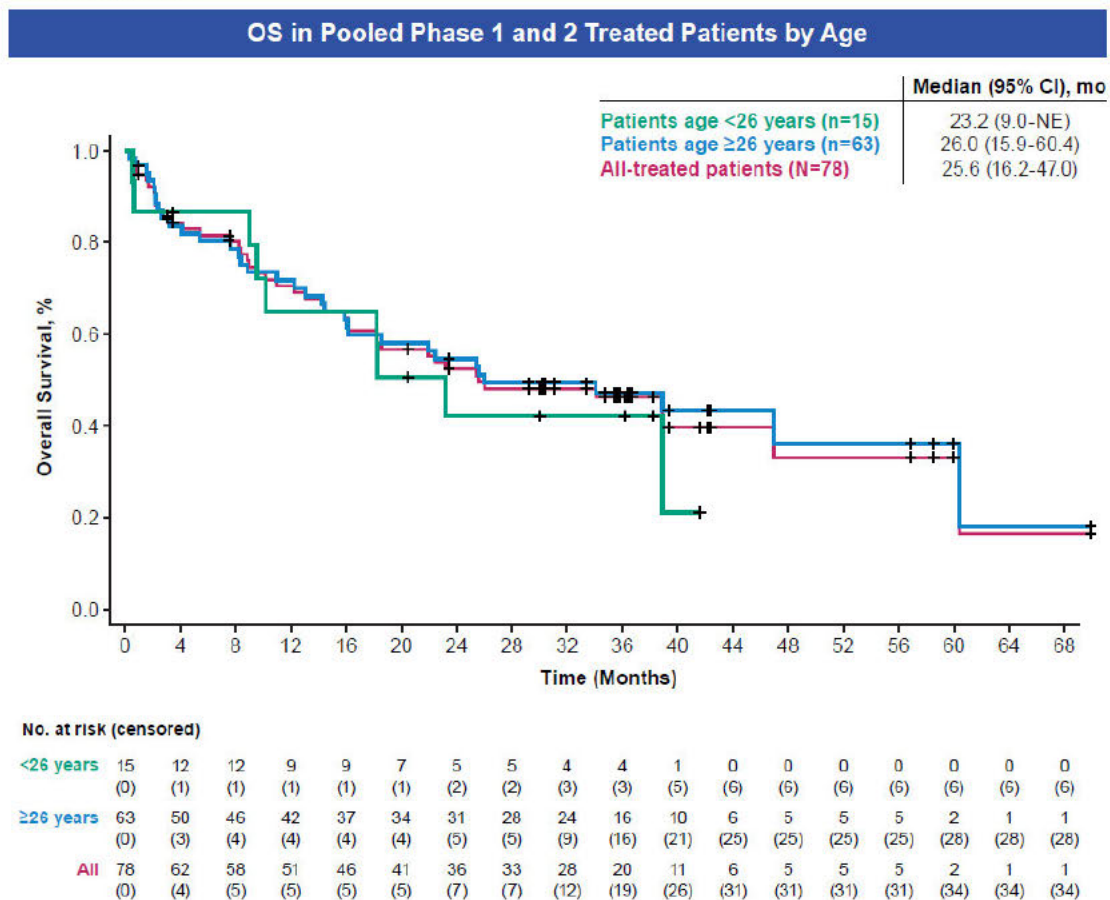
a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Shah 2023c.

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Hadjvassileva 2023.

Wykres 1.

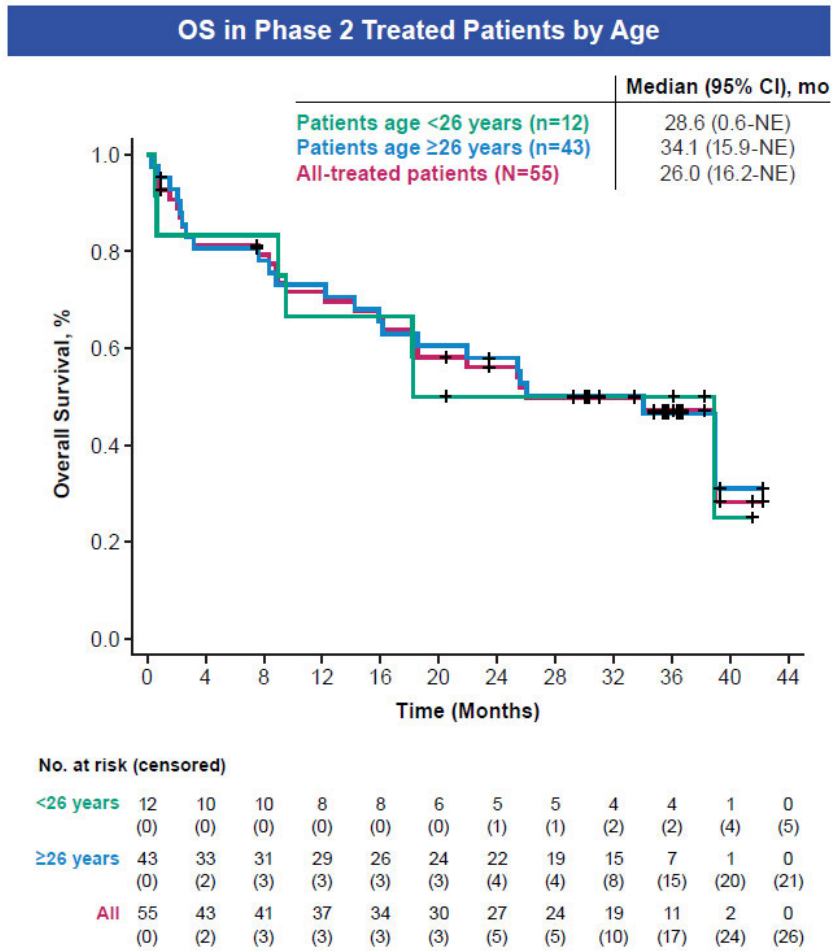
Przeżycie całkowite u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT dla wieku ≥26 lat ramach analizy łącznej fazy I i II badania ZUMA-3



Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

Mediana okresu obserwacji: 41,6 mies. Źródło grafiki: Shah 2023c

Wykres 2.
Przeżycie całkowite u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT dla wieku ≥26 lat ramach analizy fazy II badania ZUMA-3



Mo, month; NE, not estimable; OS, overall survival.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.
Mediana okresu obserwacji: 38,8 mies. Źródło grafiki: Shah 2023c

[Redacted text block]

5 [Redacted text block]

5.1.3. Porównanie jakościowe z PONA

W podgrupie pacjentów z Ph+ odsetek całkowitych przeżyć w 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii był ponad 2-krotnie większy wśród pacjentów leczonych BREX niż w grupie PONA (93% vs 40%; Tabela 26).

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych BREX wynosiła od 2 do blisko 3 lat, a zatem była od ok. 3-4 razy dłuższą niż wśród osób leczonych PONA (8 mies., Tabela 25). Także estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w 36. miesiącu obserwacji były znacznie wyższe u osób leczonych BREX w porównaniu z pacjentami leczonymi PONA (46–47% vs 12%; Tabela 26). Powyższe różnice świadczą o wyraźnej przewadze BREX nad PONA, potwierdzając zarazem bardzo dobre działanie terapeutyczne BREX w opornej lub nawrotowej B-ALL.

Tabela 25.
Przeżycie całkowite dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX lub PONA w ramach badań ZUMA-3 i PACE

Terapia	Populacja	Wiek pacjentów	mOB	N	Mediana [95% CI]
BREX	mITT faza I + II	≥26 lat	41,6 mies. ^f	63	26,0 mies. [15,9; 60,4]
	mITT faza I + II	≥18 lat	41,6 mies. ^a	78	25,6 mies. [16,2; 47,0]
	mITT faza II	≥26 lat	38,8 mies. ^f	43	34,1 mies. [15,9; NE]
	mITT faza II	≥18 lat	38,8 mies. ^a	55	26,0 mies. [16,2; NE]
	mITT faza I	≥18 lat	39,9 mies. ^b	23	22,4 mies. [bd, bd]
	ITT faza II	≥18 lat	bd ^{c,d}	71	23,1 mies. [10,4; NE]
PONA ^e	ITT	≥18 lat	6 mies.	32	8 mies. [bd, bd]

Populacja ITT – odnośnie ZUMA-3 populacja ta dotyczy analizy uwzględniającej wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferazie, a odnośnie PACE populacja ta dotyczy wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

W badaniu PACE dla PONA 100% chorych miało Ph+. W badaniu ZUMA-3 dla BREX 22–27% pacjentów miało Ph+.

bd – brak danych;

NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*).

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

b) Dane pochodzą z publikacji Shah 2021a.

c) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

d) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

e) Dane pochodzą z publikacji Cortes 2013.

f) Dane pochodzą z publikacji Shah 2023c.

Tabela 26.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym wśród chorych z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX lub PONA w ramach badań ZUMA-3 i PACE

Czas od otrzymania terapii	Terapia	Populacja	mOB	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	BREX ^a	mITT faza II	16,4 mies.	15	93% [bd; bd] (Ph+)
				55	71% [57; 82]
		ITT faza II	bd ^b	71	62% [49; 73]
24 mies.	PONA ^c	ITT	6 mies.	32	40% [bd, bd] (Ph+)
	BREX ^a	mITT faza I + II	29,7 mies.	78	52% [40; 63]

Czas od otrzymania terapii	Terapia	Populacja	mOB	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
36 mies.		mITT faza II	26,8 mies.	55	56% [41; 68]
		ITT faza II	bd ^d	71	49% [36; 61]
	PONA ^e	ITT	bd ^f	32	18% [bd, bd] (Ph+)
	BREX	mITT faza I + II ^a	41,6 mies.	63	47% [34; 59]*
		mITT faza I + II ^a	41,6 mies.	78	46% [34; 57]
		mITT faza II ^b	38,8 mies.	55	47% [33; 60]
	PONA	ITT	5,4 mies.	32	12% [bd, bd] (Ph+)

Populacja ITT – odnośnie ZUMA-3 populacja ta dotyczy analizy uwzględniającej wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie, a odnośnie PACE populacja ta dotyczy wszystkich pacjentów włączonych do badania. Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX. bd – brak danych.

*Wynik dla subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 26 lat. Pozostałe wyniki dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat.

W badaniu PACE dla PONA 100% chorych miało Ph+. W badaniu ZUMA-3 dla BREX 22–27% pacjentów miało Ph+.

(Ph+) – pacjenci z obecnością chromosomu Philadelphia. Pozostałe wyniki są dla populacji niezależnie od braku lub obecności Ph (Ph+/-).

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) *Cut-off*: 09.09.2020, mOB dla populacji mITT wynosiła 16,4 mies.

c) Dane pochodzą z publikacji Cortes 2013.

d) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Cortes 2014.

f) *Cut-off*: 6.01.2014, mOB dla całej populacji włączonej do badania wynosił 27,9 mies.

g) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Shah 2023c.

h) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

5.1.4. Porównanie pośrednie z przekrojem terapii (SCHOLAR-3)

W populacji mITT mediana przeżycia całkowitego u pacjentów, którzy otrzymali BREX wynosiła ok. 25 mies. a w grupie SoC była ponad 4 razy krótsza i wynosiła 5,5 mies. W analizie statystycznej wykazano ponad 3-krotną poprawę przeżycia całkowitego w grupie leczonej BREX względem grupy kontrolnej. Analiza w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia wykazała, przewagę BREX w podgrupie BLINA/INO(-), natomiast w podgrupie BLINA/INO(+) również obserwowano różnicę na korzyść BREX, aczkolwiek nie przekroczyła ona granicy istotności statystycznej. Zbliżone rezultaty uzyskano również w analizie ITT (Tabela 27).

W analizie mITT w podgrupie BLINA/INO(-) estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 18. miesiącu od rozpoczęcia terapii wynosiło 80% w ramieniu BREX oraz 22% u pacjentów otrzymujących SoC (Tabela 28).

Tabela 27.

Przeżycie całkowite w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies.^a

Badanie/terapia	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p-value
mITT				
Brak wcześniejszego leczenia BLINA i INO (BLINA/INO(-))				
ZUMA-3/BREX	20	NR [18,2; NE]	0,15 [0,05; 0,45]	0,0001
SCHOLAR-3/SoC	20	5,5 mies. [1,9; 12,1]		
Wcześniejsze leczenie BLINA lub INO (BLINA/INO(+))				
ZUMA-3/BREX	29	15,9 mies. [3,2; 26]	0,55 [0,26; 1,13]	bd

Badanie/terapia	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p-value
SCHOLAR-3/SoC	20	4,8 mies. [2,7; 12,4]		
Niezależnie od wcześniejszego leczenia BLINA/INO (BLINA/INO(+/-))				
ZUMA-3/BREX	49	25,4 mies. [15,9; NE]	0,32 [0,18; 0,58]	0,0001
SCHOLAR-3/SoC	40	5,5 mies. [3,3; 9,2]		
ITT				
Brak wcześniejszego leczenia BLINA i INO (BLINA/INO(-))				
ZUMA-3/BREX	25	NR [NE; NE]	0,21 [0,08; 0,55]	0,0006
SCHOLAR-3/SoC	25	8,5 mies. [4,2; 20,3]		
Wcześniejsze leczenie BLINA lub INO (BLINA/INO(+))				
ZUMA-3/BREX	40	9,7 mies. [4,1; 19,0]	0,66 [0,37; 1,17]	0,1405
SCHOLAR-3/SoC	40	4,7 mies. [3,5; 6,8]		
Niezależnie od wcześniejszego leczenia BLINA/INO (BLINA/INO(+/-))				
ZUMA-3/BREX	65	23,1 mies. [9,9; NE]	0,47 [0,29; 0,76]	0,0011
SCHOLAR-3/SoC	65	6,0 mies. [4,2; 7,3]		

BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny.

BLINA/INO(+) – pacjenci poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny

BLINA/INO(+/-) – populacja łączna pacjentów nie poddawanych i poddawanych wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny

Populacja ITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 i poddanych leukaferizie lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3 z intencją otrzymania SoC.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 którzy otrzymali infuzję BREX lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3, którzy otrzymali SoC.

bd – brak danych; NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

Tabela 28.

Estymowane odsetki pacjentów z 18-miesięcznym przeżyciem całkowitym w populacji mITT BLINA/INO(-) w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies.^a

Badanie	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
ZUMA-3/BREX	20	80% [55; 92]
SCHOLAR-3/SoC	20	22% [6; 44]

BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 którzy otrzymali infuzję BREX lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3, którzy otrzymali SoC.

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

5.2. Nawrót choroby

5.2.1. Wpływ terapii BREX na RFS

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu B-ALL w populacji mITT: fazy I + II leczonej BREX w ramach badania ZUMA-3 wyniosła blisko 1 rok zarówno w przypadku cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT jak i przy braku takiego cenzorowania (Tabela 29). Z kolei odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby po 18 miesiącach wynosił 35–38% (Tabela 30).

Tabela 29.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów z nawrotową lub oporną B-ALL leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3

mOB	Wiek pacjentów	Cenzorowanie pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT		Bez cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Populacja mITT: faza I + II					
41,6 mies. ^c	≥26 lat	bd	11,6 mies. [5,6; 22,1]	bd	bd
41,6 mies. ^a	≥18 lat	63 ^b	11,7 mies. [6,1; 20,5]	78	11,7 mies. [6,1; 20,5]
Populacja mITT: faza II					
38,8 mies. ^c	≥26 lat	bd	10,3 mies. [2,3; 22,1]	bd	bd
38,8 mies. ^a	≥18 lat	44 ^d	11,6 mies. [2,7; 20,5]	55	11,7 mies. [2,8; 20,5]
Populacja ITT: Faza II					
bd ^g	≥18 lat	71		7,0 mies. [0,0; 13,2]	
bd ^f	≥18 lat	71		3,7 mies. [0,0; 12,9]	

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji. Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

b) Przyjęto na podstawie informacji z Shah 2022a o 15 osobach, które przeżyły allo-SCT po terapii BREX w ramach populacji łącznej fazy I + II badania ZUMA-3.

c) Dane pochodzą z publikacji Shah 2023c.

d) W abstrakcie konferencyjnym Hadjivassileva 2023 podano, że 20% spośród 55 pacjentów z populacji mITT przeżyło allo-SCT po terapii BREX, na tej podstawie obliczono liczbę osób, które zostały włączone do analizy przeżycia wolnego od nawrotu choroby z cenzorowaniem pacjentów poddanych allo-SCT w momencie jego przeprowadzenia.

e) Przyjęto na podstawie informacji z Shah 2022a o 11 osobach, które przeżyły allo-SCT po terapii BREX w ramach populacji łącznej fazy I + II badania ZUMA-3.

f) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a. *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies. Nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych.g) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. *Cut-off*: 09.09.2020. Nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych.

Tabela 30.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT ramach badania ZUMA-3

mOB	Czas od otrzymania terapii	Cenzorowanie pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT		Bez cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Faza I + II					
29,7 mies. ^a	18 mies.	63 ^b	38% [25; 51] ^c	78	bd
Faza II					
16,4 mies. ^a	3 mies.	45 ^d	60% [46; 72] ^e	55	bd
	6 mies.	45 ^d	58% [43; 70] ^e		
	9 mies.	45 ^d	54% [39; 67] ^e		
	12 mies.	45 ^d	44% [29; 59] ^e		
26,8 mies. ^f	18 mies.	44 ^g	35% [21; 51]	55	42% [28; 55]

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

Wyniki dla populacji w wieku 18 lat i więcej.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Przyjęto na podstawie informacji z Shah 2022a o 15 osobach, które przeżyły allo-SCT po terapii BREX w ramach populacji łącznej fazy I + II badania ZUMA-3.

c) W dokumencie źródłowym nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych jednakże wynik przedstawiony w abstrakcie konferencyjnym Shah 2022c dla estymowanego odsetka pacjentów z 18-miesięcznym przeżyciem wolnym od nawrotu choroby z cenzorowaniem w momencie przeprowadzenia allo-SCT dla analogicznego *cut-off* z 23.07.2021 dla populacji mITT z fazy II badania ZUMA-3 jest tożsamy z wynikami prezentowanymi w dokumencie źródłowym dla niniejszych

danych, tj. raporcie EMA 2022, wobec czego przyjęto, że wyniki przedstawione w raporcie EMA 2022 odnoszą się do cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT.

d) Przyjęto na podstawie informacji z Shah 2021a o 10 osobach, które przeżyły allo-SCT po terapii BREX w ramach fazy II badania ZUMA-3.

e) W dokumencie źródłowym nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych – przyjęto, że wynik odnosi się do cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT zgodnie z przypisem litera d.

f) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2022c.

g) W publikacji Shah 2022a dla analogicznego *cut-off* podano, że 11 spośród 55 pacjentów z populacji mITT przeżyło allo-SCT po terapii BREX, na tej podstawie obliczono liczbę osób, które zostały włączono do analizy przeżycia wolnego od nawrotu choroby z cenzorowaniem pacjentów poddanych allo-SCT w momencie jego przeprowadzenia.

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.3. Porównanie jakościowe z PONA

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby u pacjentów leczonych BREX wyniosła niespełna rok (od 10,3 do 11,6 mies. w zależności od rodzaju analizy), natomiast w grupie leczonej PONA w ramach badania PACE była ponad 3-krotnie krótsza, osiągając wartość 3 mies. (Tabela 32). Znaczne różnice pomiędzy interwencjami obserwowano również w zakresie estymowanego odsetka pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby w 12. miesiącu obserwacji, który wynosił 44% dla BREX oraz jedynie 7% dla PONA (Tabela 33).

Tabela 32.
Przeżycie wolne od nawrotu choroby lub progresji w ramach porównania badań ZUMA-3 i PACE

Punkt końcowy	Terapia	Wiek pacjentów	Populacja	mOB	N	Mediana [95% CI]
Przeżycie wolne od nawrotu choroby	BREX	≥26 lat	mITT faza I + II	41,6 mies.	bd	11,6 mies. [5,6; 22,1]
			mITT faza II	38,8 mies.	bd	10,3 mies. [2,3; 22,1]
		≥18 lat	mITT faza I + II ^a	41,6 mies.	78	11,7 mies. [6,1; 20,5]
		≥18 lat	mITT faza II ^a	38,8 mies.	55	11,7 mies. [2,8; 20,5]
		≥18 lat	ITT faza II ^d	bd	71	7,0 mies. [0,0; 13,2]
		≥18 lat	ITT faza II ^b	bd ^e	71	3,7 mies. [0,0; 12,9]
Przeżycie wolne od progresji choroby	PONA	≥18 lat	ITT	6 mies.	32	3,0 mies. [bd, bd]

Populacja ITT – odnośnie ZUMA-3 populacja ta dotyczy analizy uwzględniającej wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie, a odnośnie PACE populacja ta dotyczy wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

bd – brak danych.

W badaniu PACE dla PONA 100% chorych miało Ph+. W badaniu ZUMA-3 dla BREX 22–27% pacjentów miało Ph+.

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadvivassileva 2023 i odnoszą się do wyników bez cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT.

b) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a, a w dokumencie nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych.

c) Cut-off: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

d) Dane pochodzą z raportu EMA 2022. Cut-off: 09.09.2020.

Tabela 33.
Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem wolnym od nawrotu choroby lub progresji w ramach porównania badań ZUMA-3 i PACE

Punkt końcowy	Terapia	Populacja	mOB	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Przeżycie wolne od nawrotu choroby	BREX ^a	mITT faza II ^b	16,4 mies.	45	44% [29; 59]e
		ITT faza II ^c	bd ^d	71	45% [31; 57]
Przeżycie wolne od progresji choroby	PONA	ITT ^c	6 mies.	32	7% [bd, bd]

Populacja ITT – odnośnie ZUMA-3 populacja ta dotyczy analizy uwzględniającej wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie, a odnośnie PACE populacja ta dotyczy wszystkich pacjentów włączonych do badania.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

Wyniki dla populacji w wieku 18 lat i więcej. W badaniu PACE dla PONA 100% chorych miało Ph+. W badaniu ZUMA-3 dla BREX 22–27% pacjentów miało Ph+.

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane odnoszą się do wyników z cenzorowaniem pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT.

c) Nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych.

d) Cut-off: 09.09.2020, mOB dla populacji mITT wynosiła 16,4 mies.

5.2.4. Porównanie pośrednie z przekrojem terapii (SCHOLAR-3)

W podgrupie pacjentów BLINA/INO(-) stosowanie BREX w porównaniu z SoC związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 82% w populacji mITT oraz o 55% w populacji ITT (Tabela 34). Nie raportowano wyników dla pacjentów uprzednio leczonych INO lub BLINA.

Tabela 34.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby w populacji BLINA/INO(-) w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies.^a

Populacja	Badanie	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p-value
mITT	ZUMA-3/BREX	20	20,5 mies. [2,8; NE]	0,18 [0,1; 0,5]	0,0001
	SCHOLAR-3/SoC	20	0 mies. [0; 4,6]		
ITT	ZUMA-3/BREX	25	11,5 [3,0; NE]	0,45 [0,21; 0,95]	0,0337
	SCHOLAR-3/SoC	25	0,0 [0,0; 4,6]		

BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny.

Populacja ITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 i poddanych leukaferizie lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3 z intencją otrzymania SoC.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 którzy otrzymali infuzję BREX lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3, którzy otrzymali SoC.

NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*).

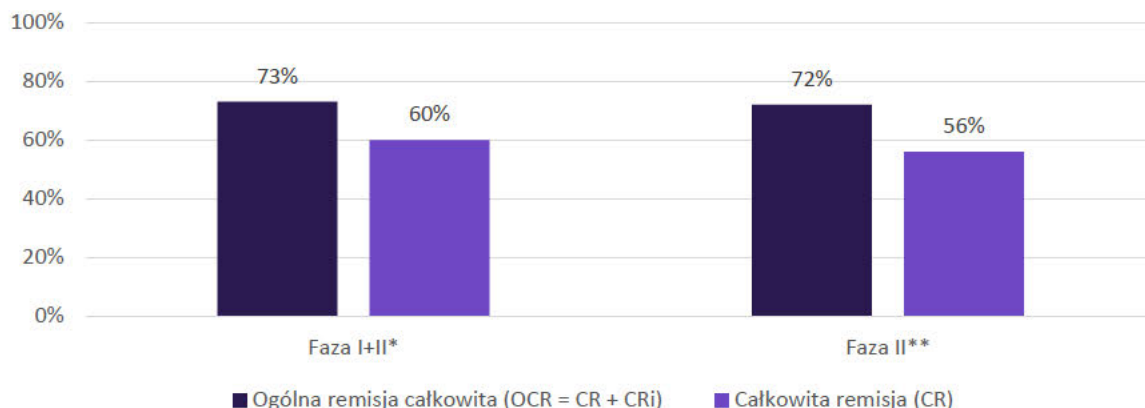
a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

5.3. Remisja choroby

5.3.1. Wpływ terapii BREX na remisję choroby

Dane z okresu obserwacji, którego mediana wyniosła około 3,5 roku wskazują, że w populacji mITT w ramach fazy I oraz fazy II badania ZUMA-3, ogólny odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby był wysoki i wynosił 73%, w tym u 60% pacjentów wystąpiła remisja całkowita (Wykres 3, Tabela 35). Ponadto remisja pojawiała się stosunkowo szybko i utrzymywał się dość długo. Mediana czasu do uzyskania remisji wyniosła 1,1 mies., a mediana czasu trwania remisji od 12,8 mies. dla fazy II badania do ponad 20 mies. dla populacji obejmującej obie fazy badania (Tabela 36, Tabela 39).

Wykres 3.

Remisja choroby w ocenie niezależnej komisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 26 lat w populacji mITT badania ZUMA-3

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

*Mediana okresu obserwacji: 41,6 mies.

**Mediana okresu obserwacji: 38,8 mies.

Tabela 35.

Ocena remisji choroby u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 26 lat w populacji mITT badania ZUMA-3^a

mOB	Punkt końcowy	Ocena niezależnej komisji n/N (%)
Faza I + II		
41,6 mies. ^a	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	31/43 (72%)
	Całkowita remisja (CR)	24/43 (56%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	7/43 (16%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	3/43 (7%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	8/43 (19%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	bd
Faza II		
38,8 mies. ^a	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	46/63 (73%)
	Całkowita remisja (CR)	38/63 (60%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	8/63 (13%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	5/63 (8%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	11/63 (17%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	bd

Ocena niezależnej komisji. Brak danych dla oceny badacza.

bd – brak danych, BFBM – hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (ang. *blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow*)
CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematologic recovery*), CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematological recovery*), mOB – mediana okresu obserwacji, OCR – ogólna remisja całkowita (ang. *overall complete remission*).

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2023c.

Tabela 36.

Czas trwania remisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 26 lat w populacji mITT badania ZUMA-3^a

Faza badania	N	mOB	Mediana [95% CI]
I + II	63	41,6 mies.	20,0 mies. [9,4; 24,1]

Faza badania	N	mOB	Mediana [95% CI]
II	43	38,8 mies.	12,8 mies. [5,2; 24,1]

mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*). Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX. Uwzględnione cenzorowanie pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2023c.

Tabela 37.

Ocena remisji choroby u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥18 lat w populacji mITT badania ZUMA-3

mOB	Punkt końcowy	Ocena niezależnej komisji n/N (%)
Faza I + II		
41,6 mies. ^a	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	57/78 (73%)
	Całkowita remisja (CR)	47/78 (60%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	10/78 (13%)
	Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) ^b	0/78 (0%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	6/78 (8%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	12/78 (15%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	3/78 (4%)
Faza II		
38,8 mies. ^a	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	39/55 (71%)
	Całkowita remisja (CR)	31/55 (56%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	8/55 (15%)
	Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) ^b	0/55 (0%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	4/55 (7%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	9/55 (16%)
Faza I		
39,9 mies. ^d	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	18/23 (78%)
	Całkowita remisja (CR)	16/23 (70%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	2/23 (8%) ^e

Ocena niezależnej komisji. Brak danych dla oceny badacza.

bd – brak danych, BFBM – hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (ang. *blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow*)
 CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRh – całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematologic recovery*), CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematological recovery*), mOB – mediana okresu obserwacji, OCR – ogólna remisja całkowita (ang. *overall complete remission*).

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

b) Obliczenia własne na podstawie sumy innych rodzajów uzyskanej remisji.

c) Dane pochodzą z raportu NICE 2023.

d) Dane pochodzą z publikacji Shah 2021a.

Tabela 38.

Czas trwania remisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥18 lat w populacji mITT badania ZUMA-3

mOB	Cenzorowanie pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT		Bez cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Populacja mITT: faza I + II				

mOB	Cenzorowanie pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT		Bez cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
41,6 mies.	63	18,6 mies. [9,6; 24,1]	78	20 mies. [10,3; 24,1]
Populacja mITT: faza II				
38,8 mies.	44	14,6 mies. [9,4; 24,1]	55	18,6 mies. [9,6; 23,6]

mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*).

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

Tabela 39.

Czas do uzyskania remisji całkowitej u osób które uzyskały ogólną remisję całkowitą^a wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT w ramach II fazy badania ZUMA-3^b

N	mOB	Mediana [95% CI]
39	26,8 mies.	1,1 mies. [0,85; 2,99]

mOB – mediana okresu obserwacji.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

a) Ogólna remisja całkowita zdefiniowana jako suma osób, które uzyskały całkowitą remisję lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

5.3.2. Porównanie jakościowe z BLINA i ST

Stosowany w ramach badania ZUMA-3 BREX cechował się wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących remisję choroby (73%) w porównaniu z pacjentami leczonymi BLINA (44%) lub ST (25%) w ramach badania TOWER (Tabela 40). Wśród leczonych BREX mediana czasu trwania remisji od 12,8 mies. dla fazy II badania do ponad 20 mies. dla populacji obejmującej obie fazy badania, natomiast dla leczonych BLINA lub ST mediany te były znacznie krótsze wynosząc 7,3 mies. i 4,6 mies. (Tabela 41).

Ze względu na różnice w zastosowanych kryteriach oceny remisji choroby porównanie BREX z INO i PONA nie jest miarodajne.

Niemniej dla przedstawienia pełnego obrazu skuteczności komparatorów zdecydowano się dodatkowo opisać w tym miejscu wyniki z badań INO-VATE i PACE⁶. W badaniu INO-VATE remisję choroby uzyskało 73% pacjentów leczonych INO i 30% osób leczonych ST, ale czas trwania tych remisji był krótki, osiągając odpowiednio 4,6 mies. oraz 3,1 mies. Z kolei w badaniu PACE wśród leczonych PONA odpowiedź hematologiczną (MaHR) uzyskało 41% chorych, a cytogenetyczną (MCyR) 47% pacjentów, a mediana czasu trwania tych odpowiedzi również była krótka (ok. 3-4 mies.).

⁶ AWA Bespona 2019

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/101/AWA/101_AWA_OT.4331.26.2019_Bespona_BIP.pdf

AWA Iclusig 2016

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AWA/104_AWA_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+.pdf

Tabela 40.
Ocena remisji choroby w ramach porównania badań ZUMA-3 i TOWER^a

mOB	Punkt końcowy	Ocena niezależnej komisji n/N (%)
ZUMA-3/ BREX, populacja mITT		
Faza I + II		
41,6 mies. ^b	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	57/78 (73%)
	Całkowita remisja (CR)	47/78 (60%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	10/78 (13%)
	Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) ^c	0/78 (0%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	6/78 (8%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	12/78 (15%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	3/78 (4%)
Faza II		
38,8 mies. ^b	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	39/55 (71%)
	Całkowita remisja (CR)	31/55 (56%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	8/55 (15%)
	Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) ^c	0/55 (0%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	4/55 (7%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	9/55 (16%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	3/55 (5%)
TOWER / BLINA^d		
11,7 mies.	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi + CRh)	119/271 (44%)
	Całkowita remisja (CR)	91/271 (34%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	4/271 (2%)
	Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	24/271 (9%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	9/271 (3%)
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	6/271 (2%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	41/271 (15%)
	Progresja choroby (PD)	25/271 (9%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	68/271 (25%)
TOWER / ST^e		
11,8 mies.	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi + CRh)	33/134 (25%)
	Całkowita remisja (CR)	21/134 (16%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	6/134 (5%)
	Całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (CRh)	6/134 (5%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	4/134 (3%)
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	9/134 (7%)
Brak odpowiedzi na leczenie	15/134 (11%)	

mOB	Punkt końcowy	Ocena niezależnej komisji n/N (%)
	Progresja choroby (PD)	8/134 (6%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	65/134 (49%)

a) W ramach badania TOWER przeprowadzana była ocena uzyskania remisji w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

c) Obliczone na podstawie sumy innych rodzajów uzyskanej remisji.

d) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

e) Dane pochodzą z raportu NICE 2023.

f) Dane pochodzą z publikacji Shah 2021a.

g) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

h) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

i) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Tabela 41.

Czas trwania remisji (CR lub CRi) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT i ITT w ramach badania ZUMA-3

mOB	Cenzorowanie pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT		Bez cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
ZUMA-3/ BREX populacja mITT				
Faza I + II				
41,6 mies. ^a	63 ^b	18,6 mies. [9,6; 24,1]	78	20 mies. [10,3; 24,1]
Faza II				
38,8 mies. ^a	44 ^d	14,6 mies. [9,4; 24,1]	55	18,6 mies. [9,6; 23,6]
TOWER / BLINA				
711,7 mies.	119		7,3 mies. [5,8; 9,9]	
TOWER / ST				
11,8 mies.	34		4,6 mies. [1,8; 19,0]	

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

b) Przyjęto na podstawie informacji z Shah 2022a o 15 osobach, które przeżyły allo-SCT po terapii BREX w ramach populacji łącznej fazy I + II badania ZUMA-3.

c) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

d) W abstrakcie konferencyjnym Hadjivassileva 2023 podano, że 20% spośród 55 pacjentów z populacji mITT przeżyło allo-SCT po terapii BREX, na tej podstawie obliczono liczbę osób, które zostały włączone do analizy przeżycia wolnego od nawrotu choroby z cenzorowaniem pacjentów poddanych allo-SCT w momencie jego przeprowadzenia.

e) Przyjęto na podstawie informacji z Shah 2022a o 11 osobach, które przeżyły allo-SCT po terapii BREX w ramach populacji fazy II badania ZUMA-3.

f) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

g) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

h) Brak informacji o liczbie pacjentów, którzy zostali poddani cenzorowaniu po allo-SCT, podano liczbę pacjentów ogółem w populacji ITT.

i) W dokumencie źródłowym nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych, jednakże biorąc pod uwagę wyniki dla populacji mITT prezentowane w ramach tego samego dokumentu źródłowego i tego samego *cut-off* wartość wskazuje na wynik dla pacjentów cenzorowanych i tak przyjęto.

5.3.3. Porównanie pośrednie z przekrojem terapii (SCHOLAR-3)

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie BREX związane było z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby niż w przypadku stosowania SoC zarówno w grupie BLINA/INO(+/-) w analizie mITT jak i w grupie BLINA/INO(-) z analizie ITT oraz mITT (Tabela 42).

Tabela 42.

Ocena remisji choroby w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies,

Populacja	Badanie	n/N (%)		OR [95% CI]	p-value	
		Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	Całkowita remisja (CR)			
Brak wcześniejszego leczenia BLINA i INO (BLINA/INO(-))^a						
mITT	ZUMA-3/BREX	17/20 (85%)	7/20 (35%)	10,5 [2,3; 48,7]	0,0031	
	SCHOLAR-3/SoC	15/20 (75%)	6/20 (30%)			
	Niezależnie od wcześniejszego leczenia BLINA/INO (BLINA/INO(+/-))^b					
	ZUMA-3/BREX	34/49 (70%)	bd	4,1 [1,8; 9,3]	0,0009	
SCHOLAR-3/SoC	14/40 (36%)	bd				
Brak wcześniejszego leczenia BLINA i INO (BLINA/INO(-))^a						
ITT	ZUMA-3/BREX	18/25 (72%)	16/25 (64%)	4,6 [1,4; 15,1]	0,0222	
	SCHOLAR-3/SoC	9/25 (36%)	8/25 (32%)			

BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny.

BLINA/INO(+/-) – populacja łączna pacjentów nie poddawanych i poddawanych wcześniej terapii blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny

Populacja ITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 i poddanych leukaferizie lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3 z intencją otrzymania SoC.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów włączonych do badania II fazy ZUMA-3 którzy otrzymali infuzję BREX lub pacjentów włączonych do badania SCHOLAR-3, którzy otrzymali SoC.

bd – brak danych; CR – całkowita remisja, CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną, OCR – ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi).

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021c.

5.4. Minimalna choroba resztkowa

5.4.1. Wpływ terapii BREX na MRD

W populacji mITT w ramach fazy I oraz fazy II badania ZUMA-3 negatywizację minimalnej choroby resztkowej na poziomie $<10^{-4}$ (nieobecność 1 komórki nowotworowej na 10^4 białych komórek krwi) uzyskało 80% pacjentów w dłuższym okresie obserwacji (mediana 2,5 roku). Z kolei w nieco krótszym okresie obserwacji (mediana 16 mies.) negatywizacja minimalnej choroby resztkowej ogółem została osiągnięta u 76% osób, natomiast wśród osób z OCR lub CR aż u 97% pacjentów (Tabela 43).

Tabela 43.

Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (na poziomie $<10^{-4}$) wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT badania ZUMA-3

Punkt końcowy	mOB	n/N (%)
Faza I + II^a		
Ogólna negatywna MRD	29,7 mies.	62/78 (80%)
Faza II^b		
Ogólna negatywna MRD	16,4 mies.	42/55 (76%)
Negatywna MRD wśród osób z OCR (CR + CRi)		38/39 (97%)

Punkt końcowy	mOB	n/N (%)
Negatywna MRD wśród osób z CR		30/31 (97%)
Negatywna MRD wśród osób z CRi		8/8 (100%)

mOB – mediana okresu obserwacji, MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*).

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

Wyniki dla pacjentów w wieku ≥ 18 lat. Brak danych dla subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 26 lat.

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2023.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

5.4.2. Porównanie jakościowe z INO, BLINA i ST

W populacji mITT fazy II badania ZUMA-3 spośród chorych, u których uzyskano ogólną remisję całkowitą, negatywizację minimalnej choroby resztkowej osiągnęło 97% pacjentów leczonych BREX, a zatem znacznie więcej niż w przypadku komparatorów tj. INO (78%), BLINA (62%) oraz ST (32-49%) (Tabela 44).

Porównanie BREX z PONA odnośnie do negatywizacji minimalnej choroby resztkowej nie było możliwe, gdyż w badaniu klinicznym PACE nie przeprowadzono oceny tego punktu końcowego.

Tabela 44.

Odsetek osób uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (na poziomie $<10^{-4}$) wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT leczonej BREX w ramach II fazy badania ZUMA-3 oraz leczonych INO, BLINA i ST

Badanie /terapia	Punkt końcowy	mOB	n/N (%)
ZUMA-3/ BREX	Ogólna negatywna MRD	29,7 mies. ^a	62/78 (80%)
	Ogólna negatywna MRD		42/55 (76%)
	Negatywna MRD wśród osób z OCR (CR + CRi)	16,4 mies. ^b	38/39 (97%)
	Negatywna MRD wśród osób z CR		30/31 (97%)
	Negatywna MRD wśród osób z CRi		8/8 (100%)
INO-VATE ^c / INO	Negatywna MRD wśród osób z OCR (CR + CRi)		69/88 (78%)
	Negatywna MRD wśród osób z CR	bd ^d	35/39 (76%)
	Negatywna MRD wśród osób z CRi		34/39 (69%)
TOWER/ BLINA ^{d,e}	Ogólna negatywna MRD		81/271 (30%)
	Negatywna MRD wśród osób z OCR (CR + CRi + CRh)	11,7 mies.	74/119 (62%)
	Negatywna MRD wśród osób z CR		57/91 (63%)
INO-VATE/ ST ^c	Negatywna MRD wśród osób z OCR (CR + CRi)		9/32 (28%)
	Negatywna MRD wśród osób z CR	bd ^d	6/19 (32%)
	Negatywna MRD wśród osób z CRi		3/13 (23%)
TOWER/ ST ^{d,e}	Ogólna negatywna MRD		19/134 (14%)
	Negatywna MRD wśród osób z OCR (CR + CRi + CRh)	11,8 mies.	16/33 (49%)
	Negatywna MRD wśród osób z CR		11/21 (52%)

mOB – mediana okresu obserwacji, MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*).

ITT218 – pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji w ramach badania INO-VATE, populacja w której oceniano remisję choroby.

- a) Dane pochodzą z raportu NICE 2023.
- b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.
- c) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.
- d) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.
- e) W ramach badania TOWER przeprowadzana była ocena uzyskania MRD w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

5.5. Bezpieczeństwo terapii

5.5.1. Profil bezpieczeństwa BREX

U wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali BREX w ustalonej dawce docelowej stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego AE, natomiast AE ≥ 3 . stopnia raportowano u 95% pacjentów z fazy II oraz 100% pacjentów z fazy I. U 93% osób z fazy II badania ZUMA-3 wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE; ang. *treatment-emergent adverse events*; Tabela 45).

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii CAR-T, w tym terapii BREX za szczególnie istotne AE uznaje się zespół uwalniania cytokin (CRS; ang. *cytokine release syndrome*) oraz zdarzenia neurologiczne (Tabela 46). W ramach fazy II badania ZUMA-3 wystąpienie CRS odnotowano u 89% pacjentów, natomiast zdarzenia neurologiczne u 60% osób. Niemniej większość tego typu zdarzeń cechowała się łagodnym nasileniem. W przypadku CRS AE stopnia 1. lub 2. raportowano u 20% i 45% pacjentów, dla zdarzeń neurologicznych 11% i 24% odpowiednio (Tabela 48).

Wśród pacjentów leczonych BREX w II fazie badania ZUMA-3 najczęściej raportowano AE niespecyficzne, takie jak: gorączka (95%), niedociśnienie (67%) oraz niedokrwistość (53%). Wśród objawów CRS najczęściej wymieniano gorączkę (94%) oraz niedociśnienie (67%), a wśród zdarzeń neurologicznych – drżenia (27%), splątanie (25%) oraz encefalopatię (22%; Tabela 47). Należy jednak zaznaczyć, że większość raportowanych AE klasyfikowano jako zdarzenia ≤ 3 . stopnia (Tabela 48).

Najczęściej występującymi TRAE u pacjentów leczonych BREX w II fazie badania ZUMA-3 były gorączka (84%), niedociśnienie (62%) oraz tachykardia zatokowa (35%), a wśród TRAE ≥ 3 . stopnia gorączka (36%), niedociśnienie (29%) oraz niedotlenienie (20%; Tabela 49). Niedociśnienie, gorączka i niedotlenienie były najczęściej występującymi SAE. Występowały one u odpowiednio 29%, 27% i 13% pacjentów leczonych BREX. Jednocześnie zdarzenia te były również najczęstszymi SAE uznanymi za związane z leczeniem występując odpowiednio u 29%, 25% i 13% pacjentów (Tabela 50). Zakażenia wystąpiły u 36% pacjentów biorących udział w badaniu, a najczęściej występującymi zdarzeniami były infekcje bakteryjne (11%, Tabela 51).

Tabela 45.

Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa terapii u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w badaniu ZUMA-3

Punkt końcowy		Faza II		Faza I
		mOB: 26,8 mies. ^a	mOB: 16,4 mies. ^b	mOB: bd ^c
		n/N (%)		
AE	ogółem	55/55 (100%)	55/55 (100%)	23/23 (100%)
	≥3. stopnia	bd	52/55 (95%)	23/23 (100%)
TRAE	ogółem	bd	51/55 (93%)	bd
	≥3. stopnia	bd	49/55 (89%)	bd
SAE	ogółem	41/55 (75%)	41/55 (75%)	bd
	≥3. stopnia	bd	40/55 (73%)	bd
SAE uznane za związane z leczeniem	ogółem	bd	34/55 (62%)	bd
	≥3. stopnia	bd	31/55 (56%)	bd
Infekcje	ogółem	bd	20/55 (36%)	bd
	≥3. stopnia	bd	14/55 (25%)	bd
Zgon	ogółem	25/55 (46%)	20/55 (36%)	bd
Zgon z powodu progresji choroby	ogółem	4/55 (7%)	13/55 (24%)	bd
Zgony uznane za związane z AE (adverse-event-related deaths)	ogółem	11/55 (20%)	10/55 (18%)	bd

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu CADTH 2023.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

c) *Cut-off*: 01.04.2019, dla populacji mITT w ramach całej fazy I badania ZUMA-3 niezależnie od otrzymanej dawki BREX mOB wynosiła 22,1 mies.

Tabela 46.

CRS oraz zdarzenia neurologiczne zareportowane u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w badaniu ZUMA-3

Punkt końcowy		Faza II		Faza I	
		mOB: 26,8 mies. ^a	mOB: 16,4 mies. ^b	mOB: bd ^c	
		n/N (%)	n/N (%)	Pierwotna procedura zarządzania AE ^d n/N (%)	Zmodyfikowana procedura zarządzania AE ^d n/N (%)
CRS	ogółem	49/55 (89%)	49/55 (89%)	14/14 (100%)	9/9 (100%)
	≥3. stopnia	13/55 (24%)	13/55 (24%)	4/14 (29%)	3/9 (33%)
Zdarzenia neurologiczne	ogółem	33/55 (60%)	33/55 (60%)	13/14 (93%)	7/9 (78%)
	≥3. stopnia	bd	14/55 (25%)	9/14 (64%)	1/9 (11%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu CADTH 2023.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

c) *Cut-off*: 01.04.2019, dla populacji mITT w ramach całej fazy I badania ZUMA-3 niezależnie od otrzymanej dawki BREX mOB wynosiła 22,1 mies.

d) Zgodnie z dokumentem źródłowym wśród 23 pacjentów otrzymujących BREX w docelowej ustalonej dawce 14 osób podlegało pierwotnej procedurze postępowania ze zdarzeniami nieporządnymi, a 9 osób podlegało procedurze zmodyfikowanej, która zakładała wcześniejsze wdrożenie sterydów w przypadku wystąpienia neurotoksyczności i zastosowania tocilizumabu tylko w przypadku CRS.

Tabela 47.

Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień zaawansowania występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3

Punkt końcowy	n/N (%)	
	mOB: 26,8 mies. ^a	mOB: 16,4 mies. ^b
Gorączka	52/55 (95%)	52/55 (95%)
Niedociśnienie	37/55 (67%)	37/55 (67%)
Niedokrwistość	29/55 (53%)	29/55 (53%)
Nudności	21/55 (38%)	21/55 (38%)
Tachykardia zatokowa	21/55 (38%)	21/55 (38%)
Ból głowy	20/55 (36%)	20/55 (36%)
Dreszcze	18/55 (33%)	18/55 (33%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi	18/55 (33%)	18/55 (33%)
Niedotlenienie	bd	16/55 (29%)
Zmęczenie	bd	15/55 (27%)
Hipokaliemia	bd	15/55 (27%)
Hipofosfatemia	bd	15/55 (27%)
Zmniejszona liczba neutrofilii we krwi	bd	15/55 (27%)
Drżenie	bd	15/55 (27%)
Splątanie	bd	14/55 (25%)
Tachykardia	bd	14/55 (25%)
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	bd	14/55 (25%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	bd	12/55 (22%)
Biegunka	bd	12/55 (22%)
Encefalopatia	bd	12/55 (22%)
Hipomagnezemia	bd	12/55 (22%)
CRS		
Gorączka	bd	46/49 (94%) ^c
Niedociśnienie	bd	33/49 (67%) ^c
Tachykardia zatokowa	bd	18/49 (37%) ^c
Dreszcze	bd	14/49 (29%) ^c
Niedotlenienie	bd	14/49 (29%) ^c
Tachykardia	bd	12/49 (24%) ^c
Zmęczenie	bd	10/49 (20%) ^c
Ból głowy	bd	10/49 (20%) ^c
Zdarzenia neurologiczne		
Drżenie	bd	15/55 (27%)
Splątanie	bd	14/55 (25%)
Encefalopatia	bd	12/55 (22%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu CADTH 2023 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Wyniki raportowane dla AE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 20\%$ pacjentów.

c) Konkretne zdarzenie niepożądane w dokumencie źródłowym przeliczone zostało na całkowitą liczbę osób u których w dowolnym stopniu wystąpił CRS, tj. 49 pacjentów.

Tabela 48.

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 (mOB: 16,4 mies.)^a

Punkt końcowy	n/N (%)				
	Stopnia 1.	Stopnia 2.	Stopnia 3.	Stopnia 4.	Stopnia 5.
Gorączka	8/55 (15%)	24/55 (44%)	17/55 (31%)	3/55 (5%)	0/55 (0%)
Niedociśnienie	2/55 (4%)	19/55 (35%)	13/55 (24%)	3/55 (5%)	0/55 (0%)
Niedokrwistość	0/55 (0%)	2/55 (4%)	25/55 (45%)	2/55 (4%)	0/55 (0%)
Nudności	12/55 (22%)	9/55 (16%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Tachykardia zatokowa	9/55 (16%)	9/55 (16%)	3/55 (5%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Ból głowy	12/55 (22%)	8/55 (15%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Dreszcze	13/55 (24%)	5/55 (9%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi	1/55 (2%)	0/55 (0%)	3/55 (5%)	14/55 (25%)	0/55 (0%)
Niedotlenienie	1/55 (2%)	4/55 (7%)	7/55 (13%)	4/55 (7%)	0/55 (0%)
Zmęczenie	12/55 (22%)	3/55 (5%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Hipokaliemia	5/55 (9%)	6/55 (11%)	3/55 (5%)	1/55 (2%)	0/55 (0%)
Hipofosfatemia	2/55 (4%)	2/55 (4%)	11/55 (20%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii we krwi	0/55 (0%)	0/55 (0%)	1/55 (2%)	14/55 (25%)	0/55 (0%)
Drżenie	14/55 (25%)	0/55 (0%)	1/55 (2%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Splątanie	5/55 (9%)	7/55 (13%)	2/55 (4%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Tachykardia	3/55 (5%)	11/55 (20%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	0/55 (0%)	1/55 (2%)	4/55 (7%)	9/55 (16%)	0/55 (0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	4/55 (7%)	1/55 (2%)	6/55 (11%)	1/55 (2%)	0/55 (0%)
Biegunka	7/55 (13%)	3/55 (5%)	2/55 (4%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Encefalopatia	1/55 (2%)	7/55 (13%)	3/55 (5%)	1/55 (2%)	0/55 (0%)
Hipomagnezemia	12/55 (22%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
CRS^b					
CRS ogółem	11/55 (20%)	25/55 (45%)	7/55 (13%)	6/55 (11%)	0/55 (0%)
Gorączka	7/49 (14%)	20/49 (41%)	16/49 (33%)	3/49 (6%)	0/49 (0%)
Niedociśnienie	1/49 (2%)	16/49 (33%)	13/49 (27%)	3/49 (6%)	0/49 (0%)
Tachykardia zatokowa	7/49 (14%)	8/49 (16%)	3/49 (6%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Dreszcze	10/49 (20%)	4/49 (8%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Niedotlenienie	1/49 (2%)	2/49 (4%)	7/49 (14%)	4/49 (8%)	0/49 (0%)
Tachykardia	3/49 (6%)	9/49 (18%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Zmęczenie	8/49 (16%)	2/49 (4%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Ból głowy	6/49 (12%)	4/49 (8%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Zdarzenia neurologiczne					
Zdarzenia neurologiczne ogółem	6/55 (11%)	13/55 (24%)	13/55 (24%)	0/55 (0%)	1/55 (2%)

Punkt końcowy	n/N (%)				
	Stopnia 1.	Stopnia 2.	Stopnia 3.	Stopnia 4.	Stopnia 5.
Drżenie	14/55 (25%)	0/55 (0%)	1/55 (2%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Splątanie	5/55 (9%)	7/55 (13%)	2/55 (4%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Encefalopatia	1/55 (2%)	7/55 (13%)	3/55 (5%)	1/55 (2%)	0/55 (0%)

a) Wyniki raportowane dla AE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 20\%$ pacjentów.

b) Konkretnie zdarzenie niepożądane (rodzaj CRS) w dokumencie źródłowym przeliczone zostało przez autorów publikacji Shah 2021a na całkowitą liczbę osób u których w dowolnym stopniu wystąpił CRS, tj. N stanowi 49 pacjentów.

Tabela 49.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 (mOB: 16,4 mies.)^a

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	≥ 3 . stopień
Gorączka	46/55 (84%)	20/55 (36%)
Niedociśnienie	34/55 (62%)	16/55 (29%)
Tachykardia zatokowa	19/55 (35%)	bd
Niedotlenienie	bd	11/55 (20%)

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

Tabela 50.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3

Punkt końcowy	n/N (%)		
	mOB: 26,8 mies. ^a	mOB: 16,4 mies. ^b	
	Ogółem	Ogółem	≥ 3 . stopień
SAE			
Niedociśnienie	16/55 (29%)	16/55 (29%)	13/55 (24%)
Gorączka	15/55 (27%)	15/55 (27%)	6/55 (11%)
Niedotlenienie	7/55 (13%)	7/55 (13%)	7/55 (13%)
SAE uznane za związane z leczeniem			
Niedociśnienie	bd	16/55 (29%)	13/55 (24%)
Gorączka	bd	14/55 (25%)	6/55 (11%)
Niedotlenienie	bd	7/55 (13%)	7/55 (13%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu CADTH 2023 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

Tabela 51.

Infekcje występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 (mOB: 16,4 mies.)^a

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	≥ 3 . stopień
Zapalenie płuc	4/55 (7%)	bd
Bakteriemia	2/55 (4%)	bd

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	≥3. stopień
Sepsa	2/55 (4%)	bd
Wstrząs septyczny	2/55 (4%)	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2/55 (4%)	bd
Infekcje bakteryjne	6/55 (11%)	2/55 (4%)
Infekcje wirusowe	2/55 (4%)	2/55 (4%)
Infekcje oportunistyczne	4/55 (7%)	4/55 (7%)

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane, wszystkie pozostałe infekcje odnotowano u ≤2 osób.

Tabela 52.

Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ustalonej dawce docelowej w fazie I badania ZUMA-3 (mOB: bd^{a)}^b

Punkt końcowy	n/N (%)
Gorączka	11/23 (48%)
Niedociśnienie	11/23 (48%)
Hipofosfatemia	10/23 (43%)
Niedokrwistość	8/23 (35%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi	8/23 (35%)
Niedotlenienie	6/23 (26%)
Encefalopatia	6/23 (26%)
Hiponatremia	3/23 (13%)
Zmniejszenie apetytu	2/23 (9%)
Nudności	1/23 (4%)
Tachykardia zatokowa	1/23 (4%)
Ból głowy	1/23 (4%)
Zmęczenie	1/23 (4%)
Splątanie	1/23 (4%)
Tachykardia	1/23 (4%)
Biegunka	1/23 (4%)
Obrzęki obwodowe	1/23 (4%)
Dreszcze	0/23 (0%)
Hipokaliemia	0/23 (0%)
Drżenie	0/23 (0%)
Hipomagnezemia	0/23 (0%)
Hiperglikemia	0/23 (0%)
Zaparcia	0/23 (0%)

a) Cut-off: 01.04.2019, dla populacji mITT w ramach całej fazy I badania ZUMA-3 niezależnie od otrzymanej dawki BREX mOB wynosiła 22,1 mies.

b) Wyniki raportowane u ≥25% pacjentów.

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia dotyczące CRS oraz zdarzeń neurologicznych zareportowane u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie I badania ZUMA-3 (mOB: bd^a)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Pierwotna procedura zarządzania AE	Zmodyfikowana procedura zarządzania AE
CRS^b		
Gorączka	5/14 (36%)	6/9 (67%)
Niedociśnienie	6/14 (43%)	3/9 (33%)
Tachykardia zatokowa	0/14 (0%)	1/9 (11%)
Niedotlenienie	2/14 (14%)	2/9 (22%)
Przyspieszony oddech	1/14 (7%)	0/9 (0%)
Tachykardia	1/14 (7%)	0/9 (0%)
Dreszcze	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Zmęczenie	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Ból głowy	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Nudności	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Hiponatremia	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Zdarzenia neurologiczne^b		
Splątanie	0/14 (0%)	1/9 (11%)
Afazja	4/14 (29%)	1/9 (11%)
Pobudzenie	1/14 (7%)	1/9 (11%)
Niepokój	1/14 (7%)	1/9 (11%)
Encefalopatia	6/14 (43%)	0/9 (0%)
Napad padaczkowy	2/14 (14%)	0/9 (0%)
Dyzartria	1/14 (7%)	0/9 (0%)
Letarg	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Zmiany stanu psychicznego	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Drżenie	0/14 (0%)	0/9 (0%)
Ataksja	0/14 (0%)	0/9 (0%)

a) *Cut-off*: 01.04.2019, dla populacji mITT w ramach całej fazy I badania ZUMA-3 niezależnie od otrzymanej dawki BREX mOB wynosiła 22,1 mies.

b) Zgodnie z dokumentem źródłowym wśród 23 pacjentów otrzymujących BREX w docelowej ustalonej dawce 14 osób podlegało pierwotnej procedurze postępowania ze zdarzeniami nieporządnymi, a 9 osób podlegało procedurze zmodyfikowanej, która zakładała wcześniejsze wdrożenie sterydów w przypadku wystąpienia neurotoksyczności i zastosowania tocilizumabu tylko w przypadku CRS.

5.5.2. Porównanie jakościowe z INO

Zdarzenia niepożądane ogółem (tj. bez względu na stopień ciężkości) raportowano u wszystkich pacjentów otrzymujących BREX oraz u prawie wszystkich (99%) leczonych INO, natomiast AE ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 95% oraz 91% chorych leczonych BREX oraz INO, odpowiednio. Z kolei TRAE i SAE wystąpiły odpowiednio u 93% i 75% pacjentów leczonych BREX oraz u 88% i

52% pacjentów leczonych INO. Zdarzenia TRAE i SAE ≥ 3 . stopnia dotyczyły odpowiednio 89% i 73% osób z badania ZUMA-3 oraz 70% i 50% w populacji pacjentów leczonych INO (Tabela 54).

Najczęstsze AE ≥ 3 . stopnia występujące wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 to niedokrwistość (49%), gorączka (36%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (31%). Dla populacji leczonej INO w ramach badania INO-VATE najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia były neutrofilia (47%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (41%) (Tabela 55).

Wśród pacjentów leczonych BREX najczęściej raportowanymi TRAE ≥ 3 . stopnia były: gorączka (36%), niedociśnienie (29%) oraz niedotlenienie (20%), natomiast w przypadku pacjentów otrzymujących INO najczęściej występowały: neutropenia (36%), trombocytopenia (24%) oraz leukopenia (18%) (Tabela 56).

Zdarzenia SAE ≥ 3 . stopnia najczęściej występujące u pacjentów leczonych BREX to niedociśnienie (24%), niedotlenienie (13%) oraz gorączka (11%), a wśród osób leczonych INO to gorączka neutropeniczna i choroba zarostowa żył wątrobowych (po 12%) (Tabela 57).

Tabela 54.

Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa BREX (ZUMA-3; faza II) oraz INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy		ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
		BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
		mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
AE	ogółem	55/55 (100%)*	163/164 (99%)
	≥ 3 . stopnia	52/55 (95%)	149/164 (91%)
TRAE	ogółem	51/55 (93%)	144/164 (88%)
	≥ 3 . stopnia	49/55 (89%)	115/164 (70%)
SAE	ogółem	41/55 (75%)*	85/164 (52%)
	≥ 3 . stopnia	40/55 (73%)	72/164 (50%)

mOB – mediana okresu obserwacji. * Gwiazdką oznaczono wynik z raportu CADTH 2023 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,8 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

Tabela 55.

AE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Gorączka	20/55 (36%)	5/164 (3%)
Niedociśnienie	16/55 (29%)	1/164 (1%)
Niedokrwistość	27/55 (49%)	37/164 (23%)
Nudności	0/55 (0%)	3/164 (2%)

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Tachykardia zatokowa	3/55 (5%)	bd
Ból głowy	0/55 (0%)	4/164 (2%)
Dreszcze	0/55 (0%)	0/164 (0%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi	17/55 (31%)	67/164 (41%) ^d
Niedotlenienie	11/55 (20%)	bd
Zmęczenie	0/55 (0%)	4/164 (2%)
Hipokaliemia	4/55 (7%)	11/164 (7%)
Hipofosfatemia	11/55 (20%)	bd
Zmniejszona liczba neutrofilii we krwi	15/55 (27%)	77/164 (47%) ^e
Drżenie	1/55 (2%)	bd
Splątanie	2/55 (4%)	bd
Tachykardia	0/55 (0%)	0/164 (0%)
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	13/55 (23%)	bd
Leukopenia	bd	44/164 (27%)
Limfopenia	bd	27/164 (17%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	7/55 (13%)	6/164 (4%)
Biegunka	2/55 (4%)	1/164 (1%)
Encefalopatia	4/55 (7%)	bd
Hipomagnezemia	0/55 (0%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	44/164 (27%)
Sepsa	bd	bd
Zaparcie	bd	0/164 (0%)
Wymioty	bd	2/164 (1%)
Hiperbilirubinemia	bd	10/164 (6%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	bd	7/164 (4%)
Ból brzucha	bd	3/164 (2%)
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	bd	18/164 (11%)
Bezsenna	bd	0/164 (0%)
Kaszel	bd	0/164 (0%)
Wysypka	bd	0/164 (0%)
Krwawienie z nosa	bd	2/164 (1%)
Zmniejszony apetyt	bd	2/164 (1%)
Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	bd	3/164 (2%)
Ból kończyn	bd	0/164 (0%)
Ból pleców	bd	5/164 (3%)

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Duszność	bd	2/164 (1%)
Zawroty głowy	bd	0/164 (0%)
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	19/164 (12%)
Zapalenie błony śluzowej	bd	1/164 (1%)
Hipokalcemia	bd	3/164 (2%)

bd – brak danych.

a) Wyniki raportowane dla AE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 20\%$ pacjentów. W dokumencie źródłowym dane przedstawiono również oddzielnie dla AE 1., 2., 3., 4. i 5. stopnia, natomiast zsumowanie zdarzeń ≥ 3 . stopnia wykazało tożsame wyniki z najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia przedstawionymi w raporcie EMA 2022. Z tego względu zdecydowano o zsumowaniu każdej pozycji zdarzeń ≥ 3 . stopnia.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019, w której przedstawiono w jednym zestawieniu dane odnoszące się do AE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. INO lub ST, oraz dane odnoszące się do AE ≥ 3 . stopnia.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

d) W publikacji Kantarjian 2019 raportowane jako „trombocytopenia”.

e) W publikacji Kantarjian 2019 raportowane jako „neutropenia”.

Tabela 56.

TRAE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Gorączka	20/55 (36%)	3/164 (2%)
Niedociśnienie	16/55 (29%)	0/164 (0%)
Niedotlenienie	11/55 (20%)	bd
Tachykardia	bd	0/164 (0%)
Trombocytopenia	bd	40/164 (24%)
Neutropenia	bd	59/164 (36%)
Niedokrwistość	bd	20/164 (12%)
Nudności	bd	0/164 (0%)
Gorączka neutropeniczna	bd	23/164 (14%)
Leukopenia	bd	29/164 (18%)
Biegunka	bd	0/164 (0%)
Ból głowy	bd	2/164 (1%)
Limfopenia	bd	19/164 (12%)
Zmęczenie	bd	2/164 (1%)
Zaparcie	bd	0/164 (0%)
Wymioty	bd	1/164 (1%)
Hiperbilirubinemia	bd	6/164 (4%)
Hipokaliemia	bd	2/164 (1%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	bd	1/164 (1%)
Ból brzucha	bd	1/164 (1%)

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	bd	8/164 (5%)
Bezsenna	bd	0/164 (0%)
Kaszel	bd	0/164 (0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	bd	2/164 (1%)
Wysypka	bd	0/164 (0%)
Krwawienie z nosa	bd	1/164 (1%)
Zmniejszony apetyt	bd	2/164 (1%)
Dreszcze	bd	0/164 (0%)
Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	bd	0/164 (0%)
Ból kończyn	bd	0/164 (0%)
Ból pleców	bd	0/164 (0%)
Duszność	bd	0/164 (0%)
Zawroty głowy	bd	0/164 (0%)
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	17/164 (10%)
Zapalenie błony śluzowej	bd	1/164 (1%)
Hipokalcemia	bd	1/164 (1%)

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019, w której przedstawiono w jednym zestawieniu dane odnoszące się do AE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. INO lub ST oraz dane odnoszące się do TRAE.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

Tabela 57.

SAE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Niedociśnienie	13/55 (24%)	0/164 (0%)
Gorączka	6/55 (11%)	2/164 (1%)
Niedotlenienie	7/55 (13%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	19/164 (12%)
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	19/164 (12%)
Sepsa	bd	4/164 (2%)
Progresja choroby	bd	8/164 (5%)
Zapalenie płuc	bd	9/164 (6%)
Niewydolność oddechowa	bd	2/164 (1%)
Posocznica neutropeniczna	bd	3/164 (2%)
Wstrząs septyczny	bd	3/164 (2%)

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	INO (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Grzybicze zapalenie płuc	bd	0/164 (0%)
Hiperbilirubinemia	bd	0/164 (0%)
Krwiak podtwardówkowy	bd	0/164 (0%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019, w której przedstawiono wyniki odnoszące się do SAE raportowanych u $\geq 2\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. INO lub ST. Ze względu na ograniczone dane dla SAE występujących w populacji BREX (tylko 3 najczęstsze zdarzenia) uzupełniono wyniki dla INO o dostępne dane występujące również u $< 2\%$ pacjentów.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

Tabela 58.

AE niezależnie od stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	n/N (%)	
	BREX, ZUMA-3 mOB: 26,8 mies. ^a	INO, INO-VATE ^b , mOB: 29,6 mies.
Gorączka	52/55 (95%)	52/164 (32%)
Niedociśnienie	37/55 (67%)	12/164 (7%)
Niedokrwistość	29/55 (53%)	55/164 (34%)
Nudności	21/55 (38%)	53/164 (33%)
Tachykardia zatokowa	21/55 (38%)	6/164 (4%)
Ból głowy	20/55 (36%)	45/164 (27%)
Dreszcze	18/55 (33%)	18/164 (11%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi	18/55 (33%)	81/164 (49%)

a) Dane pochodzą z raportu CADTH 2023 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019.

5.5.3. Porównanie jakościowe z BLINA

Zdarzenia niepożądane ogółem (tj. bez względu na stopień ciężkości) raportowano u wszystkich pacjentów otrzymujących BREX oraz u prawie wszystkich (99%) leczonych BLINA, natomiast AE ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 95% oraz 87% chorych leczonych BREX oraz BLINA, odpowiednio.

Z kolei TRAE i SAE niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły odpowiednio u 93% i 75% pacjentów leczonych BREX oraz u 80% i 62% pacjentów leczonych BLINA. Zdarzenia TRAE i SAE ≥ 3 . stopnia dotyczyły odpowiednio 89% i 73% osób z badania ZUMA-3, natomiast dla populacji pacjentów leczonych BLINA dostępne są wyłącznie dane odnośnie TRAE ≥ 3 . stopnia, które raportowano u 54% pacjentów (Tabela 59).

Najczęstsze AE ≥ 3 . stopnia występujące wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 to: niedokrwistość (49%), gorączka (36%) i zmniejszona liczba

płytek we krwi (31%). Dla populacji leczonej BLINA w ramach badania TOWER najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia były gorączka neutropeniczna (21%) oraz niedokrwistość (20%) (Tabela 60).

Nie odnaleziono danych dotyczących występowania poszczególnych TRAE w badaniu TOWER, dlatego w tym zakresie niemożliwe było przeprowadzenie porównania jakościowego z BREX.

Zdarzenia SAE ≥ 3 . stopnia najczęściej występujące u pacjentów leczonych BREX to niedociśnienie (24%), niedotlenienie (13%) oraz gorączka (11%), a wśród osób leczonych BLINA to gorączka neutropeniczna (9%) i gorączka (6%) (Tabela 61).

Tabela 59.
Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa BREX (ZUMA-3 faza II) oraz BLINA (TOWER) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a		TOWER ^b	
	BREX (n/N (%))		BLINA (n/N (%))	
	mOB: 16,4 mies.		mOB: 11,7 mies.	
AE	ogółem	55/55 (100%)*	263/267 (99%)	
	≥ 3 . stopnia	52/55 (95%)	231/267 (87%)	
TRAE	ogółem	51/55 (93%)	214/267 (80%)	
	≥ 3 . stopnia	49/55 (89%)	143/267 (54%)	
SAE	ogółem	41/55 (75%)*	165/267 (62%)	
	≥ 3 . stopnia	40/55 (73%)	bd	

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji. * Gwiazdką oznaczono wynik z raportu CADTH 2023 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,8 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Tabela 60.
AE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem BLINA (TOWER) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a		TOWER ^b	
	BREX (n/N (%))		BLINA (n/N (%))	
	mOB: 16,4 mies.		mOB: 11,7 mies.	
Gorączka	20/55 (36%)		19/267 (7%)	
Niedociśnienie	16/55 (29%)		bd	
Niedokrwistość	27/55 (49%)		53/267 (20%)	
Nudności	0/55 (0%)		bd	
Tachykardia zatokowa	3/55 (5%)		bd	
Ból głowy	0/55 (0%)		bd	
Dreszcze	0/55 (0%)		bd	
Zmniejszona liczba płytek we krwi	17/55 (31%)		nd	
Trombocytopenia	bd		39/267 (15%)	
Niedotlenienie	11/55 (20%)		bd	

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	TOWER ^b
	BREX (n/N (%))	BLINA (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 11,7 mies.
Zmęczenie	0/55 (0%)	bd
Hipokaliemia	4/55 (7%)	nd
Hipofosfatemia	11/55 (20%)	bd
Zmniejszona liczba neutrofilów we krwi	15/55 (27%)	nd
Neutropenia	bd	47/267 (18%)
Drżenie	1/55 (2%)	bd
Splątanie	2/55 (4%)	bd
Tachykardia	0/55 (0%)	bd
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	13/55 (23%)	12/267 (5%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	7/55 (13%)	15/267 (6%)
Biegunka	2/55 (4%)	bd
Encefalopatia	4/55 (7%)	bd
Hipomagnezemia	0/55 (0%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	57/267 (21%)
Sepsa	bd	13/267 (5%)

bd – brak danych, nd – nie dotyczy.

a) Wyniki raportowane dla AE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 20\%$ pacjentów. W dokumencie źródłowym dane przedstawiono również oddzielnie dla AE 1., 2., 3., 4. i 5. stopnia, natomiast zsumowanie zdarzeń $\geq 3.$ stopnia wykazało tożsame wyniki z najczęstszymi AE $\geq 3.$ stopnia przedstawionymi w raporcie EMA 2022. Z tego względu zdecydowano o zsumowaniu każdej pozycji zdarzeń $\geq 3.$ stopnia.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2018, w którym przedstawiono wyniki raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. BLINA lub ST. Z tego względu odstąpiono od przedstawiania danych dla wyników raportowanych dla $< 5\%$ pacjentów w ramach danej populacji.

Tabela 61.

SAE dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem BLINA (TOWER) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	TOWER ^b
	BREX (n/N (%))	BLINA (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 11,7 mies.
Niedociśnienie	13/55 (24%)	0/267 (0%) ^c
Gorączka	6/55 (11%)	16/267 (6%)
Niedotlenienie	7/55 (13%)	1/267 (<1%) ^c
Gorączka neutropeniczna	bd	23/267 (9%)
Sepsa	bd	13/267 (5%)
Zapalenie płuc	bd	10/267 (4%)
Przedawkowanie	bd	8/267 (3%)
Wstrząs septyczny	bd	8/267 (3%)
CRS	bd	7/267 (3%)
Sepsa bakteryjna	bd	6/267 (2%)
Infekcja związana z urządzeniem	bd	6/267 (2%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2018 w którym przedstawiono wyniki raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. BLINA lub ST.

c) Ze względu na ograniczone dane dla SAE występujących w populacji BREX (tylko 3 najczęstsze zdarzenia) uzupełniono wyniki dla BLINA o dostępne dane z publikacji Kantarjian 2017c w której raportowano SAE występujące również u $< 2\%$ pacjentów.

5.5.4. Porównanie jakościowe z ST

Zdarzenia niepożądane ogółem (tj. bez względu na stopień ciężkości) raportowano u wszystkich pacjentów otrzymujących BREX oraz u prawie wszystkich (99-100%) leczonych ST, natomiast AE ≥ 3 . stopnia wystąpiły u 95% oraz 92-97% chorych leczonych BREX oraz ST, odpowiednio.

Z kolei TRAE i SAE niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 93% i 75% pacjentów leczonych BREX oraz u 85–91% i 45–50% osób otrzymujących ST. Zdarzenia TRAE i SAE ≥ 3 . stopnia doświadczyło odpowiednio 89% i 73% pacjentów leczonych BREX oraz 72–80% i 50% pacjentów leczonych ST (Tabela 62).

Najczęstsze AE ≥ 3 . stopnia występujące wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 to: niedokrwistość (49%), gorączka (36%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (31%). Dla populacji leczonej ST najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia były: trombocytopenia (28-59%), gorączka neutropeniczna (35–54%), niedokrwistość (35–44%) i neutropenia (27–44%) (Tabela 63, Tabela 64).

Zdarzenia SAE ≥ 3 . stopnia najczęściej występujące u pacjentów leczonych BREX to niedociśnienie (24%), niedotlenienie (13%) oraz gorączka (11%), a wśród osób leczonych ST to gorączka neutropeniczna (11–19%) i sepsa (6–7%) (Tabela 66, Tabela 67).

Tabela 62.

Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE i TOWER

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a		INO-VATE ^b	TOWER ^d
	BREX (n/N (%))		ST (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.		mOB: 29,6 mies. ^c	mOB: 11,8 mies.
AE	ogółem	55/55 (100%)*	108/109 (99%)	143/143 (100%)
	≥ 3 . stopnia	52/55 (95%)	100/109 (92%)	138/143 (97%)
TRAE	ogółem	51/55 (93%)	92/109 (84%)	130/143 (91%)
	≥ 3 . stopnia	49/55 (89%)	78/109 (72%)	114/143 (80%)
SAE	ogółem	41/55 (75%)*	49/109 (45%)	72/143 (50%)
	≥ 3 . stopnia	40/55 (73%)	bd	71/143 (50%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji. * Gwiazdką oznaczono wynik z raportu CADTH 2023 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,8 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

d) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Tabela 63.

Zdarzenia niepożądane (AE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%)) mOB: 16,4 mies.	ST (n/N (%)) mOB: 29,6 mies. ^c
Gorączka	20/55 (36%)	8/143 (6%)
Niedociśnienie	16/55 (29%)	6/143 (4%)
Niedokrwistość	27/55 (49%)	63/143 (44%)
Nudności	0/55 (0%)	0/143 (0%)
Tachykardia zatokowa	3/55 (5%)	bd
Ból głowy	0/55 (0%)	1/143 (1%)
Dreszcze	0/55 (0%)	0/143 (0%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi	17/55 (31%)	bd
Trombocytopenia	bd	85/143 (59%)
Niedotlenienie	11/55 (20%)	bd
Zmęczenie	0/55 (0%)	3/143 (2%)
Hipokaliemia	4/55 (7%)	13/143 (9%)
Hipofosfatemia	11/55 (20%)	bd
Zmniejszona liczba neutrofilów we krwi	15/55 (27%)	bd
Neutropenia	bd	63/143 (44%)
Drżenie	1/55 (2%)	bd
Splątanie	2/55 (4%)	bd
Tachykardia	0/55 (0%)	1/143 (1%)
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	13/55 (23%)	bd
Leukopenia	bd	53/143 (37%)
Limfopenia	bd	36/143 (25%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	7/55 (13%)	7/143 (5%)
Biegunka	2/55 (4%)	1/143 (1%)
Encefalopatia	4/55 (7%)	bd
Hipomagnezemia	0/55 (0%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	77/143 (54%)
Zaparcie	bd	0/143 (0%)
Wymioty	bd	0/143 (0%)
Hiperbilirubinemia	bd	9/143 (6%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	bd	5/143 (4%)
Ból brzucha	bd	2/143 (1%)
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	bd	7/143 (5%)
Bezsenna	bd	0/143 (0%)

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Kaszel	bd	1/143 (1%)
Wysypka	bd	0/143 (0%)
Krwawienie z nosa	bd	2/143 (1%)
Zmniejszony apetyt	bd	3/143 (2%)
Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	bd	0/143 (0%)
Ból kończyn	bd	1/143 (1%)
Ból pleców	bd	1/143 (1%)
Duszność	bd	3/143 (2%)
Zawroty głowy	bd	0/143 (0%)
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	3/143 (2%)
Zapalenie błony śluzowej	bd	3/143 (2%)
Hipokalcemia	bd	5/143 (4%)

bd – brak danych.

a) Wyniki raportowane dla AE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 20\%$ pacjentów. W dokumencie źródłowym dane przedstawiono również oddzielnie dla AE 1., 2., 3., 4. i 5. stopnia, natomiast zsumowanie zdarzeń ≥ 3 . stopnia wykazało tożsame wyniki z najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia przedstawionymi w raporcie EMA 2022. Z tego względu zdecydowano o zsumowaniu każdej pozycji zdarzeń ≥ 3 . stopnia.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019, w której przedstawiono w jednym zestawieniu dane odnoszące się do AE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. INO lub ST. oraz dane odnoszące się do AE ≥ 3 . stopnia.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

Tabela 64.

Zdarzenia niepożądane (AE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania TOWER

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	TOWER ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 11,8 mies.
Gorączka	20/55 (36%)	5/109 (5%)
Niedociśnienie	16/55 (29%)	bd
Niedokrwistość	27/55 (49%)	38/109 (35%)
Nudności	0/55 (0%)	bd
Tachykardia zatokowa	3/55 (5%)	bd
Ból głowy	0/55 (0%)	bd
Dreszcze	0/55 (0%)	bd
Zmniejszona liczba płytek we krwi	17/55 (31%)	13/109 (12%)
Trombocytopenia	bd	30/109 (28%)
Niedotlenienie	11/55 (20%)	bd
Zmęczenie	0/55 (0%)	bd
Hipokaliemia	4/55 (7%)	11/109 (10%)
Hipofosfatemia	11/55 (20%)	bd
Zmniejszona liczba neutrofilii we krwi	15/55 (27%)	11/109 (10%)

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	TOWER ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 11,8 mies.
Neutropenia	bd	29/109 (27%)
Drżenie	1/55 (2%)	bd
Splątanie	2/55 (4%)	bd
Tachykardia	0/55 (0%)	bd
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	13/55 (23%)	6/109 (6%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	7/55 (13%)	9/109 (8%)
Biegunka	2/55 (4%)	bd
Encefalopatia	4/55 (7%)	bd
Hipomagnezemia	0/55 (0%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	38/109 (35%)
Sepsa	bd	7/109 (6%)
Zapalenie płuc	bd	11/109 (10%)
Hiperglikemia	bd	7/109 (6%)
Bakteriemia	bd	6/109 (6%)

bd – brak danych.

a) Wyniki raportowane dla AE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 20\%$ pacjentów. W dokumencie źródłowym dane przedstawiono również oddzielnie dla AE 1., 2., 3., 4. i 5. stopnia, natomiast zsumowanie zdarzeń ≥ 3 . stopnia wykazało tożsame wyniki z najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia przedstawionymi w raporcie EMA 2022. Z tego względu zdecydowano o zsumowaniu każdej pozycji zdarzeń ≥ 3 . stopnia.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2018, w którym przedstawiono wyniki raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. BLINA lub ST. Z tego względu odstąpiono od przedstawiania danych dla wyników raportowanych dla $< 5\%$ pacjentów w ramach danej populacji.

Tabela 65.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Gorączka	20/55 (36%)	4/143 (3%)
Niedociśnienie	16/55 (29%)	1/143 (1%)
Tachykardia	bd	0/143 (0%)
Niedotlenienie	11/55 (20%)	bd
Trombocytopenia	bd	70/143 (41%)
Neutropenia	bd	54/143 (38%)
Niedokrwistość	bd	50/143 (35%)
Nudności	bd	0/143 (0%)
Gorączka neutropeniczna	bd	65/143 (46%)
Leukopenia	bd	36/143 (25%)
Biegunka	bd	1/143 (1%)
Ból głowy	bd	0/143 (0%)

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Limfopenia	bd	24/143 (17%)
Zmęczenie	bd	1/143 (1%)
Zaparcie	bd	0/143 (0%)
Wymioty	bd	0/143 (0%)
Hiperbilirubinemia	bd	4/143 (3%)
Hipokaliemia	bd	5/143 (4%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	bd	1/143 (1%)
Ból brzucha	bd	1/143 (1%)
Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy	bd	2/143 (1%)
Bezsenna	bd	0/143 (0%)
Kaszel	bd	0/143 (0%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	bd	1/143 (1%)
Wysypka	bd	0/143 (0%)
Krwawienie z nosa	bd	0/143 (0%)
Zmniejszony apetyt	bd	2/143 (1%)
Dreszcze	bd	0/143 (0%)
Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	bd	0/143 (0%)
Ból kończyn	bd	1/143 (1%)
Ból pleców	bd	0/143 (0%)
Duszność	bd	0/143 (0%)
Zawroty głowy	bd	0/143 (0%)
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	0/143 (0%)
Zapalenie błony śluzowej	bd	2/143 (1%)
Hipokalcemia	bd	1/143 (1%)

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019, w której przedstawiono w jednym zestawieniu dane odnoszące się do AE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów oraz dane odnoszące się do TRAE.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

Tabela 66.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Niedociśnienie	13/55 (24%)	2/143 (1%) ^d
Gorączka	6/55 (11%)	1/143 (1%) ^d
Niedotlenienie	7/55 (13%)	bd

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	INO-VATE ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 29,6 mies. ^c
Gorączka neutropeniczna	bd	27/143 (19%)
Choroba zarostowa żył wątrobowych	bd	3/143 (2%)
Sepsa	bd	10/143 (7%)
Progresja choroby	bd	5/143 (4%)
Niewydolność oddechowa	bd	6/143 (4%)
Posocznica neutropeniczna	bd	4/143 (3%)
Wstrząs septyczny	bd	3/143 (2%)
Grzybicze zapalenie płuc	bd	3/143 (2%)
Hiperbilirubinemia	bd	3/143 (2%)
Krwiak podtwardówkowy	bd	3/143 (2%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019, w której przedstawiono wyniki odnoszące się do SAE raportowanych u $\geq 2\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. INO lub ST.

c) Przedstawiona mOB odnosi się do całej populacji badania INO-VATE (tj. INO i ST).

d) Ze względu na ograniczone dane dla SAE występujących w populacji BREX (tylko 3 najczęstsze zdarzenia) uzupełniono wyniki dla ST o dostępne dane z publikacji Kantarjian 2019 w której raportowano SAE występujące również u $< 2\%$ pacjentów jeżeli w drugiej populacji (INO lub ST) wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów.

Tabela 67.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badań TOWER

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	TOWER ^b
	BREX (n/N (%))	ST (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 11,8 mies.
Niedociśnienie	13/55 (24%)	2/109 (2%) ^c
Gorączka	6/55 (11%)	1/109 (1%)
Niedotlenienie	7/55 (13%)	0/109 (0%) ^c
Gorączka neutropeniczna	bd	12/109 (11%)
Sepsa	bd	7/109 (6%)
Zapalenie płuc	bd	2/109 (2%)
Wstrząs septyczny	bd	3/109 (3%)
Sepsa bakteryjna	bd	2/109 (2%)
Bakteriemia	bd	3/109 (3%)

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2018 w którym przedstawiono wyniki raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów przynajmniej w jednej z dwóch populacji, tj. BLINA lub ST.

c) Ze względu na ograniczone dane dla SAE występujących w populacji BREX (tylko 3 najczęstsze zdarzenia) uzupełniono wyniki dla ST z badania TOWER o dostępne dane z publikacji Kantarjian 2017c w której raportowano SAE występujące również u $< 2\%$ pacjentów.

Tabela 68.

AE niezależnie od stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem ST (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL

Punkt końcowy	n/N (%)	
	BREX, ZUMA-3 mOB: 26,8 mies. ^a	ST, INO-VATE ^b mOB: 29,6 mies.
Gorączka	52/55 (95%)	60/143 (40%)
Niedociśnienie	37/55 (67%)	24/143 (17%)
Niedokrwistość	29/55 (53%)	79/143 (55%)
Nudności	21/55 (38%)	68/143 (48%)
Tachykardia zatokowa	21/55 (38%)	16/143 (11%)
Ból głowy	20/55 (36%)	38/143 (27%)
Dreszcze	18/55 (33%)	17/143 (12%)
Zmniejszona liczba płytek we krwi	18/55 (33%)	87/143 (61%)

a) Dane pochodzą z raportu CADTH 2023 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2019.

5.5.5. Porównanie jakościowe z PONA

W badaniu PACE dla PONA w populacji ALL raportowano wyłącznie informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych, natomiast nie odnaleziono informacji na temat AE ogółem (Tabela 69).

Najczęstsze AE ≥ 3 . stopnia występujące wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 to niedokrwistość (49%), gorączka (36%) i zmniejszona liczba płytek we krwi (31%). Dla populacji leczonej PONA w ramach badania PACE najczęstszymi AE 3. i 4. stopnia były neutropenia (22%) i niedokrwistość (19%) (Tabela 70).

Najczęściej występujące TRAE ≥ 3 . Stopnia u pacjentów leczonych BREX to: gorączka (36%), niedociśnienie (29%) i niedotlenienie (20%), a wśród osób leczonych PONA do najczęstszych TRAE 3. i 4. stopnia należały: neutropenię (12%) i niedokrwistość (12%) (Tabela 71).

Nie odnaleziono danych dotyczących występowania poszczególnych SAE w badaniu PACE, dlatego w tym zakresie niemożliwe było przeprowadzenie porównania jakościowego z BREX.

Tabela 69.

Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa BREX (ZUMA-3; faza II) oraz PONA (PACE) u pacjentów z oporną lub nawrotową ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	PACE
	BREX (n/N (%))	PONA (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 6 mies.
AE	ogółem	bd
	≥ 3 . stopnia	bd

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a		PACE	
	BREX (n/N (%))		PONA (n/N (%))	
	mOB: 16,4 mies.		mOB: 6 mies.	
TRAE	ogółem	51/55 (93%)	bd	
	≥3. stopnia	49/55 (89%)	bd	
SAE	ogółem	41/55 (75%)*	bd	
	≥3. stopnia	40/55 (73%)	bd	

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji. * Gwiazdką oznaczono wynik z raportu CADTH 2023 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,8 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Tabela 70.

AE ≥3. stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem PONA (PACE) u pacjentów z oporną lub nawrotową ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a		PACE ^b	
	BREX (n/N (%))		PONA (n/N (%))	
	mOB: 16,4 mies.		mOB: 5,4 mies.	
Gorączka	20/55 (36%)		0/32 (0%)	
Niedociśnienie	16/55 (29%)		bd	
Niedokrwistość	27/55 (49%)		6/32 (19%)	
Nudności	0/55 (0%)		0/32 (0%)	
Tachykardia zatokowa	3/55 (5%)		bd	
Ból głowy	0/55 (0%)		0/32 (0%)	
Dreszcze	0/55 (0%)		bd	
Zmniejszona liczba płytek we krwi	17/55 (31%)		bd	
Trombocytopenia	bd		6/32 (19%)	
Niedotlenienie	11/55 (20%)		bd	
Zmęczenie	0/55 (0%)		0/32 (0%)	
Hipokaliemia	4/55 (7%)		bd	
Hipofosfatemia	11/55 (20%)		bd	
Zmniejszona liczba neutrofilów we krwi	15/55 (27%)		bd	
Neutropenia	bd		7/32 (22%)	
Drżenie	1/55 (2%)		bd	
Splątanie	2/55 (4%)		bd	
Tachykardia	0/55 (0%)		bd	
Zmniejszona liczba białych krwinek we krwi	13/55 (23%)		bd	
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	7/55 (13%)		bd	
Biegunka	2/55 (4%)		1/32 (3%)	
Encefalopatia	4/55 (7%)		bd	
Hipomagnezemia	0/55 (0%)		bd	

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	PACE ^b
	BREX (n/N (%))	PONA (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 5,4 mies.
Ból brzucha	bd	2/32 (6%)
Wysypka	bd	1/32 (3%)
Zaparcia	bd	1/32 (3%)
Suchość skóry	bd	0/32 (0%)
Nadciśnienie	bd	3/32 (9%)
Ból stawów	bd	0/32 (0%)
Ból mięśni	bd	0/32 (0%)
Ból kończyn	bd	0/32 (0%)
Zwiększone stężenie lipazy	bd	2/32 (6%)
Wymioty	bd	0/32 (0%)

bd – brak danych.

a) Wyniki raportowane dla AE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 20\%$ pacjentów. W dokumencie źródłowym dane przedstawiono również oddzielnie dla AE 1., 2., 3., 4. i 5. stopnia, natomiast zsumowanie zdarzeń ≥ 3 . stopnia wykazało tożsame wyniki z najczęstszymi AE ≥ 3 . stopnia przedstawionymi w raporcie EMA 2022. Z tego względu zdecydowano o zsumowaniu każdej pozycji zdarzeń ≥ 3 . stopnia.

b) Dane pochodzą z publikacji Cortes 2018, w której przedstawiono w jednym zestawieniu dane odnoszące się do AE niezależnie od stopnia występujące u $\geq 20\%$ wszystkich pacjentów z badania PACE oraz dane odnoszące się do AE 3. lub 4. stopnia u poszczególnych populacji (tj. osób z przewlekłą białaczką szpikową lub ALL).

Tabela 71.

TRAE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem PONA (PACE) u pacjentów z oporną lub nawrotową ALL

Punkt końcowy	ZUMA-3 ^a	PACE ^b
	BREX (n/N (%))	PONA (n/N (%))
	mOB: 16,4 mies.	mOB: 6 mies.
Gorączka	20/55 (36%)	bd
Niedociśnienie	16/55 (29%)	bd
Niedotlenienie	11/55 (20%)	bd
Trombocytopenia	bd	2/32 (6%)
Neutropenia	bd	4/32 (12%)
Niedokrwistość	bd	4/32 (12%)
Gorączka neutropeniczna	bd	2/32 (6%)
Leukopenia	bd	1/32 (3%)
Zaparcie	bd	1/32 (3%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	bd	1/32 (3%)
Ból brzucha	bd	2/32 (6%)
Zwiększone stężenie lipazy	bd	2/32 (6%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	bd	1/32 (3%)
Wysypka	bd	1/32 (3%)
Nadciśnienie	bd	1/32 (1%)

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022 w którym przedstawiono wyłącznie najczęstsze raportowane zdarzenia niepożądane.

b) Dane pochodzą z publikacji Cortes 2013, w której przedstawiono w jednym zestawieniu dane odnoszące się do TRAE niezależnie od stopnia występujących u $\geq 10\%$ pacjentów oraz dane odnoszące się do TRAE 3. lub 4. stopnia występujących u $\geq 1\%$ pacjentów. Ze względu na przedstawienie w ramach niniejszej analizy wyłącznie danych dla TRAE 3. lub 4. stopnia nie ekstrahowano danych dla zdarzeń występujących u $< 1\%$ pacjentów.

5.6. Jakość życia pacjentów

5.6.1. Wpływ BREX na jakość życia pacjentów

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L z zastosowaniem wartości liczbowych opisujących stan zdrowia pacjenta (ang. *index score*) oraz wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*). Pomiar przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania, a następnie w 28. dniu oraz w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia.

Wyniki w skali EQ-5D-5L-VAS wskazują na poprawę jakości życia wraz z upływem czasu od momentu infuzji BREX (Tabela 72, Tabela 73). Kluczową istotną poprawę oceny jakości życia uzyskano w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia (Tabela 74). Również wyniki w skali EQ-5D-5L-Index score wykazały wzrost oceny jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej w trakcie leczenia BREX, osiągając najwyższą wartość w 12. miesiącu terapii (Tabela 75).

W trakcie całego 12-miesięcznego okresu pomiaru większość pacjentów po leczeniu BREX cechowała się stabilną lub poprawioną jakością życia. W przypadku oceny w skali EQ-5D-5L-VAS najwyższy odsetek pacjentów wykazujących stabilną lub poprawioną jakość życia zareportowano w 9. miesiącu leczenia u 93% osób (Tabela 76), natomiast dla oceny w skali EQ-5D-5L-Index score najwyższy odsetek odnotowano w 12. miesiącu u 80% (Tabela 77).

Tabela 72.

Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3^a

Okres pomiaru	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD)
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	68,2 (21,8)
28. dzień	42/55 (76%)	74,7 (17,9)
3. miesiąc	26/55 (47%)	79,7 (12,2)
6. miesiąc	25/55 (46%)	81,0 (17,6)
9. miesiąc	10/55 (18%)	81,7 (23,1)
12. miesiąc	14/55 (26%)	86,9 (10,0)

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

Tabela 73.

Mediana oceny jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3^a

Okres pomiaru	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Mediana (zakres)
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	70,0 (5–100)

Okres pomiaru	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Mediana (zakres)
28. dzień	41/55 (75%) ^b	80,0 (20–100)
3. miesiąc	26/55 (47%)	80,0 (50–100)
6. miesiąc	25/55 (46%)	85,0 (40–100)
12. miesiąc	14/55 (26%)	87,5 (70–100)

a) Dane pochodzą z raportu CADTH 2023.

b) Zgodnie z abstraktami konferencyjnymi Shah 2021d oraz Shah 2022d w 28. tygodniu leczenia kwestionariusz wypełniło 42/55 (76%) pacjentów.

Tabela 74.

Odsetek pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX, u których doszło do klinicznie istotnej poprawy jakości życia w skali EQ-5D-5L-VAS względem wartości wyjściowej w badaniu ZUMA-3^a

Okres pomiaru	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia [95% CI]
3. miesiąc	26/55 (47%)	9,6 [2,6; 16,5]
6. miesiąc	25/55 (46%)	9,4 [2,5; 16,3]
12. miesiąc	14/55 (26%)	14,8 [7,0; 22,6]

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

Tabela 75.

Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-Index score u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3^a

Okres pomiaru	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD)
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	0,82 (0,19)
12. miesiąc	14/55 (26%)	0,91 (0,13)

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

Tabela 76.

Odsetek pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX, u których ocena jakości życia w skali EQ-5D-5L-VAS była stabilna^a lub uległa poprawie^b względem wartości wyjściowej w fazie II badania ZUMA-3

Okres pomiaru	Odsetek pacjentów u których ocena jakości życia była stabilna lub uległa poprawie po terapii BREX względem wartości wyjściowej; n/N (%)
28. dzień	31/39 (79%)
3. miesiąc	24/26 (92%)
6. miesiąc	20/25 (80%)
9. miesiąc	7/10 (70%)
12. miesiąc	13/14 (93%)

a) Stabilna ocena jakości życia w skali EQ-5D-VAS została zdefiniowana jako zmiana oceny o <7 punktów.

b) Poprawa oceny jakości życia w skali EQ-5D-VAS została zdefiniowana jako zwiększenie oceny o ≥7 punktów.

Tabela 77.

Odsetek pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX, u których ocena jakości życia była stabilna^a lub uległa poprawie^b po terapii względem wartości wyjściowej w badaniu ZUMA-3^c

Najniższy odnotowany		Najwyższy odnotowany	
Okres pomiaru	Odsetek pacjentów u których ocena jakości życia była stabilna lub uległa poprawie po terapii względem wartości wyjściowej (%)	Okres pomiaru	Odsetek pacjentów u których ocena jakości życia była stabilna lub uległa poprawie po terapii względem wartości wyjściowej (%)
EQ-5D-5L-VAS			

Najniższy odnotowany		Najwyższy odnotowany	
Okres pomiaru	Odsetek pacjentów u których ocena jakości życia była stabilna lub uległa poprawie po terapii względem wartości wyjściowej (%)	Okres pomiaru	Odsetek pacjentów u których ocena jakości życia była stabilna lub uległa poprawie po terapii względem wartości wyjściowej (%)
9. miesiąc	70,0%	12. miesiąc	92,9%
EQ-5D-5L-Index score			
28. dzień	57,5%	12. miesiąc	80,0%

a) Stabilna ocena jakości życia w skali EQ-5D-VAS została zdefiniowana jako zmiana oceny o <7 punktów.

b) Poprawa oceny jakości życia w skali EQ-5D-VAS została zdefiniowana jako zwiększenie oceny o ≥7 punktów.

c) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

5.6.2. Porównanie jakościowe z INO

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3 mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, natomiast u pacjentów leczonych INO w badaniu INO-VATE zastosowano kwestionariusz EQ-5D-3L. Pomimo różnic pomiędzy kwestionariuszami przeprowadzono porównawczą analizę obu leków.

Zarówno w przypadku ZUMA-3 jak i INO-VATE zaobserwowano poprawę jakości życia.

Pomiar oceny jakości życia w trakcie leczenia INO miał miejsce w 2. mies. terapii i w przypadku skali VAS był o około 7 punktów wyższy względem wartości wyjściowej. W grupie BREX nie przeprowadzono pomiaru w 2. mies. od rozpoczęcia terapii, natomiast ocena przeprowadzona w zbliżonych punktach czasowych wskazuje na zbliżoną lub nawet większą poprawę wynoszącą 6,5 pkt. w 1. miesiącu oraz 11,5 pkt. w 3. mies. od rozpoczęcia leczenia (Tabela 78). W przypadku skali Index Score pomiar w 2. mies. dla terapii INO wskazywał na 0,03-punktową średnią poprawę oceny jakości życia względem wartości wyjściowej, natomiast dla BREX dostępny jest średni wynik pomiaru w 12 mies., który stanowi wartość o 0,09 punktów wyższą od wartości wyjściowej; pomiary te są jednak zbyt odległe od siebie by mogły stanowić podstawę porównania (Tabela 79).

Tabela 78.

Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-VAS u pacjentów leczonych INO w ramach badania INO-VATE

Okres pomiaru	ZUMA-3 ^a		INO-VATE	
	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD)	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	68,2 (21,8)	bd	59,79 (2,12) ^b
28. dzień	42/55 (76%)	74,7 (17,9)	bd	bd
2 miesiąc	bd	bd	bd	67,1 [64,0; 70,2] ^c
3. miesiąc	26/55 (47%)	79,7 (12,2)	bd	bd
6. miesiąc	25/55 (46%)	81,0 (17,6)	bd	bd
9. miesiąc	10/55 (18%)	81,7 (23,1)	bd	bd
12. miesiąc	14/55 (26%)	86,9 (10,0)	bd	bd

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2018. Wynik podano jako średnia (SD).

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2017. Wynik podano dla 9. tygodnia (w celu ujednoczenia przedstawiono w zaokrągleniu do 2. miesiąca). Wynik podano jako średnia [95% CI].

Tabela 79.

Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-Index score u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-Index score u pacjentów leczonych INO w ramach badania INO-VATE

Okres pomiaru	ZUMA-3 ^a		INO-VATE	
	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD)	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	0,82 (0,19)	bd	0,77 (0,01) ^b
2 miesiąc	bd	bd	bd	0,80 [0,77; 0,82] ^c
12. miesiąc	14/55 (26%)	0,91 (0,13)	bd	bd

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2018. Wynik podano jako średnia (SD).

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2017. Wynik podano dla 9. tygodnia (w celu ujednoczenia przedstawiono w zaokrągleniu do 2. miesiąca). Wynik podano jako średnia [95% CI].

5.6.3. Porównanie jakościowe z ST

Jakość życia wśród pacjentów leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3 mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, natomiast u pacjentów leczonych ST w badaniu INO-VATE zastosowano kwestionariusz EQ-5D-3L. Niemniej zdecydowano o opisanu ww. wyników pochodzących z obu badań.

W ZUMA-3 zaobserwowano poprawę oceny jakości życia w obu omawianych skalach, natomiast wśród populacji ST badania INO-VATE nie zaobserwowano znaczącej zmiany tej oceny. Pomiar jedyne dostępnego wyniku oceny w trakcie leczenia ST nastąpił w 2. mies. terapii i w przypadku skali VAS był o 0,23 punktów wyższy od średniej wartości wyjściowej. Dla BREX brak jest wyników pomiaru w 2. mies. od rozpoczęcia terapii, jednakże dostępnymi zbliżonymi okresami pomiaru dla skali VAS są 1. i 3. mies., które wskazują na odpowiednio 6,5 i 11,5-punktowy wzrost średniej oceny jakości życia (Tabela 80). W przypadku skali Index Score pomiar w 2. mies. dla terapii ST nie wykazywał zmiany w średniej ocenie jakości życia względem wartości wyjściowej, natomiast dla BREX dostępny jest średni wynik pomiaru w 12 mies., który stanowi wartość o 0,09 punktów wyższą od wartości wyjściowej; pomiary te są jednak zbyt odległe od siebie by mogły stanowić podstawę porównania (Tabela 81).

Tabela 80.

Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-VAS u pacjentów leczonych ST w ramach badania INO-VATE

Okres pomiaru	ZUMA-3 ^a		INO-VATE	
	Osoby które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD)	Osoby które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	68,2 (21,8)	bd	62,27 (2,03) ^b
28. dzień	42/55 (76%)	74,7 (17,9)	bd	bd

Okres pomiaru	ZUMA-3 ^a		INO-VATE	
	Osoby które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD)	Osoby które wypełniły kwestionariusz; n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]
2 miesiąc	bd	bd	bd	62,5 [57,6; 67,4] ^c
3. miesiąc	26/55 (47%)	79,7 (12,2)	bd	bd
6. miesiąc	25/55 (46%)	81,0 (17,6)	bd	bd
9. miesiąc	10/55 (18%)	81,7 (23,1)	bd	bd
12. miesiąc	14/55 (26%)	86,9 (10,0)	bd	bd

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2018. Wynik podano jako średnia (SD).

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2017. Wynik podano dla 9. tygodnia (w celu ujednoczenia przedstawiono w zaokrągleniu do 2. miesiąca). Wynik podano jako średnia [95% CI].

Tabela 81.

Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-Index score u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-Index score u pacjentów leczonych ST w ramach badania INO-VATE

Okres pomiaru	ZUMA-3 ^a		INO-VATE	
	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD)	Osoby które wypełniły kwestionariusz n/N (%)	Średnia (SD) / Średnia [95% CI]
Wartość wyjściowa	51/55 (93%)	0,82 (0,19)	bd	0,76 (0,02) ^b
2 miesiąc	bd	bd	bd	0,76 [0,73; 0,80] ^c
12. miesiąc	14/55 (26%)	0,91 (0,13)	bd	bd

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2021d.

b) Dane pochodzą z publikacji Kantarjian 2018. Wynik podano jako średnia (SD).

c) Dane pochodzą z raportu EMA 2017. Wynik podano dla 9. tygodnia (w celu ujednoczenia przedstawiono w zaokrągleniu do 2. miesiąca). Wynik podano jako średnia [95% CI].

Porównanie BREX z BLINA i PONA odnośnie do jakości życia chorych nie było możliwe.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania breksukabtagenu autoleucelu (BREX), inotuzumabu ozogamycyny (INO), blinatumomabu (BLINA) i ponatynibu (PONA), a także składowych schematów chemioterapii FLAM i miniFLAM (fludarabina, cytarabina oraz mitoksantron), FLAG (fludarabina, cytarabina oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, tj. filgrastym i pegfilgrastym) i hyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat i cytarabina).

W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (BREX)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BREX na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

INOTUZUMAB OZOGAMYCYN (INO)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania INO na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA.

BLINATUMOMAB (BLINA)

Na stronie URPL i MHRA zidentyfikowano po 1 komunikacie bezpieczeństwa skierowanym bezpośrednio do lekarzy, który dotyczył ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki – u pacjentów u których stosowano BLINA w trakcie badań klinicznych oraz w leczeniu po dopuszczeniu leku do obrotu, wystąpiły przypadki zapalenia trzustki z zagrożeniem życia lub zakończone zgonem. W niektórych przypadkach leczenie z zastosowaniem dużych dawek kortykosteroidów mogło przyczynić się do wystąpienia tego zdarzenia. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem wystąpienia objawów mogących wskazywać na rozwijające się zapalenie trzustki. Zgodnie z zaleceniami URPL, MHRA i EMA charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta miały zostać zaktualizowane z uwzględnieniem nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu [81, 82].

Na stronie EMA odnaleziono materiały edukacyjne dotyczące unikania błędów medycznych przy podawaniu BLINA. Zgodnie z dokumentem w głównym badaniu klinicznym stanowiącym podstawę do rejestracji BLINA w Europie odnotowano wystąpienie błędów medycznych u 6 ze 189 pacjentów włączonych do badania (3,2%). Większość z nich stwierdzono przy wykonywaniu roztworu do infuzji lub podczas użycia pompy infuzyjnej. Zazwyczaj konsekwencją błędu medycznego było przedawkowanie BLINA nie powodujące skutków ubocznych, a w przypadkach gdy jednak wystąpiły były one łagodne i przejściowe. Niemniej jednak podjęto decyzję o publikacji materiałów edukacyjnych celem zapewnienia właściwego podawania leku w praktyce klinicznej [83]. Ponadto zidentyfikowano rekomendację EMA z 2017 roku odnośnie uwzględnienia w charakterystyce produktu leczniczego BLINCYTO® ryzyka wystąpienia uszkodzenia nerwów czaszkowych z częstością „rzadko”, zweryfikowania przez podmiot odpowiedzialny ataksji związanej z infuzją BLINA, przeprowadzenia analizy występowania błędów medycznych oddzielnie dla każdego z etapów leczenia, osobnej analizy AE dla każdej z grup etnicznych oraz wykonania zbiorczej analizy poważnych zdarzeń związanych z infuzją BLINA [84]. W dokumencie EMA z 2018 roku przedstawiono również rekomendację uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego BLINCYTO® o ataksję z częstością „często” [85].

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania BLINA na stronie FDA.

PONATYNIB (PONA)

Na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa dotyczące poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu Iclusig®, skutkiem czego było naniesienie odpowiednich ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego PONA. EMA, FDA i MHRA zamieściły również komunikaty odnośnie możliwości wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii po terapii z zastosowaniem PONA oraz konieczności przerwania leczenia w przypadku jego wystąpienia. Odnaleziono także ostrzeżenia FDA i MHRA o potencjalnym ryzyku wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty podczas stosowania PONA, a EMA i MHRA informowały o ryzyku reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B po terapii produktem Iclusig®. EMA i FDA opublikowały komunikaty bezpieczeństwa odnoszące się również do ryzyka rozwoju niewydolności tarczycy i zapalenia tkanki podskórnej u osób leczonych PONA. Dodatkowo EMA informowała o konieczności aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego Iclusig® o możliwość wystąpienia niedrożności naczyń siatkówki mogącej skutkować trwałą utratą wzroku, nadciśnienia (w tym przełomu nadciśnieniowego), hepatotoksyczności (w tym niewydolności wątroby) (Tabela 82).

Tabela 82.

Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu PONA raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Listopad 2013	<ul style="list-style-type: none"> Informacja odnośnie stanowiska EMA i Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>) w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żylniej po zastosowaniu Iclusig®. Zgodnie z komunikatem pacjenci oraz przedstawiciele zawodów medycznych mogą nadal stosować preparat z zachowaniem zwiększonej ostrożności i przy monitorowaniu pacjentów w celu wykrycia choroby zakrzepowo-zatorowej. PRAC zalecił aktualizację informacji o produkcie o dodatkowe ostrzeżenia o ryzyku działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz informacje o dostosowaniu leczenia chorób układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. 	[86]
Październik 2014	<ul style="list-style-type: none"> Informacja odnośnie stanowiska PRAC w kontekście ryzyka powstawania zakrzepów lub niedrożność tętnic lub żył po zastosowaniu Iclusig®, który uznał, że korzyści ze stosowania PONA nadal przeważają nad ryzykiem. PRAC zalecił aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego PONA, ulotki i oznakowania produktu dla pacjentów i przedstawicieli zawodów medycznych, celem uwzględnienia w nich wzmocnionego ostrzeżenia, w szczególności w zakresie ryzyka powstawania zatorów i niedrożności tętnic. 	[87]
Listopad 2014	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat w sprawie zalecenia EMA o wprowadzeniu wyraźnych ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu preparatu Iclusig®, mających na celu zminimalizowania ryzyka rozwoju zakrzepów lub niedrożności tętnic. 	[88]
Kwiecień 2019	<ul style="list-style-type: none"> Powiadomienie o globalnym alertcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. <i>World Health Organization</i>) odnośnie obrotu sfałszowanymi wersjami leku Iclusig® w Regionie Europejskim WHO, Regionie Amerykańskim WHO oraz Regionie Zachodniego Pacyfiku WHO. 	[89]
EMA		
Listopad 2013	<ul style="list-style-type: none"> Informacja odnośnie stanowiska PRAC w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żylniej po zastosowaniu Iclusig®. Zgodnie z komunikatem pacjenci oraz przedstawiciele zawodów medycznych mogą nadal stosować preparat z zachowaniem zwiększonej ostrożności i przy monitorowaniu pacjentów w celu wykrycia choroby zakrzepowo-zatorowej. PRAC zalecił aktualizację informacji o produkcie o dodatkowe ostrzeżenia o ryzyku działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz informacje o dostosowaniu leczenia chorób układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. 	[90]
Październik 2014	<ul style="list-style-type: none"> Informacja odnośnie stanowiska PRAC w kontekście ryzyka powstawania zakrzepów lub niedrożność tętnic lub żył po zastosowaniu Iclusig®, który uznał, że początkowa dawka PONA powinna pozostać na poziomie 45 mg, jednakże konieczne jest zaktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego odnośnie najnowszych danych odnoszących się do bezpieczeństwa i skuteczności terapii. 	[91]
Październik 2014	<ul style="list-style-type: none"> Informacja odnośnie stanowiska PRAC w kontekście ryzyka powstawania zakrzepów lub niedrożność tętnic lub żył po zastosowaniu Iclusig®, który uznał, że korzyści ze stosowania PONA nadal przeważają nad ryzykiem. PRAC zalecił aktualizację Charakterystyki Produktu Leczniczego PONA, ulotki i oznakowania produktu dla pacjentów i przedstawicieli zawodów medycznych, celem uwzględnienia w nich wzmocnionego ostrzeżenia, w szczególności w zakresie ryzyka powstawania zatorów i niedrożności tętnic. 	[92]
Styczeń 2015	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat w sprawie zalecenia EMA o wprowadzeniu wyraźnych ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu preparatu Iclusig®, mających na celu zminimalizowania ryzyka rozwoju zakrzepów lub niedrożności tętnic. 	[93]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zaktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o informacje dotyczące niedrożności naczyń uwzględniając możliwość: <ul style="list-style-type: none"> ○ niedrożności naczyń siatkówki mogącej skutkować trwałą utratą wzroku, ○ nadciśnieniem (w tym przełomem nadciśnieniowym), ○ hepatotoksyczności (w tym niewydolności wątroby). • Rekomendacja PRAC odnośnie aktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o nowe działania niepożądane – przełom nadciśnieniowy i niewydolność wątroby, z częstością „rzadko”. • Rekomendacja PRAC odnośnie przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny informacji o przypadkach przeszczepu szpiku kostnego i komórek kościotwórczych, a także wpływu dzielenia tabletki PONA na mniejsze części. • Rekomendacja PRAC o zobligowanie podmiotu odpowiedzialnego do przedstawienia propozycji modyfikacji dawki PONA w przypadku wystąpienia toksyczności wątrobowej oraz modyfikacji dawki początkowej dla osób z niewydolnością wątroby. 	[94]
Październik 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zobligowania podmiotu odpowiedzialnego do przedstawiania analizy dotyczącej przypadków spontanicznych i AE związanych z reaktywnością wirusa zapalenia wątroby typu B w badaniach klinicznych i danych literaturowych związanych z PONA. 	[95]
Styczeń 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zaktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o informacje dotyczące nowego AE – niedoczynności tarczycy o częstości „często”. • Rekomendacja PRAC odnośnie przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny informacji dotyczących przypadków cukrzycy, niewydolności nerek, drgawek, obrzęku płuc i krwotoku do oka. 	[96]
Luty 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zaktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o informacje dotyczące możliwości wystąpienia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. • Rekomendacja PRAC odnośnie zobligowania podmiotu odpowiedzialnego do powiadomienia o zmianach w komunikacie skierowanym bezpośrednio do lekarzy. 	[97]
Lipiec 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zaktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności wątrobowej w trakcie terapii i wprowadzenia dawki początkowej wynoszącej 30 mg PONA dla osób z niewydolnością wątroby. 	[98]
Lipiec 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zaktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o informacje dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia neutropenii i trombocytopenii niezależnych od białaczki, a także AE związanych z trzustką. • Rekomendacja PRAC odnośnie zobligowania podmiotu odpowiedzialnego do przedstawienia informacji odnośnie dwóch przypadków ogólnoustrojowej polekowej reakcji z eozynofilią po zastosowaniu PONA. 	[84]
Lipiec 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zaktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o informacje dotyczące możliwości wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii z częstością „rzadko” oraz konieczności przerwania leczenia w przypadku jego wystąpienia (wznowa terapii jedynie po ustąpieniu zespołu). 	[99]
Maj 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnoszący się do odnotowania przypadku zapalenia tkanki podskórnej. 	[100]
Październik 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacja PRAC odnośnie zaktualizowania Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki preparatu Iclusig® o informacje dotyczące nowego AE – zapalenie tanki podskórnej z częstością „rzadko”. 	[101]
FDA		
Październik 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnoszący się do weryfikacji przez FDA rosnącej liczby przypadków występowania zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu Iclusig®. 	[102]
Listopad 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat FDA odnoszący się do wstrzymania obrotu i sprzedaży Iclusig® w związku z przypadkami występowania zatorowości tętniczej i żyłnej. 	[103]
Grudzień 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat FDA odnoszący się do działań mających na celu przywrócenie obrotu i sprzedaży Iclusig® w związku z przypadkami występowania zatorowości tętniczej i żyłnej – wśród wymaganych działań wymieniono zawężenie wskazania, wprowadzenie dodatkowych ostrzeżeń oraz weryfikację dawkowania. 	[104]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Styczeń–marzec 2018	• Komunikat FDA o potencjalnie nowym AE podczas stosowania PONA – mikroangiopatia zakrzepowa. Wykaz AE dla produktu Iclusig® został odpowiednio zaktualizowany pomiędzy sierpniem a listopadem 2018 roku.	[105]
Październik 2019	• Komunikat FDA o potencjalnie nowym AE podczas stosowania PONA – niewydolność tarczycy. FDA oceni potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie.	[106]
Styczeń–marzec 2020	• Komunikat FDA o potencjalnie nowych AE podczas stosowania PONA – tętniak i rozwarstwienie aorty. FDA oceni potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie.	[107]
Kwiecień–czerwiec 2021	• Komunikat FDA o potencjalnie nowym AE podczas stosowania PONA – martwica kości. FDA oceni potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie.	[108]
Styczeń–marzec 2023	• Komunikat FDA o potencjalnie nowym AE podczas stosowania PONA – zapalenie tkanki podskórnej. FDA oceni potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie.	[109]
MHRA		
Listopad 2014	• Informacja odnośnie stanowiska EMA w kontekście ryzyka powstawania zakrzepów lub niedrożność tętnic lub żył po zastosowaniu Iclusig®, który uznał, że początkowa dawka PONA powinna pozostać na poziomie 45 mg, jednakże dokonana zostanie odpowiednia aktualizacja Charakterystyki Produktu Leczniczego.	[110]
Kwiecień 2016	• Komunikat bezpieczeństwa skierowany bezpośrednio do lekarzy w związku z możliwością wystąpienia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B po zastosowaniu Iclusig®. Rekomendowane jest testowanie pacjentów przed rozpoczęciem terapii pod kątem obecności zakażenia tym wirusem. W przypadku osób z pozytywnym wynikiem testu leczenie powinno być poprzedzone konsultacją z lekarzem specjalistą w zakresie chorób wątroby oraz leczenia zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B, a w trakcie terapii niezbędne jest uważne monitorowanie objawów reaktywacji wirusa.	[111]
Maj 2016	• Komunikat w związku z możliwością wystąpienia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B po zastosowaniu Iclusig® wobec czego rekomendowane jest testowanie pacjentów przed rozpoczęciem terapii pod kątem obecności zakażenia tym wirusem. W przypadku osób z pozytywnym wynikiem testu leczenie powinno być poprzedzone konsultacją z lekarzem specjalistą w zakresie chorób wątroby oraz leczenia zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B, a w trakcie terapii niezbędne jest uważne monitorowanie objawów reaktywacji wirusa.	[112]
Październik 2018	• Informacja dotycząca możliwości wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii z częstością mniejszą niż 1/100 przypadków po zastosowaniu Iclusig®.	[113]
Lipiec 2020	• Komunikat MAHR o potencjalnym ryzyku wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty podczas stosowania PONA. Rekomendowane jest aby rozpoczęcie terapii PONA było poprzedzone analizą parametrów medycznych mogących wpływać na zwiększone ryzyko wystąpienia AE, tj. nadciśnienie, przebyty tętniak, pąplenie, cukrzyca, choroba wieńcowa, naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych i hiperlipidemia. Inne czynniki ryzyka obejmują zespół Marfana, naczyniowy zespół Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, chorobę Behçeta i stosowanie fluorochinolonów.	[114]

FLUDARABINA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania fludarabiny na stronach URPL i EMA.

Na stronie FDA odnaleziono dwa dokumenty wskazujące na brak korelacji stosowania fludarabiny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby, natomiast MHRA opublikowała komunikaty dotyczące odnotowania 3 przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii które mogą być skorelowane ze stosowaniem fludarabiny, wycofania określonej partii fludarabiny dystrybuowanej

przez firmę Sandoz Ltd ze względu na obecność cząstek stałych w próbkach oraz ostrzeżenia o udostępnieniu na rynku Wielkiej Brytanii opakowań w języku polskim (Tabela 83).

Tabela 83.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu fludarabiny raportowanych przez FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
FDA		
Luty 2023	• Komunikat dotyczący uznania braku korelacji stosowania fludarabiny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby.	[115]
Luty 2023	• Komunikat dotyczący uznania braku korelacji stosowania fludarabiny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby.	[116]
MHRA		
Marzec 2009	• Komunikat o odnotowanych 3 przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>), które mogą być skorelowane ze stosowaniem fludarabiny. W komunikacie zaznaczono, że możliwość rozwoju PML stanowi jedno z ostrzeżeń zawartych w charakterystyce fludarabiny.	[117]
Grudzień 2015	• Komunikat dotyczący wycofania określonej partii fludarabiny dystrybuowanej przez firmę Sandoz Ltd ze względu na obecność cząstek stałych w próbkach.	[118]
Grudzień 2017	• Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia odnośnie ostrzeżenia o udostępnieniu na rynku Wielkiej Brytanii opakowań w języku polskim.	[119]

CYTARABINA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cytarabiny na stronie URPL.

Na stronie EMA odnaleziono dokumenty odnoszące się m.in. do odnotowanych przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, które z braku wystarczających dowodów ostatecznie nie zostały uznane za związane z terapią cytarabiną. FDA opublikowała dwa komunikaty bezpieczeństwa dotyczące istniejącej korelacji stosowania cytarabiny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. Na stronie MHRA zidentyfikowano komunikat dotyczący przypadków wykrystalizowania produktu w jednej z wadliwych partii cytarabiny przeznaczonej do wstrzykiwań firmy Hospira UK Limited oraz dokument skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący konieczności uważnego stosowania leków, które występują jednocześnie na rynku w wielu wariantach (np. jako preparaty liposomowe, pegylowane-liposomowe lub złożone z lipidów), a wśród przykładowych leków objętych komunikatem wymieniono cytarabinę (Tabela 84).

Tabela 84.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu cytarabiny raportowanych przez EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		

Data	Treść komunikatu	Ref.
Styczeń 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący 4 przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego prawdopodobnie związanego z produktem leczniczym DepoCyte (cytarabina). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przeanalizowania w ciągu 60 dni wszystkich zgłoszonych przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz przedstawienia ewentualnej propozycji zmiany charakterystyki produktu leczniczego i/lub planu zarządzania ryzykiem. 	[96]
Maj 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat wskazujący na brak wystarczających dowodów na powiązanie odnotowanych przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego ze stosowaniem produktu leczniczego DepoCyte (cytarabina). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do dalszego monitorowania przypadków łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego 	[120]
FDA		
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania istniejącej korelacji stosowania cytarabiny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[115]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania stosowania cytarabiny jako wysoką przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 3. stopnia. 	[116]
MHRA		
Marzec 2013	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący przypadków wykrystalizowania produktu w jednej z partii cytarabiny przeznaczonej do wstrzykiwań firmy Hospira UK Limited. Zgodnie z komunikatem w sytuacji zidentyfikowania wadliwego produktu nie należy go stosować. 	[121]
Lipiec 2020	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący konieczności uważnego stosowania leków, które występują jednocześnie na rynku w wielu wariantach, np. jako preparaty liposomowe, pegylowane-liposomowe lub złożone z lipidów. Wśród przykładowych leków objętych komunikatem wymieniono cytarabinę. 	[122]

MITOKSANTRON

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu na stronie URPL.

Na stronie EMA odnaleziono dokumenty odnoszące się m.in. do ujednolicenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leku Novantrone (mitoksantron) na obszarze Unii Europejskiej. FDA opublikowała dwa komunikaty bezpieczeństwa dotyczące istniejącej korelacji stosowania mitoksantronu z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. Na stronie MHRA zidentyfikowano komunikat dotyczący zapobiegawczego wycofania 2 partii mitoksantronu firmy Hospira UK Limited w związku z identyfikacją nietypowych wyników dla zanieczyszczeń podczas rutynowych testów (Tabela 85).

Tabela 85.

Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu mitoksantronu raportowanych przez EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Listopad–grudzień 2015	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący konieczności uzupełnienia planu zarządzania ryzykiem dla produktu Novantrone (mitoksantron) o materiały edukacyjne odnoszące się do ryzyka rozwoju kardiomiopatii i białaczki związanej ze stosowaniem mitoksantronu oraz metod monitorowania ich potencjalnego rozwoju. 	[123]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Czerwiec 2016	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący ujednoczenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leku Novantrone (mitoksantron) na obszarze Unii Europejskiej ze względu na jego dotychczasowe dopuszczenie do obrotu na podstawie procedur krajowych, co ostatecznie doprowadziło do różnic w zatwierdzonych zastosowaniach leku w poszczególnych państwach członkowskich, przejawiających się w zróżnicowaniu informacji zawartych w charakterystykach produktu leczniczego, na oznakowaniach opakowań i w ulotkach dołączonych do opakowań. 	[124]
FDA		
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania istniejącej korelacji stosowania mitoksantronu z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[115]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania stosowania mitoksantronu jako niską przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 3. stopnia. 	[116]
MHRA		
Grudzień 2015	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący zapobiegawczego wycofania 2 partii mitoksantronu firmy Hospira UK Limited w związku z identyfikacją nietypowych wyników dla zanieczyszczeń podczas rutynowych testów. W komunikacie zaznaczono, że wycofane partie mieszczą się obecnie w zarejestrowanej specyfikacji produktu leczniczego, ale możliwe jest, że w nadchodzących miesiącach mogą wyjść poza specyfikację. 	[125]

FILGRASTYM

Na stronach URPL i EMA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa dotyczące ryzyka rozwoju zapalenia aorty po zastosowaniu filgrastymu, skutkiem czego było naniesienie odpowiednich ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających filgrastym. EMA i MHRA zamieściły również komunikaty odnośnie możliwości wystąpienia zespołu przesiąkania włóściczek po terapii z zastosowaniem filgrastymu, natomiast na stronie FDA odnaleziono ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku wystąpienia kłębuszkowego zapalenia nerek podczas stosowania filgrastymu (Tabela 86).

Tabela 86.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu filgrastymu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Luty 2018	<ul style="list-style-type: none"> Informacja odnośnie komunikatu EMA i Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>) dotyczącego zobligowania podmiotu odpowiedzialnego dla filgrastymu do uzupełniania charakterystyki produktu leczniczego o ostrzeżenie o ryzyku rozwoju zapalenia aorty po podaniu filgrastymu oraz wskazania zapalenia aorty jako działania niepożądanego o częstotliwości występowania „rzadko”. 	[126]
EMA		
Październik 2012	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący odnotowania 15 przypadków zespołu przesiąkania włóściczek oraz zespołu uwalniania cytokin wśród osób stosujących filgrastymu lub pegfilgrastym wobec czego zobligowano podmioty odpowiedzialne dla filgrastymu do przedstawienia w ciągu 30 dni analiz potencjalnego wpływu filgrastymu na odnotowane przypadki działań niepożądanych. 	[127]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Marzec 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący odnotowania przypadku zespołu przeziąkania włósniczek uznanego jako potencjalnie silnie związanego ze stosowaniem filgrastymu oraz zespołu uwalniania cytokin dla którego uznano brak wystarczających dowodów na korelację ze stosowaniem filgrastymu. Zobligowano podmioty odpowiedzialne dla filgrastymu do przedstawienia propozycji odpowiedniego uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego w ciągu 30 dni. 	[128]
Lipiec 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zaakceptowania zmian w charakterystykach produktów leczniczych dla filgrastymu w związku z odnotowanymi przypadkami zespołu przeziąkania włósniczek uznanego jako potencjalnie silnie związanego ze stosowaniem filgrastymu. 	[129]
Wrzesień 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych dla filgrastymu do przedstawienia EMA wszystkich dostępnych danych odnośnie przypadków choroby zakrzepowo-zatorowej wraz z analizą potencjalnej korelacji ze stosowaniem filgrastymu. • Komunikat dotyczący zidentyfikowanej potencjalnej korelacji występowania hematopoezy pozaszpikowej przy stosowania filgrastymu oraz wynikającego z tego zobligowania podmiotu odpowiedzialnego do przedstawienia proponowanych działań nadzoru nad tymi zdarzeniami. 	[130]
Sierpień–wrzesień 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący odnotowania przypadku zapalenia aorty uznanego jako potencjalnie związany ze stosowaniem pegfilgrastymu należącego do tej samej klasy leków co filgrastym. Wobec powyższego zobligowano podmioty odpowiedzialne dla filgrastymu do przedstawienia w ciągu 60 dni analiz potencjalnego związku stosowania filgrastymu z przypadkami zapalenia aorty. 	[131]
Luty 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący odnotowania przypadku zapalenia aorty uznanego jako potencjalnie związany ze stosowaniem filgrastymu. Wobec powyższego zobligowano podmioty odpowiedzialne dla filgrastymu do odpowiedniego uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego w ciągu 60 dni. 	[132]
Luty 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat wskazujący na zidentyfikowane prawdopodobieństwo korelacji pomiędzy stosowaniem filgrastymu i rozwojem zapalenia aorty oraz wynikającego z tego zobligowania podmiotu odpowiedzialnego dla filgrastymu do uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego o ostrzeżenie o ryzyku rozwoju zapalenia aorty po podaniu filgrastymu oraz wskazania zapalenia aorty jako działania niepożądanego o częstości występowania „rzadko”. 	[133]
Sierpień–wrzesień 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący odnotowania przypadku zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej przy stosowaniu filgrastymu. 	[134]
Luty 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący braku dowodów na korelację odnotowanych przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej u osób leczonych filgrastymem. Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających filgrastym zostały zobligowane do dalszego monitorowania przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej w ramach bieżącej analizy bezpieczeństwa. 	[135]
Czerwiec 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący nowych postaci farmaceutycznych produktu leczniczego Accofil: 12 milionów jednostek/0,2 ml oraz 70 milionów jednostek/0,73 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułkostrzykawce. W komunikacie zaznaczono, że charakterystyka produktu leczniczego zostanie odpowiednio zmodyfikowana. 	[136]
FDA		
Kwiecień–czerwiec 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat odnośnie zaktualizowania charakterystyki produktu leczniczego Granix (tbo-filgrastime) o nowe zidentyfikowane potencjalne zdarzenie niepożądane – kłębuszkowe zapalenie nerek. 	[137]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący uznania stosowania filgrastymu jako nieokreśloną przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 1. stopnia. 	[116]
MHRA		
Wrzesień 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczących przypadków zespołu przeziąkania włósniczek wśród osób leczonych filgrastymem. W komunikacie zalecono dokładne monitorowanie potencjalnych objawów występowania tego zespołu. 	[138]

PEGFILGRASTYM

Na stronach URPL i EMA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa dotyczące ryzyka rozwoju zapalenia aorty po zastosowaniu pegfilgrastymu, skutkiem czego było naniesienie odpowiednich ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających pegfilgrastym. EMA i MHRA zamieściły również komunikaty odnośnie możliwości wystąpienia zespołu przesiąkania włócniczek po terapii z zastosowaniem pegfilgrastymu, natomiast na stronie FDA odnaleziono m.in. ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku wystąpienia krwawienia pęcherzykowego i krwiopłucia podczas stosowania pegfilgrastymu (Tabela 87).

Tabela 87.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu pegfilgrastymu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Luty 2018	<ul style="list-style-type: none"> Informacja odnośnie komunikatu EMA i Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>) dotyczącego zobligowania podmiotu odpowiedzialnego dla pegfilgrastymu do uzupełniania charakterystyki produktu leczniczego o ostrzeżenie o ryzyku rozwoju zapalenia aorty po podaniu pegfilgrastymu oraz wskazania zapalenia aorty jako działania niepożądanego o częstotliwości występowania „rzadko”. 	[126]
EMA		
Październik 2012	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący odnotowania 15 przypadków zespołu przesiąkania włócniczek oraz zespołu uwalniania cytokin wśród osób stosujących filgrastym lub pegfilgrastym wobec czego zobligowano podmioty odpowiedzialne dla filgrastymu do przedstawienia w ciągu 30 dni analiz potencjalnego wpływu filgrastymu na odnotowane przypadki działań niepożądanych. 	[127]
Marzec 2013	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący odnotowania przypadku zespołu przesiąkania włócniczek uznanego jako potencjalnie silnie związanego ze stosowaniem pegfilgrastymu oraz zespołu uwalniania cytokin dla którego uznano brak wystarczających dowodów na korelację ze stosowaniem pegfilgrastymu. Zobligowano podmiot odpowiedzialny dla pegfilgrastymu do przedstawienia propozycji odpowiedniego uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego w ciągu 30 dni. 	[128]
Lipiec 2013	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący zaakceptowania zmian w charakterystykach produktów leczniczych dla filgrastymu w związku z odnotowanymi przypadkami zespołu przesiąkania włócniczek uznanego jako potencjalnie silnie związanego ze stosowaniem filgrastymu. 	[129]
Sierpień–wrzesień 2017	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący odnotowania przypadku zapalenia aorty uznanego jako potencjalnie związany ze stosowaniem pegfilgrastymu. Wobec powyższego zobligowano podmiot odpowiedzialny dla pegfilgrastymu do przedstawienia w ciągu 60 dni analiz potencjalnego związku stosowania pegfilgrastymu z przypadkami zapalenia aorty. Komunikat dotyczący dodania nowego wyrobu medycznego służącego do podawania produkt leczniczego Neulasta (pegfilgrastym) oraz wprowadzenia korekt do charakterystyki produktu leczniczego. Komunikat dotyczący zobligowania podmiotu odpowiedzialnego do dodania „kłębuszkowego zapalenia nerek” jako ważnego zidentyfikowanego ryzyka w specyfikacji bezpieczeństwa leku. Podmiot odpowiedzialny powinien również zapewnić dokładne odzwierciedlenie w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zidentyfikowanego ryzyka „błędów w leczeniu, w tym podania zbyt małej dawki, skutkującego brakiem skuteczności leczenia”. 	[131]
Luty 2018	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący odnotowania przypadku zapalenia aorty uznanego jako potencjalnie związany ze stosowaniem pegfilgrastymu. Wobec powyższego zobligowano podmiot odpowiedzialny dla pegfilgrastymu do odpowiedniego uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego w ciągu 60 dni. Komunikat dotyczący dodania nowego wyrobu medycznego służącego do podawania produkt leczniczego Neulasta (pegfilgrastym) oraz wprowadzenia korekt do charakterystyki produktu leczniczego. 	[132]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Luty 2018	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat wskazujący na zidentyfikowane prawdopodobieństwo korelacji pomiędzy stosowaniem pegfilgrastymu i rozwojem zapalenia aorty oraz wynikającego z tego zobligowania podmiotu odpowiedzialnego dla pegfilgrastymu do uzupełniania charakterystyki produktu leczniczego o ostrzeżenie o ryzyku rozwoju zapalenia aorty po podaniu pegfilgrastymu oraz wskazania zapalenia aorty jako działania niepożądanego o częstotliwości występowania „rzadko”. 	[133]
Kwiecień 2018	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący odnotowania przypadków krwotoku płucnego. Wobec powyższego zobligowano podmiot odpowiedzialny dla pegfilgrastymu do przedstawienia stanowiska do proponowanej przez PRACzmiany charakterystyki produktu leczniczego w ciągu 15 dni. 	[139]
Lipiec 2020	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący zobligowania podmiotu odpowiedzialnego do uzupełnienia działań niepożądanych zawartych w charakterystyce produktu leczniczego Neulasta (pegfilgrastym) o zespół mielodysplastyczny/ostłą białaczkę szpikową o częstotliwości występowania „rzadko”. 	[140]
Listopad 2020	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący akceptacji uzupełnienia działań niepożądanych zawartych w charakterystyce produktu leczniczego Neulasta (pegfilgrastym) o zespół mielodysplastyczny/ostłą białaczkę szpikową. 	[141]
FDA		
Styczeń–marzec 2017	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat FDA o potencjalnie nowym AE podczas stosowania produktu leczniczego Neulasta Onpro kit (pegfilgrastim) – awaria urządzenia. Wykaz AE został odpowiednio zaktualizowany w grudniu 2017 roku. 	[142]
Lipiec–wrzesień 2018	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat FDA o potencjalnie nowym AE podczas stosowania pegfilgrastymu – krwawienie pęcherzykowe i krwioplucie. Wykaz AE został odpowiednio zaktualizowany pomiędzy kwietniem a majem 2019 roku. 	[143]
Styczeń–marzec 2019	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący przypadków nieprawidłowego dawkowania pegfilgrastymu w populacji pediatrycznej. FDA oceni potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie. 	[144]
Kwiecień–czerwiec 2019	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący potencjalnego ryzyka pomylenia dwóch produktów leczniczych o zbliżonym wyglądzie opakowania – Udenyca (pegfilgrastim-cbqv) oraz Prolia (denosumab). FDA oceni potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie. 	[145]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania braku korelacji stosowania pegfilgrastymu z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[115]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania braku korelacji stosowania pegfilgrastymu z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[116]
MHRA		
Wrzesień 2013	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczących przypadków zespołu przesiąkania włócniczek wśród osób leczonych pegfilgrastymem. W komunikacie zalecono dokładne monitorowanie potencjalnych objawów występowania tego zespołu. 	[138]

CYKLOFOSFAMID

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamidu na stronach URPL i EMA.

Na stronie FDA odnaleziono dwa dokumenty wskazujące na istniejącą korelację stosowania cyklofosfamidu z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby, natomiast MHRA opublikowała komunikat dotyczący odnotowania 5 przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii dla których ze względu na brak wystarczających dowodów nie można wskazać istnienia korelacji ze stosowaniem cyklofosfamidu (Tabela 88).

Tabela 88.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu cyklofosfamid raportowanych przez FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
FDA		
Luty 2023	• Komunikat dotyczący uznania istniejącej korelacji stosowania cyklofosfamid z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby.	[115]
Luty 2023	• Komunikat dotyczący uznania stosowania cyklofosfamid jako niską przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 5. stopnia.	[116]
MHRA		
Marzec 2009	• Komunikat o odnotowanych 5 przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>). W komunikacie zaznaczono, że brak jest wystarczających dowodów wskazujących na potencjalną korelację rozwoju PML ze stosowaniem cyklofosfamid, jednakże jest to uważnie monitorowane przez MHRA.	[117]

WINKRYSTYNA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania winkrystyny na stronach URPL, EMA i MHRA.

Na stronie FDA odnaleziono dwa dokumenty wskazujące na istniejącą korelację stosowania winkrystyny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby oraz komunikat dotyczący istnienia potencjalnego ryzyka błędnej drogi podania winkrystyny, przy czym Agencja rozważyła konieczność podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie (Tabela 89).

Tabela 89.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu winkrystyny raportowanych przez FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
FDA		
Kwiecień–czerwiec 2020	• Komunikat dotyczący odnotowanego potencjalnego ryzyka błędnej drogi podania winkrystyny. FDA ocenia konieczność podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie.	[146]
Luty 2023	• Komunikat dotyczący uznania istniejącej korelacji stosowania cyklofosfamid z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby.	[115]
Luty 2023	• Komunikat dotyczący uznania stosowania cyklofosfamid jako niską przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 8. stopnia.	[116]

DOKSORUBICYNA

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny na stronie URPL.

Na stronie FDA odnaleziono dwa dokumenty wskazujące na istniejącą korelację stosowania doksorubicyny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby, oraz komunikat dotyczący istnienia potencjalnego ryzyka ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania doksorubicyny, przy czym Agencja rozważyła konieczność podjęcia działań regulacyjnych w tym

zakresie. MHRA opublikowała komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący konieczności uważnego stosowania leków, które występują jednocześnie na rynku w wielu wariantach (np. jako preparaty liposomowe, pegylowane-liposomowe lub złożone z lipidów), a wśród przykładowych leków objętych komunikatem wymieniono doksorubicynę (Tabela 90).

Tabela 90.

Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu doksorubicyny raportowanych przez EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Czerwiec 2013	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna) o możliwość wystąpienia zdarzenia niepożądanego – zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej o częstotliwości występowania „nienznana”. 	[147]
FDA		
Kwiecień–czerwiec 2021	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący odnotowanego potencjalnego ryzyka ostrego śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania doksorubicyny. FDA ocenia konieczność podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie. 	[108]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania istniejącej korelacji stosowania doksorubicyny z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[115]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat dotyczący uznania stosowania doksorubicyny jako niską przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 3. stopnia. 	[116]
MHRA		
Lipiec 2020	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący konieczności uważnego stosowania leków, które występują jednocześnie na rynku w wielu wariantach, np. jako preparaty liposomowe, pegylowane-liposomowe lub złożone z lipidów. Wśród przykładowych leków objętych komunikatem wymieniono doksorubicynę. W komunikacie podano informację o odnotowanych 5 przypadkach błędu medycznego polegającego na pomyleniu doksorubicyny w postaci liposomalnej i konwencjonalnej, przy czym jedno z tych zdarzeń zakończyło się zgonem. 	[122]

DEKSAMETAZON

Na stronach URPL i MHRA zidentyfikowano komunikaty bezpieczeństwa dotyczące wykrycia cząsteczki silikonu o średnicy około 300 mikronów we wprowadzonych do obrotu implantach do ciała szklistego Ozurdex zawierających deksametazon. Wadliwe serie produktu zostały wycofane z rynku. EMA opublikowała komunikaty dotyczące m.in. konieczności zaktualizowania charakterystyk produktów leczniczych deksametazonu o potencjalne zdarzenia niepożądane, np.: komplikacje w obrębie oka (w tym odwarstwienia siatkówki), zespół Cushinnga, zahamowanie czynności kory nadnerczy i zespół rozpadu guza. Na stronie FDA odnaleziono dokument wskazujący na niejednoznaczną korelację stosowania deksametazonu z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby oraz komunikat dotyczący podniesienia świadomości o zagrożeniach związanych ze znieczuleniem zewnątrzoponowym przy użyciu kortykosteroidów (w tym deksametazonu), mogących prowadzić do rzadkich ale poważnych zdarzeń niepożądanych, tj. utraty wzroku, udaru mózgu, paraliżu i śmierci (Tabela 91).

Tabela 91.

Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu deksametazonu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Październik 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący wykrycia cząsteczki silikonu o średnicy około 300 mikronów we wprowadzonych do obrotu implantach do ciała szklistego Ozurdex (deksametazon). Wadę wykryto w ramach rutynowej kontroli procesu wytwarzania – dotknięte nią są niektóre serie produktu Ozurdex wprowadzone już do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a udział wadliwych produktów wynosi 2–4% (w niektórych seriach odsetek ten sięga nawet 22%). • W komunikacie poinformowano, że te serie o których wiadomo, że dotyczy ich omawiany problem zostaną wycofane z rynku, a serie w których dodatkowe testy nie wykazały wady zostaną wycofane z chwilą udostępnienia nowych zapasów produktu Ozurdex o udowodnionym braku wad. Do czasu dostępności pozbawionego wad produktu zalecono aby lekarze podawali produkt Ozurdex wyłącznie w sytuacji braku alternatywnych metod leczenia, każdorazowo omawiali potencjalne zagrożenia z pacjentem, a w przypadku kontynuowania leczenia produktem Ozurdex regularnie monitorowali stan zdrowia pacjenta. 	[148]
EMA		
Luty 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) o informację odnośnie potencjalnego działania niepożądanego w obrębie oka, w tym odwarstwienia siatkówki. • Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) o informację odzwierciedlającą zmienione instrukcje stosowania kropli przeciwdrobnoustrojowych przed, w trakcie i po iniekcji produktu Ozurdex (deksametazon). 	[149]
Wrzesień 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyk produktów leczniczych zawierających deksametazon przeznaczonych do podania do oczu lub na skórę o ryzyko wystąpienia zespołu Cushinnga i/lub zahamowania czynności kory nadnerczy po intensywnym lub długotrwałym leczeniu ciągłą terapią u predysponowanych pacjentów z częstością występowania „nieznana”. • Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyk produktów leczniczych zawierających deksametazon przeznaczonych do podania doustnego i dojelitowego o ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumour lysis syndrome</i>) u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju TLS należy ściśle monitorować i stosować odpowiednie środki ostrożności. • Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyk produktów leczniczych zawierających deksametazon o działanie niepożądane chorioretinopatia o częstości występowania „nieznana”. 	[150]
Wrzesień 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyki produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w zakresie informacji odnoszących się do aktualnych doświadczeń związanych z bezpieczeństwem wielokrotnego podawania wykraczającego poza 2 implanty w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej tylnego odcinka oka oraz w niedrożności żył siatkówki. • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) o przedstawienie analizy w zakresie przypadków przemieszczenia wyrobu oraz odwarstwienia/krwotoku ciała szklistego. Ponadto podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić przegląd przypadków niewyraźnego widzenia i przypadków centralnej surowiczej chorioretinopatii oraz powinien zaproponować odpowiednią aktualizację informacji o produkcie. 	[131]
Wrzesień 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący rekomendacji poprawienia charakterystyki produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w zakresie sformułowania „komplikacja wprowadzania wyrobu” na „komplikacja wprowadzania wyrobu skutkująca urazem tkanek oka”. • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) o przedstawienie analizy w zakresie „upośledzenia wzroku związanego z nieprawidłowym umieszczeniem lub migracją implantu”. Ponadto podmiot odpowiedzialny ma ocenić zasadność wprowadzenia dalszych ostrzeżeń dotyczących „wprowadzania wyrobu u pacjentów po witrektomii z nieprawidłowym umieszczeniem lub migracją implantu”. 	[151]
Wrzesień 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący rekomendacji uzupełnienia charakterystyk produktów leczniczych zawierających deksametazon o ryzyko wystąpienia kardiomiopatii przerostowej u wcześniaków z częstością występowania „nieznana”. 	[152]

Data	Treść komunikatu	Ref.
FDA		
Kwiecień 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący podniesienia świadomości o zagrożeniach związanych ze znieczuleniem zewnątrzoponowym przy użyciu kortykosteroidów, w tym deksametazonu, mogących prowadzić do rzadkich ale poważnych zdarzeń niepożądanych, tj. utraty wzroku, udaru mózgu, paraliżu i śmierci. Zobligowano właściwe podmioty odpowiedzialne do uzupełnienia ostrzeżeń związanych ze stosowaniem kortykosteroidów przy znieczuleniu zewnątrzoponowym. 	[153]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący uznania stosowania deksametazonu jako nieokreśloną przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 3. stopnia. 	[116]
MHRA		
Październik 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zmiany formuły produktu leczniczego Dexamethasone 4 mg/ml roztwór do wstrzykiwań firmy Organon Laboratories Limited na Dexamethasone 3,8 mg/ml roztwór do wstrzykiwań firmy Aspen Pharma Trading Limited w celu ujednoczenia postaci dostępnych na rynku Unii Europejskiej. 	[154]
Październik 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący wykrycia cząsteczki silikonu o średnicy około 300 mikronów we wprowadzonych do obrotu implantach do ciała szklatego Ozurdex (deksametazon). Wadę wykryto w ramach rutynowej kontroli procesu wytwarzania – dotknięte nią są niektóre serie produktu Ozurdex wprowadzone już do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a udział wadliwych produktów wynosi 2–4% (w niektórych seriach odsetek ten sięga nawet 22%). • W komunikacie poinformowano, że te serie o których wiadomo, że dotyczy ich omawiany problem zostaną wycofane z rynku, a serie w których dodatkowe testy nie wykazały wady zostaną wycofane z chwilą udostępniania nowych zapasów produktu Ozurdex o udowodnionym braku wad. Do czasu dostępności pozbawionego wad produktu zalecono aby lekarze podawali produkt Ozurdex wyłącznie w sytuacji braku alternatywnych metod leczenia, każdorazowo omawiali potencjalne zagrożenia z pacjentem, a w przypadku kontynuowania leczenia produktem Ozurdex regularnie monitorowali stan zdrowia pacjenta. 	[155]
Luty 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący wykrycia cząsteczki silikonu o średnicy około 300 mikronów we wprowadzonych do obrotu implantach do ciała szklatego Ozurdex (deksametazon). • W komunikacie poinformowano, że te serie o których wiadomo, że dotyczy ich omawiany problem zostaną wycofane z rynku. 	[156]

METOTREKSAT

Na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA opublikowano komunikaty dotyczące odnotowanych przypadków błędów dawkowania z poważnymi komplikacjami, w tym zgonami, w sytuacjach gdy metotreksat przeznaczony do stosowania raz w tygodniu w leczeniu chorób zapalnych, był stosowany codziennie. W ramach zaleceń skierowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia przekazano, że produkty lecznicze zawierające metotreksat powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ich stosowaniu, a personel przepisujący lub wydający produkt leczniczy powinien wyczerpująco i jasno przekazać instrukcje dotyczące dawkowania pacjentowi/opiekunowi, upewnić się, że pacjent/opiekun rozumie zasady przyjmowania leku, a także ustalić wraz z pacjentem/opiekunem dzień tygodnia w którym będzie przyjmowany metotreksat.

Wśród innych komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu metotretksatu raportowano m.in. przypadki krwotoku pęcherzykowego oraz postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, a także wskazywano na istnienie ryzyka potencjalnej interakcji pomiędzy amoksycyliną i metotretksatem oraz

zwiększonej toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania metotreksatu i podtlenku azotu (Tabela 92).

Tabela 92.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu metotreksatu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Styczeń 2018	<ul style="list-style-type: none"> Informacja o komunikacie EMA dotyczącym zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat o uzupełnienie charakterystyki produktu leczniczego o informacje dotyczące ryzyka występowania krwotoku pęcherzykowego z nieznaną częstotliwością występowania. 	[157]
Sierpień 2019	<ul style="list-style-type: none"> Informacja o komunikacie EMA dotyczącym rekomendacji podjęcia nowych kroków w celu zapobieżenia ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu błędom w dawkowaniu metotreksatu, stosowanego w chorobach zapalnych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, choroba Crohna. W stanach zapalnych metotreksat podaje się raz na tydzień. Zastosowanie metotreksatu częściej, niż zostało to zalecone może powodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Z dokonanego przeglądu wynika, że błędy polegające na częstszym podaniu leku mogą zostać popełnione na każdym etapie od przepisania leku, do jego zażycia przez chorego. Nowe działania mające na celu zapobieżeniu błędom prowadzącym do ograniczeń w odniesieniu do osób, które mają prawo przepisać lek, zamieszczenia w informacji o leku bardziej dobitnych ostrzeżeń oraz wprowadzenie materiałów edukacyjnych dla pacjentów i osób wykonujących zawody medyczne. Dodatkowo, by pomóc pacjentom kontrolować stosowanie leku raz na tydzień, tabletki z metotreksatem będą pakowane w blistry, a nie w butelki (lub inne pojemniki). 	[158]
Listopad 2019	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący odnotowanych przypadków błędów dawkowania z poważnymi komplikacjami, w tym zgonami, w sytuacjach gdy metotreksat przeznaczony do stosowania raz w tygodniu w leczeniu chorób zapalnych, był stosowany codziennie. W komunikacie przekazano, że produkty lecznicze zawierające metotreksat powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ich stosowaniu, a personel przepisujący lub wydający produkt leczniczy powinien wyczerpująco i jasno przekazać instrukcje dotyczące dawkowania pacjentowi/opiekunowi, upewnić się, że pacjent/opiekun rozumie zasady przyjmowania leku, a także ustalić wraz z pacjentem/opiekunem dzień tygodnia w którym będzie przyjmowany metotreksat. W związku z faktem, że pomimo podjętych do tej pory działań w celu zapobiegania błędom dawkowania metotreksatu w dalszym ciągu odnotowywane są ciężkie, czasami śmiertelne przypadki z powodu codziennego przyjmowania produktu leczniczego podejmowane będą dalsze działania uwzględniające m.in. zwiększenie widoczności ostrzeżeń na opakowaniach oraz odpowiednie aktualizacje charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta, a także przygotowanie materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego. 	[159]
Sierpień–wrzesień 2021	<ul style="list-style-type: none"> Informacja o komunikacie EMA dotyczącym zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat o uzupełnienie charakterystyki produktu leczniczego o informacje dotyczące ryzyka występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>). 	[160]
Czerwiec 2022	<ul style="list-style-type: none"> Informacja o komunikacie EMA dotyczącym zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających metotreksat o przedłożenie w ciągu 3 miesięcy przeglądu danych dotyczących genotoksyczności metotreksatu oraz analizy czy konieczne są aktualizacje zaleceń dotyczących stosowania środków antykoncepcyjnych. 	[161]
Listopad 2022	<ul style="list-style-type: none"> Informacja o komunikacie EMA dotyczącym zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat o uzupełnienie charakterystyki produktu leczniczego o informacje dotyczące ryzyka występowania interakcji między amoksyicyliną, a metotreksatem. 	[162]
EMA		

Data	Treść komunikatu	Ref.
Styczeń 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący braku wystarczających dowodów do uznania korelacji stosowania metotreksatu z podwyższonym ryzykiem PML. Zobligowano jednak podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających metotreksat do uważnego monitorowania przypadków PML w ramach rutynowej kontroli nadzoru nad bezpieczeństwem leków. 	[96]
Maj 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący braku wystarczających dowodów do uznania korelacji stosowania metotreksatu z podwyższonym ryzykiem wrodzonych wad układu krążenia oraz teratogenności terapii. Zobligowano jednak podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających metotreksat do uważnego monitorowania ryzyka teratogenności terapii w ramach rutynowej kontroli nadzoru nad bezpieczeństwem leków. 	[120]
Sierpień–wrzesień 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat o przedstawienie w ciągu 60 dni analiz dla zdarzenia niepożądanego krwotoku pęcherzykowego. 	[131]
Styczeń 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat o zaktualizowanie w ciągu 60 dni charakterystyk produktów leczniczych o zdarzenie niepożądane – krwotok pęcherzykowy. 	[85]
Marzec 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat do zmodyfikowania charakterystyk produktów leczniczych w zakresie sformułowań związanych z ryzykiem przedawkowania metotreksatu przy podawaniu codziennym zamiast raz w tygodniu, a także odnośnie ostrzeżeń dotyczących ciąży, antykoncepcji, wpływu na płodność i zwiększonej toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania metotreksatu i podtlenku azotu. W przypadku leków wskazanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów należy uwzględnić jako działanie niepożądane martwicę kości szczęki. • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat przeznaczony do stosowania w różnych sposobach dawkowania do umieszczenia widocznych ostrzeżeń o wskazaniach z dawkowaniem raz w tygodniu. • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat do przedstawienia analiz nieumyślnego przedawkowania metotreksatu. 	[163]
Lipiec 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący rekomendacji podjęcia nowych kroków w celu zapobieżenia ciężkim i potencjalnie zagrażającym życiu błędom w dawkowaniu metotreksatu, stosowanego w chorobach zapalnych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, choroba Crohna. • W stanach zapalnych metotreksat podaje się raz na tydzień. Zastosowanie metotreksatu częściej, niż zostało to zalecone może powodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. • Nowe działania mające na celu zapobieżenie błędom prowadzą się do ograniczeń w odniesieniu do osób, które mają prawo przepisać lek, zamieszczenia w informacji o leku bardziej dobitnych ostrzeżeń oraz wprowadzenie materiałów edukacyjnych dla pacjentów i osób wykonujących zawody medyczne. Dodatkowo, by pomóc pacjentom kontrolować stosowanie leku raz na tydzień, tabletki z metotreksatem będą pakowane w blistry, a nie w butelki (lub inne pojemniki). • W komunikacie przekazano, że produkty lecznicze zawierające metotreksat powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ich stosowaniu, a personel przepisujący lub wydający produkt leczniczy powinien wyczerpująco i jasno przekazać instrukcje dotyczące dawkowania pacjentowi/opiekunowi i upewnić się, że pacjent/opiekun rozumie zasady przyjmowania leku.. • W związku z faktem, że pomimo podjętych do tej pory działań w celu zapobiegania błędom dawkowania metotreksatu w dalszym ciągu odnotowywane są ciężkie, czasami śmiertelne przypadki z powodu codziennego przyjmowania produktu leczniczego podejmowane będą dalsze działania uwzględniające m.in. zwiększenie widoczności ostrzeżeń na opakowaniach oraz odpowiednie aktualizacje charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta, a także przygotowanie materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego. 	[164]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Sierpień 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący odnotowanych przypadków błędów dawkowania z poważnymi komplikacjami, w tym zgonami, w sytuacjach gdy metotreksat przeznaczony do stosowania raz w tygodniu w leczeniu chorób zapalnych, był stosowany codziennie. • W komunikacie przekazano, że produkty lecznicze zawierające metotreksat powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ich stosowaniu, a personel przepisujący lub wydający produkt leczniczy powinien wyczerpująco i jasno przekazać instrukcje dotyczące dawkowania pacjentowi/opiekunowi, upewnić się, że pacjent/opiekun rozumie zasady przyjmowania leku, a także ustalić wraz z pacjentem/opiekunem dzień tygodnia w którym będzie przyjmowany metotreksat. • W związku z faktem, że pomimo podjętych do tej pory działań w celu zapobiegania błędom dawkowania metotreksatu w dalszym ciągu odnotowywane są ciężkie, czasami śmiertelne przypadki z powodu codziennego przyjmowania produktu leczniczego podejmowane będą dalsze działania uwzględniające m.in. zwiększenie widoczności ostrzeżeń na opakowaniach oraz odpowiednie aktualizacje charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta, a także przygotowanie materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego. 	[165]
Sierpień–wrzesień 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący nowego wskazania dla produktu leczniczego Nordimet (metotreksat), tj. leczenie choroby Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu u pacjentów w skojarzeniu z kortykosteroidami lub w monoterapii w przypadku oporności lub nietolerancji tiopuryn. 	[134]
Listopad 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat do przedstawienia w ciągu 60 dni analiz w zakresie odnotowanych przypadków PML. 	[141]
Styczeń 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat do zmodyfikowania charakterystyk produktów leczniczych w taki sposób aby biopsja wątroby nie stanowiła rekomendowanej metody diagnostycznej dla rutynowej kontroli hepatotoksyczności metotreksatu natomiast była opcją do rozważenia w indywidualnych przypadkach. 	[166]
Czerwiec 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat do przedstawienia opinii w zakresie aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego o informacje dotyczące zaprzestania terapii w przypadku znaczących nieprawidłowości w badaniach funkcji wątroby. 	[136]
Sierpień–wrzesień 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat do zaktualizowania w ciągu 60 dni charakterystyk produktów leczniczych o ostrzeżenia o ryzyku rozwoju PML, które pomimo braku wystarczających dowodów na istniejącą korelację ze stosowaniem metotreksatu nie pozwala również zupełnie wykluczyć istnienia takiej korelacji. 	[101]
Październik 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat wskazany do podawania w niskich dawkach do zaktualizowania charakterystyk produktów leczniczych o ostrzeżenia dotyczące konieczności monitorowania funkcji wątroby w trakcie terapii. 	[167]
Czerwiec 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat wskazany do podawania w niskich dawkach do przedstawienia analizy wpływu terapii na rozwój nowotworów skóry, w tym czerniaka. 	[168]
Październik 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Informacja o komunikacie EMA dotyczącym zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających metotreksat o uzupełnienie charakterystyki produktu leczniczego o informacje dotyczące ryzyka występowania interakcji między amoksycykliną, a metotreksatem. 	[169]
Listopad–grudzień 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zobligowania podmiotów odpowiedzialnych produktów Nordimet i Jylamvo (metotreksat) do zaktualizowania charakterystyk produktów leczniczych z uwzględnieniem skróconego rekomendowanego czasu przyjmowania antykoncepcji po zakończeniu terapii u mężczyzn z 6 do 3 miesięcy. 	[170]
Sierpień 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący zaleceń zachowania ostrożności podczas przebywania na słońcu u pacjentów stosujących metotreksat, w celu uniknięcia reakcji nadwrażliwości na światło. 	[171]
FDA		

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec–wrzesień 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący potencjalnego ryzyka zwiększonej toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania metotreksatu i podtlenku azotu. Oznakowanie produktów leczniczych zawierających metotreksat zostało w marcu 2018 roku odpowiednio uzupełnione o możliwe interakcje z podtlenkiem azotu. • Komunikat dotyczący potencjalnych błędów przy dawkowaniu metotreksatu, który podawany jest codziennie zamiast raz w tygodniu. FDA ocenia konieczność podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie. 	[172]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący uznania istniejącej korelacji stosowania metotreksatu z występowaniem polekowego uszkodzenia wątroby. 	[115]
Luty 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący uznania stosowania metotreksatu jako wysoką przyczynowość występowania polekowego uszkodzenia wątroby o nasileniu 3. stopnia. 	[116]
MHRA		
Grudzień 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat w sprawie uszkodzonych fiolek w serii metotreksatu 25 mg/ml roztwór do iniekcji firmy Teva UK Limited, które z tego powodu potencjalnie mogą nie być sterylne wobec czego wadliwa seria zostanie usunięta z obrotu. 	[173]
Styczeń 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący odnotowanych przypadków błędów dawkowania z poważnymi komplikacjami, w tym zgonami, w sytuacjach gdy metotreksat przeznaczony do stosowania raz w tygodniu w leczeniu chorób zapalnych, był stosowany codziennie. • W komunikacie przekazano, że produkty lecznicze zawierające metotreksat powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ich stosowaniu, a personel przepisujący lub wydający produkt leczniczy powinien wyczerpująco i jasno przekazać instrukcje dotyczące dawkowania pacjentowi/opiekunowi, upewnić się, że pacjent/opiekun rozumie zasady przyjmowania leku, a także ustalić wraz z pacjentem/opiekunem dzień tygodnia w którym będzie przyjmowany metotreksat. • W związku z faktem, że pomimo podjętych do tej pory działań w celu zapobiegania błędom dawkowania metotreksatu w dalszym ciągu odnotowywane są ciężkie, czasami śmiertelne przypadki z powodu codziennego przyjmowania produktu leczniczego podejmowane będą dalsze działania uwzględniające m.in. zwiększenie widoczności ostrzeżeń na opakowaniach oraz odpowiednie aktualizacje charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta, a także przygotowanie materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego. 	[174]
Wrzesień 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Komunikat dotyczący odnotowanych przypadków błędów dawkowania z poważnymi komplikacjami, w sytuacjach gdy metotreksat przeznaczony do stosowania raz w tygodniu w leczeniu chorób zapalnych, był stosowany codziennie. • W komunikacie przekazano, że produkty lecznicze zawierające metotreksat powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem w ich stosowaniu, a personel przepisujący lub wydający produkt leczniczy powinien wyczerpująco i jasno przekazać instrukcje dotyczące dawkowania pacjentowi/opiekunowi, upewnić się, że pacjent/opiekun rozumie zasady przyjmowania leku, a także ustalić wraz z pacjentem/opiekunem dzień tygodnia w którym będzie przyjmowany metotreksat. • W związku z faktem, że pomimo podjętych do tej pory działań w celu zapobiegania błędom dawkowania metotreksatu w dalszym ciągu odnotowywane są ciężkie, czasami śmiertelne przypadki z powodu codziennego przyjmowania produktu leczniczego podejmowane będą dalsze działania uwzględniające m.in. zwiększenie widoczności ostrzeżeń na opakowaniach oraz odpowiednie aktualizacje charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta, a także przygotowanie materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego. 	[175]

RAPORTY EMA (EUDRAVIGILANCE) I RAPORTY WHO (VIGIBASE)

W Aneksie (Aneks D) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku

lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku.

Ponadto w Aneksie (Aneks D) zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

7. Wnioski

Terapia CAR-T z wykorzystaniem breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®) stanowi wysoce skuteczną opcję leczenia w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z prekursorów limfocytów B będących w wieku co najmniej 26 lat.

W badaniu klinicznym ZUMA-3 fazy I i II BREX stosowany w B-ALL cechował się wysoką skutecznością manifestującą się ponad 70-procentowym odsetkiem długotrwałych remisji oraz negatywizacji choroby resztkowej, które przekładają się na uzyskiwane korzystne rezultaty w zakresie przeżycia wolnego od nawrotów choroby oraz przeżycia całkowitego. W grupie leczonej BREX mediana przeżycia całkowitego wynosiła ponad 2 lata, podczas gdy dla komparatorów była około 3 razy krótsza (od 4 do 8 mies.).

[REDAKTOWANE] W porównaniu pośrednim metodą jakościową wykazano przewagę BREX nad PONA zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od nawrotów.

Terapia BREX charakteryzuje się typowym dla terapii CAR-T, aczkolwiek akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wśród pacjentów leczonych BREX raportowano zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla immunoterapii spersonalizowanej tj. zespół uwalniania cytokin oraz objawy neurologiczne, jednak większość z nich cechowała się niskim stopniem ciężkości 1–2.

Podsumowując, w grupie pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL cechujących się bardzo niekorzystnym rokowaniem, zastosowanie BREX przyczynia się do uzyskania znacznie korzystniejszych rezultatów niż aktualnie dostępne opcje terapeutyczne. Różnice na korzyść BREX obserwowano zarówno w zakresie remisji choroby, jak również przeżycia wolnego od nawrotów oraz, co najważniejsze przeżycia całkowitego.

8. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Badanie ZUMA-3 przeprowadzono w populacji szerszej niż docelowa, tj. wśród pacjentów w wieku co najmniej 18 lat. Pacjenci z populacji docelowej (≥ 26 lat) stanowili około 80% chorych z badania. Niemniej dostępne są wyniki dla najważniejszych punktów końcowych, w tym dla przeżycia całkowitego pacjentów oraz wyniki porównań pośrednich MAIC obejmujące subpopulację pacjentów z badania ZUMA-3 będących w wieku 26 lat i więcej, co umożliwia ocenę i wnioskowanie w populacji docelowej niniejszego raportu HTA.
2. Brak porównań bezpośrednich BREX z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich ze wszystkimi tego konsekwencjami. Badanie ZUMA-3 dla BREX to badanie bez grupy kontrolnej, jednak w przypadku terapii CAR-T właśnie taka była najczęstsza metodyka badań rejestracyjnych (np. ZUMA-1, JULIET). Nie stanowiło to przeszkody w przeprowadzeniu procesów HTA oraz oceny wniosków refundacyjnych w Polsce.
3. Porównania z komparatorami oparto o wyniki wiarygodnych badań klinicznych stanowiących podstawę rejestracji tych substancji w UE. Dla większości komparatorów stanowiących obecną praktykę leczenia B-ALL w Polsce (BLINA, INO, chemioterapia) przedstawiono wyniki porównań z dostosowaniem cech wyjściowych populacji (MAIC), w tym dla punktu końcowego dotyczącego przeżycia całkowitego pacjentów oraz punktu końcowego dotyczącego wystąpienia nawrotu choroby. W ramach uzupełnienia ww. wyników przeprowadzono porównanie o charakterze jakościowym dotyczące remisji choroby, bezpieczeństwa terapii oraz ich wpływu na jakość życia pacjentów. W analizie klinicznej przedstawiono także wyniki porównania BREX z przekrojem terapii stosowanych w B-ALL (SCHOLAR-3), które potwierdziły wyniki pochodzące z porównania MAIC.
4. Z kolei porównanie z PONA, terapią możliwą do stosowania wyłącznie wśród pacjentów z obecnością chromosomu Philadelphia (około 25% pacjentów z B-ALL ma Ph^{+7}) miało charakter jakościowy. Wyniki analizy homogeniczności wskazały na pewne rozbieżności pomiędzy badaniem ZUMA-3 dla interwencji i badaniem PACE dla PONA w odniesieniu do rozkładu wieku pacjentów, ich stanu sprawności oraz liczby wcześniejszych linii leczenia. Ponadto w badaniu ZUMA-3 ok. 27% pacjentów było Ph^{+} , natomiast w badaniu PACE wszyscy pacjenci mieli status Ph^{+} . W ramach oceny w NICE wskazano na fakt, że dostosowanie w ramach porównania BREX vs POA byłoby mało efektywne i o niskiej wiarygodności. Najodpowiedniejsza metodyka dla tego porównania to porównanie jakościowe i ten sposób porównania BREX z PONA został zaakceptowany w procesie oceny NICE dla leku Tecartus w B-ALL. Eksperti biorący udział w procesie oceny NICE uznali, że

⁷ https://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec_ALL/OT_0381_Glivec_Imatynib_bialaczka.pdf

spodziewają się, że terapia ta działa niezależnie od statusu Ph. Trzeba też zwrócić uwagę, że w populacji Ph+ obok PONA komparatorami są także terapie, które mogą być stosowane niezależnie od obecności lub braku obecności chromosomu Ph tj. INO i chemioterapia⁸, a dla nich dostępne jest opisane powyżej w pkt. 3 porównanie z dostosowaniem typu MAIC.

5. Część pacjentów (19%) z grupy kontrolnej z badania TOWER leczona chemioterapią otrzymywała schematy z kłofarabiną nieobjętą refundacją w Polsce u dorosłych z B-ALL, tym niemniej u pozostałych 81% stosowano terapie stanowiące aktualną praktykę kliniczną. Ponadto w drugim badaniu (INO-VATE) w ramach ST stosowano schematy, których większość jest dostępna w ramach refundacji.

⁸ W populacji Ph+ są również pacjenci, którzy już wcześniej przeszli terapię PONA i wyczerpali ścieżkę leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TK (imatynib, dazatynib, ponatynib), u nich można zastosować INO lub chemioterapię.

9. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii BREX w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i więcej z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną (B-ALL) wywodzącą się z prekursorów limfocytów B, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Występowanie B-ALL jest skorelowane z wiekiem. Około 80% wszystkich przypadków jest diagnozowanych u dzieci i młodzieży, a tylko około 20% u osób dorosłych, ale jednocześnie to rokowanie u dorosłych jest znacznie gorsze [176–178]. Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla wszystkich osób z B-ALL wynosi około 70%, przy czym w przypadku dzieci jest to ponad 90%, u dorosłych poniżej 40. roku życia osiąga 65%, by powyżej tego wieku stopniowo maleć [179]. Związane jest to z wyższą częstością rozwoju B-ALL wysokiego ryzyka u osób dorosłych, gorszym tolerowaniem intensywnej chemioterapii oraz wyższą częstością nawrotów B-ALL [180, 181]. Mimo gorszego rokowania wśród dorosłych, nie mają oni obecnie w Polsce – w przeciwieństwie do populacji pediatrycznej – dostępu do nowoczesnej, wysoce innowacyjnej, terapii CAR-T.

Istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie w B-ALL jest wznowa choroby. Pojawienie się każdego kolejnego nawrotu zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania remisji w kolejnej linii leczenia. Po przebyciu pierwszej, drugiej i trzeciej wznowie odsetki odpowiedzi wynoszą odpowiednio 40%, 21% i 11%. W kolejnych liniach terapii ratunkowych skróceniu ulegają również mediany przeżycia całkowitego, które wynoszą 5,8 miesiąca po pierwszej linii leczenia ratunkowego, 3,4 miesiąca po drugiej oraz 2,9 miesiąca po trzeciej lub następnych liniach leczenia ratunkowego [182]. Nadrzędnym celem terapii stosowanych w nawrotowej lub odpornej B-ALL staje się zatem uzyskanie długotrwałych remisji choroby u wysokiego odsetka chorych, poprawa jakości życia pacjentów, wydłużenie czasu ich przeżycia oraz umożliwienie przebycia allo-SCT, jeżeli do tego rodzaju procedury pacjent się kwalifikuje.

W ostatnich latach pojawiło się kilka nowoczesnych terapii, takich jak BLINA, INO, czy PONA, które cechują się nieco wyższą skutecznością niż standardowa chemioterapia⁹, ale pomimo ich zastosowania mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 1 roku, za zatem w tej grupie chorych nadal utrzymuje się duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Odpowiedź na nią może stanowić terapia CAR-T, w postaci preparatu Tecartus, która została dopuszczona do stosowania u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL ≥ 26 r.ż. w 2022 roku na podstawie badania fazy I/II, bez wymogu

⁹ Wyniki porównań dla INO vs ST: AWA Bespona 2019

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/101/AWA/101_AWA_OT.4331.26.2019_Bespona_BIP.pdf

Wyniki porównań dla BLINA vs ST: AWA Blincyto 2016

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AWA/191_AWA_OT_4351_32_Blincyto_17.11.2016.pdf

badania III fazy. Uzasadnienia dla takiej decyzji należy upatrywać w wysokiej niezaspokojonej potrzebie zdrowotnej oraz wyraźnie wyższej skuteczności produktu Tecartus od aktualnego standardu postępowania. Potencjalne korzyści dla pacjentów przewyższają niepewność wnioskowania na podstawie wyników badań wcześniejszych faz i pozwalają agencjom regulatorowym na odpowiednio szybkie udostępnienie terapii.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jednoramienne badanie I/II fazy (ZUMA-3), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BREX oraz jej wpływu na jakość życia chorych w źle rokującej populacji dorosłych z B-ALL oporną lub nawracającą mimo wcześniej zastosowanego leczenia. Pacjenci zgodni z populacją wnioskowaną tj. w wieku 26 lat i więcej stanowili większość (ok. 80%) spośród włączonych do badania ZUMA-3. Ponadto wyniki badania dla OS, RFS i remisji choroby przedstawione w podgrupach pacjentów wydzielonych ze względu na wiek umożliwiły przeprowadzenie analizy skuteczności BREX w populacji zgodnej z wnioskiem o refundacyjnym.

Terapia BREX stanowi wysoce skuteczną opcję leczenia B-ALL, wykazując bardzo dobre działanie terapeutyczne, wyrażone poprzez wpływ na uzyskanie remisji choroby (73% pacjentów), która ma charakter długotrwały (mediana 12,8 mies. do ponad 20 mies. w zależności od populacji i fazy badania ZUMA-3) oraz głęboki (negatywizacja minimalnej choroby resztkowej u 80% pacjentów). Przekłada się to na znaczną poprawę przeżycia całkowitego, z medianą wynoszącą od ponad 2 do prawie 3 lat w zależności od fazy badania ZUMA-3. Co więcej, po 3 latach od infuzji BREX blisko połowa pacjentów pozostawała przy życiu (47%), a allogeniczny przeszczep komórek macierzystych po terapii BREX przeżyło natomiast ok. 20% pacjentów. Pamiętać jednak trzeba, że w momencie kwalifikacji do badania ZUMA-3 po tego typu leczeniu było już około 40% chorych. Efekty terapeutyczne odnośnie do nawrotu B-ALL również są bardzo dobre. Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wśród pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX wyniosła blisko 1 rok zarówno w przypadku cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT jak i przy braku takiego cenzorowania (Tabela 29). Z kolei odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby po 18 miesiącach od infuzji nadal był wysoki i wynosił 35–38%.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną pracę Roloff et al. [183] opisującą efektywność rzeczywistą BREX w terapii dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową ALL, która ze względu na formę publikacji (doniesienie konferencyjne) nie spełniła kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej. Niemniej raportowane tam wyniki są spójne z wnioskami z badania klinicznego ZUMA-3, mimo że populacja opisana w badaniu obserwacyjnym była jeszcze bardziej obciążona m. in. pod względem mediany przebytych linii leczenia (4 vs 2 przebyte linie leczenia, Aneks D, Aneks D.1). Odpowiedź na leczenie po co najmniej 28 dniach od infuzji BREX można było ocenić u 65 pacjentów spośród 76 leczonych. Remisję choroby uzyskało 59 chorych (91% spośród pacjentów ocenianych w kierunku odpowiedzi), a zatem więcej niż w badaniu ZUMA-3 (odpowiednio 72–73%). Negatywizację minimalnej choroby resztkowej stwierdzono u 83% pacjentów, co wskazuje na spójny wynik z badaniem ZUMA-3 (80% chorych). Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w

6. miesiącu obserwacji wynosiły 87%, podczas gdy w ramach fazy II badania ZUMA-3 dla populacji mITT wynosiły one 81%.

Obecna praktyka leczenia B-ALL obejmuje szereg terapii refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego B.65. By w pełni przeanalizować spektrum działania terapeutycznego wnioskowanej interwencji, w ramach analizy klinicznej porównano ją z 4 komparatorami. W trzech przypadkach (BLINA, INO i ST) przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (MAIC i propensity-score matching), natomiast porównanie z lekiem celowanym dla chorych z obecnością chromosomu Philadelphia (PONA) miało charakter jakościowy ze względu na niską liczebność grupy leczonej PONA oraz zbyt duże różnice w charakterystyce populacji pomiędzy badaniem ZUMA-3 dla BREX oraz badaniem PACE dla PONA. Podejście takie zaakceptowała również brytyjska agencja HTA w swoim procesie oceny leku Tecartus w B-ALL, uznając je za najbardziej wiarygodne i uzasadnione [32].

Leczenie BREX na tle obecnie dostępnych terapii wyróżnia się znacznie wyższą skutecznością zarówno w zakresie odsetka pacjentów z remisją, odsetka pacjentów z negatywizacji MRD, jak również zdecydowanie dłuższym czasem do nawrotu choroby. W konsekwencji przekłada się to na poprawę w zakresie najważniejszego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, którego mediana wśród leczonych BREX wynosiła 2–3 lata (w zależności od fazy badania), podczas gdy w badaniach dla żadnego z komparatorów (BLINA, INO, PONA, ST) nie przekraczała kilku miesięcy (4–8 mies.)¹⁰.

jak i w porównaniu z wykorzystaniem propensity score matching (SCHOLAR-3) względem komparatora złożonego obejmującego przekrój dostępnych terapii tj. BLINA, INO oraz ST (SoC).

Profil bezpieczeństwa BREX jako kolejnej terapii CAR-T we wskazaniach hematoonkologicznych jest stosunkowo dobrze poznany. Lek jest już zarejestrowany, a także refundowany w Polsce wśród pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL). Z kolei sama terapia CAR-T w postaci produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) stosowana jest w populacji pediatrycznej z ALL. Stąd lekarze z certyfikowanych ośrodków w Polsce posiadają już doświadczenie z procedurą CAR-T. Badanie ZUMA-3 wskazało na profil bezpieczeństwa BREX spójny z tym obserwowanym w ramach wcześniejszych badań w MCL, nie odnotowano w nim nowych rodzajów zdarzeń niepożądanych. Mimo, że typowy dla CAR-T zespół uwalniania cytokin wystąpił u 89% chorych z badania ZUMA-3, około 2/3 z tych zdarzeń miało łagodny charakter.

Podsumowując, BREX przyczynia się do uzyskiwania długotrwałych remisji w B-ALL, co przekłada się na wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu z

¹⁰ OS dla PONA: AWA Iclusig

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AWA/104_AWA_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+.pdf

OS dla INO, BLINA, ST: AWA Besponsa

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/101/AWA/101_AWA_OT.4331.26.2019_Besponsa_BIP.pdf

aktualnie stosowanym leczeniem. Obserwowane w badaniu ZUMA-3 wyniki leczenia z zastosowaniem terapii BREX wskazują, że jest to bardzo skuteczna opcja leczenia odpowiadająca na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów w wieku ≥ 26 lat, ze źle rokującą, nawrotową lub oporną ALL z komórek B, stanowiąc cenne uzupełnienie aktualnie dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych w tej grupie wiekowej. Warto też podkreślić, że produkt leczniczy Tecartus we wskazaniu MCL uzyskał refundację w ramach Funduszu Medycznego, jako procedura o wysokiej innowacyjności. Poziom niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, jak również oferowane korzyści kliniczne względem aktualnego standardu postępowania sprawiają, że również we wskazaniu B-ALL terapia ta spełnia kryteria wysokiej innowacyjności.

10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

Tabela 93.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5, Aneks C
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

11. Bibliografia

1. Ministerstwo Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE60863> (8.5.2023).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (8.5.2023).
3. [REDACTED]
4. Aestimo. (2018) Analiza kliniczna. Bespona (inotuzumab ozogamycyny) w nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczce limfoblastycznej wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/101/AW/101_OT.4331.26.2019_Bespona_AKL.pdf (30.6.2023).
5. HTA Consulting Sp. z o. o. Sp. K. (2015) Analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego Ponatynib (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AK.pdf (30.6.2023).
6. NICE. Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form> (8.5.2023).
7. The Cochrane Collaboration. (2022) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (1.8.2023).
8. [REDACTED]
9. [REDACTED]
10. Szwarz N, Kaczorek-Juszkiewicz A, Kalbarczyk A. (2019) Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod. Dostęp: <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20klinicznych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20przeg%C4%85d%20i%20o%20zastosowanych%20metod.pdf> (6.7.2023).
11. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet* 398(10299):491–502.
12. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, O'Dwyer KM, Holmes H, Arellano ML, Ghobadi A, Pagel JM, Lin Y, Cassaday RD, Park JH, Abedi M, i in. (2021) KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood* 138(1):11–22.
13. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2022) Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. *Journal of Hematology & Oncology* 15:170.
14. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan A, Baer MR, Donnellan WB, Carr-O'Dwyer KM, Holmes H, Arellano ML, Ghobadi A, Pagel JM, Lin Y, Cassaday RD, Park JH, Mardiros A, i in. (2019) End of phase I results of ZUMA-3, a phase 1/2 study of KTE-X19, anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in adult patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Journal of Clinical Oncology* 37(15_suppl):7006–7006.
15. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan A, Boissel N, Cassaday RD, Forcade E, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) Phase 2 results of the

- ZUMA-3 study evaluating KTE-X19, an antiCD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in adult patients (pts) with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R BALL). *Journal of Clinical Oncology* 39(15):.
16. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, i in. (2022) Subgroup analyses of KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) t-cell therapy, in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) in ZUMA-3.
 17. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, i in. (2022) Subgroup analyses of KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) in ZUMA-3. *HemaSphere* 6:256.
 18. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan A, Boissel N, Cassaday RD, Forcade E, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2022) Two-year follow-up of KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in adult patients (Pts) with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) in ZUMA-3. *Journal of Clinical Oncology* 40(16_suppl):7010–7010.
 19. Shah BD, Solem C, Feng C, Maglinte GA, Wang WJ, Shen T, Masouleh BK, Houot R. (2022) Health-Related Quality of Life Among Refractory/Relapsed B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with KTE-X19: Phase 2 Results from Zuma-3 Trial. *Value in Health* 25(1):S238.
 20. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, i in. (2023) Subgroup Analyses of Kte-X19, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy, in Adult Patients (Pts) with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) in Zuma-3. Abstract presented at Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ASTCT and CIBMTR; February 15-19, 2023.
 21. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, O'Dwyer KM, Baer MR, Schiller GJ, Abedi M, Minnema MC, i in. Long-term outcomes of adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3 by age, prior therapies, and subsequent transplant. Abstract no. P367 presented at EHA 2023; June 8-15, 2023. Dostęp: https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386196/bijal.shah.long-term.outcomes.of.adults.with.relapsed.or.refractory.b-cell.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Ac_id%3D386196 (31.5.2023).
 22. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan A, Boissel N, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, O'Dwyer KM, Baer MR, Schiller GJ, Abedi M, Minnema MC, i in. (2023) Impact of age, prior therapies, and subsequent transplant on long-term outcomes of adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) treated with brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) in ZUMA-3. Abstract and poster no. 7023 presented at 2023 ASCO Annual Meeting; June 2-6, 2023.
 23. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, i in. (2023) Impact of prior therapies and subsequent transplantation on outcomes in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 11(8):.
 24. Hadjivassileva T, Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, i in. (2023) Three-year Follow-up of Brexucabtagene Autoleucel, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy, in Adults With Relapsed / Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia in ZUMA-3. Abstract and poster presented at 5th European CAR T-cell Meeting; February 9-11, 2023.
 25. Wierda WG, Bishop MR, Oluwole O, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, O'Dwyer KM, Castro JE, Schiller GJ, Holmes H, Abedi M, Ghobadi A, Arellano ML, Malone AK, Pagel JM, i in. (2019) Updated Phase 1 Results of Zuma-3: Kte-X19, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25(3):S185.
 26. Topp MS, Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan A, Boissel N, Cassaday RD, Forcade E, Bishop MR, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2021) Phase 2 results of the ZUMA-3 study evaluating KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL). *Oncology Research and Treatment* 44(Suppl_2):
 27. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3) (ZUMA-3). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614066?term=brexucabtagene&draw=2&rank=7> (27.04.2023).
 28. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005009-35/DE> (28.04.2023).

29. FDA. (2021) Prescribing information. Tecartus. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/140409/download> (27.04.2023).
30. EMA. (2022) Tecartus - CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (27.4.2023).
31. CADTH. (2023) CADTH Reimbursement Recommendation Volume 3 Issue 4. Brexucabtagene Autoleucel (Tecartus). Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PG0304%20Tecartus%20ALL%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf> (27.4.2023).
32. NICE. Project information: Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over [ID1494]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10424> (24.3.2023).
33. Shah BD, Faghmous I, Whitmore J, Masouleh BK, Xu H. (2021) The Comparison of Kte-X19 to Current Standards of Care: A Pre-Specified Synthetic Control Study Utilizing Individual Patient Level Data from Historic Clinical Trials (SCHOLAR-3). *Blood* 138(Supplement 1):3844.
34. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, Leguay T, Bishop MR, Topp MS, Tzachanis D, O'Dwyer KM, Arellano ML, Lin Y, Baer MR, Schiller GJ, i in. (2022) Updated Outcomes from the Historical Control Study SCHOLAR-3 Contextualizing ZUMA-3 Results of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL). *Blood* 140(Supplement 1):3158–3161.
35. Shah B, Chen JMH, Wu JJ, Feng C, Zhou L, Park JE, Hadjiivassileva T, Kerbauy FR, Wade SW, Keeping S. (2023) Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Brexucabtagene Autoleucel with Alternative Standard Therapies for Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients. *Adv Ther*.
36. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien SM, Jabbour E, Wang T, Liang White J, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. (2019) Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 125(14):2474–2487.
37. Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri JC, Marks DI. (2018) Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 124(10):2151–2160.
38. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, Stelljes M, Kebriaei P, Cassaday RD, Merchant AA, Fujishima N, Uchida T, Calbacho M, Ejduk AA, O'Brien SM, Jabbour EJ, Zhang H, Sleight BJ, i in. (2017) Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study. *The Lancet Haematology* 4(8):e387–e398.
39. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Goekbuget N, O'Brien SM, Jabbour EJ, Wang T, White JL, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. (2017) Inotuzumab Ozogamicin (InO) Vs Standard of Care (SC) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Long-Term Results of the Phase 3 INO-VATE Study. *Blood* 130(Supplement 1):2574.
40. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. (2016) Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 375(8):740–753.
41. Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Shapiro M, Cappelleri JC, Marks DI. (2016) Patient-Reported Outcomes from a Global Phase 3 Randomized Controlled Trial of Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care Chemotherapy for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 128(22):1599.
42. Kantarjian HaM, Su Y, Bhattacharyya H, Yan E, Shapiro M, Cappelleri JC. (2016) Patient-reported outcomes (PRO) from a global phase 3 randomized controlled trial (RCT) of inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard care (SC) for relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Journal of Clinical Oncology* 34(15_suppl):7027–7027.
43. Advani AS, Jabbour EJ, Stelljes M, DeAngelo DJ, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E, Kantarjian HM. (2016) Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Phase 3 Randomized INO-Vate Trial: Outcomes By Salvage Treatment Phase. *Blood* 128(22):5188.
44. Cassaday RD, DeAngelo DJ, Martinelli G, Stock W, Stelljes M, Gökbuget N, Advani AS, O'Brien S. M, Liedtke M, Merchant AA, Wang T, Vandendries E, Marks DI, Jabbour E, Kantarjian HM. (2018) Extensive safety profile of inotuzumab ozogamicin (InO) in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients enrolled in the phase 3 INO-VATE trial. *Journal of Clinical Oncology* 36(15_suppl):7029–7029.
45. DeAngelo DJ, Cassaday RD, Martinelli G, Stock W, Stelljes M, Goekbuget N, Advani A, O'Brien S, Liedtke M, Merchant AA, Wang T, Vandendries E, Marks DI, Jabbour EJ, Kantarjian HM. (2018) Extensive safety profile of inotuzumab ozogamicin in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patients enrolled in the phase 3 ino-vate Trial. *HemaSphere* 2(Supplement 2):46.

46. Jabbour E, Stelljes M, Advani A, DeAngelo D, Gökbüget N, Marks D, Stock W, O'Brien S, Cassaday R, Wang T, Neuhof A, Vandendries E, Kantarjian H. (2019) Efficacy and Safety of Inotuzumab Ozogamicin in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in the INO-VATE Trial: Outcomes by Salvage-Treatment Phase. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19:S191.
47. A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564784> (30.06.2023).
48. An Open-label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005491-41/GB> (30.06.2023).
49. FDA. (2017) Prescribing information. Besponsa. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf (30.06.2023).
50. EMA. (2017) Besponsa - CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf (30.6.2023).
51. CADTH. (2018) pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) for Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_inotuzumab_ozogamicin_besponsa_all_fn_cgr.pdf (30.6.2023).
52. NICE. (2017) Single Technology Appraisal. Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia [ID893]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/documents/committee-papers-2> (30.6.2023).
53. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, i in. (2017) Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 376(9):836–847.
54. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, Franklin J, Tran Q, Cong Z, Schuh AC. (2018) Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood* 131(26):2906–2914.
55. Dombret H, Topp MS, Schuh AC, Wei AH, Durrant S, Bacon ChL, Tran Q, Zimmerman Z, Kantarjian H. (2019) Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 60(9):2214–2222.
56. Jabbour EJ, Gökbüget N, Kantarjian HM, Thomas X, Larson RA, Yoon S-S, Ghobadi A, Topp MS, Tran Q, Franklin JL, Forman SJ, Stein AS. (2019) Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. *Cancer* 125(23):4181–4192.
57. Severin F, Delea T, Amdahl J, Hagiwara M, Boyko D, Sabatelli L, Gonzalez-McQuire S, Cong Z. Benefit of early treatment with blinatumomab: long-term survival outcomes for adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia receiving first vs subsequent salvage therapy. Abstract no. PS1427 presented at EHA23; June 16, 2018.
58. Severin F, Delea T, Amdahl J, Hagiwara M, Boyko D, Sabatelli L, Gonzalez-McQuire S, Cong Z. Benefit of early treatment with blinatumomab: long-term survival outcomes for adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia receiving first vs subsequent salvage therapy. Poster nr PS1427 presented at European Hematology Association 23rd Annual Meeting; June 14-17, 2018, Stockholm, Sweden. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215715/franziska.severin.benefit.of.early.treatment.with.blinatumomab.long-term.html> (4.7.2023).
59. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, Zimmerman Z, Kormany W, Topp MS. (2018) Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances* 2(13):1522–1531.
60. Zhang X, Schuh AC, Cong Z, Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens JA, Stein AS, Franklin J, Li Y. (2019) Health-Related Quality of Life of Blinatumomab for Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER): A Subgroup Analysis By Prior Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25(3, Supplement):S8–S9.
61. Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Dostęp: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013167> (30.06.2023).
62. A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000536-10/GB> (30.06.2023).

63. FDA. (2017) Prescribing information. Blincyto. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125557s008lbl.pdf (30.06.2023).
64. EMA. (2018) Blincyto - CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf (30.6.2023).
65. CADTH. (2017) pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Blinatumomab (Blincyto) Resubmission for Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_resub_fn_cgr.pdf (30.6.2023).
66. NICE. (2017) Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating Philadelphia- chromosome-negative relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia [ID804]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/documents/committee-papers> (30.6.2023).
67. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah Ch, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, i in. (2018) Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 132(4):393–404.
68. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *The New England journal of medicine* 369(19):1783–1796.
69. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah Ch, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2014) Long-Term Follow-up of Ponatinib Efficacy and Safety in the Phase 2 PACE Trial. *Blood* 124(21):3135.
70. Cortes JE, Kim DG, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah Ch, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, Baccarani M, Lustgarten S, Haluska FG, Guilhot F, i in. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. Abstract no. e18052 presented at 2015 ASCO Annual Meeting; May 29-June 2 2015.
71. Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01207440> (29.6.2023).
72. A Pivotal Phase 2 Trial of Ponatinib (AP24534) in Patients with Refractory Chronic Myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020414-28/GBE> (29.06.2023). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020414-28/GB> (29.6.2023).
73. FDA. (2013) Prescribing information. Iclusig. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf (29.06.2023).
74. EMA. (2013) Iclusig - CHMP assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iclusig-epar-public-assessment-report_en.pdf (29.6.2023).
75. CADTH. (2015) pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ponatinib (Iclusig) for Chronic Myeloid Leukemia / Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml-all_fn_cgr.pdf (29.6.2023).
76. NICE. (2017) Single Technology Appraisal. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451/documents/committee-papers> (29.6.2023).
77. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c4b9e37f-6ebf-42df-a3de-2fd49d3dad93> (24.10.2023).
78. FDA approves inotuzumab ozogamicin for relapsed or refractory B-cell precursor ALL. *FDA*.
79. FDA Approves BLINCYTO™ (Blinatumomab) Immunotherapy for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2014/12/fda-approves-blincyto-blinatumomab-immunotherapy-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-bcell-precursor-acute-lymphoblastic-leukemia> (10.7.2023).
80. FDA. (2023) Cancer Accelerated Approvals. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/verified-clinical-benefit-cancer-accelerated-approvals> (10.7.2023).
81. URPL. (2016) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący produktu Blincyto dotyczący tyżyka zapalenia trzustki (31.10.2016). Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/image2016-11-02-160724.pdf> (10.7.2023).
82. (2016) Direct Healthcare Professional Communication. BLINCYTO (blinatumomab) – Risk of Pancreatitis. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/582098a4ed915d7ad5000010/DHPC_Blinicyto_pancreatitis.pdf (10.7.2023).

83. EMA. (2015) Measures to avoid medication errors with Blincyto. Educational materials to help use the medicine correctly. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/blincyto-measures-avoid-medication-errors_en.pdf (10.7.2023).
84. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for the meeting on 3-6 July 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf (10.7.2023).
85. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 08-11 January 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (10.7.2023).
86. URPL. (2013) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 27.11.2013 r. dotycząca stanowiska Komitetu PRAC Europejskiej Agencji Leków w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żylniej po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego Iclusig. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-27112013-r-dotycz%C4%85ca-stanowiska-komitetu-prac-europejskiej-0> (10.7.2023).
87. URPL. (2014) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 20.10.2014 r. dotycząca stanowiska Komitetu PRAC w sprawie wprowadzenie dalszych rozwiązań mających na celu zminimalizowanie ryzyka niedrożności naczyń krwionośnych w przypadku stosowania leku Iclusig. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-20102014-r-dotycz%C4%85ca-stanowiska-komitetu-prac-w-sprawie-0> (10.7.2023).
88. URPL. (2014) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 2014.11.03 r. dotycząca stanowiska Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sprawie podjęcie dalszych kroków w celu zminimalizowania ryzyka niedrożności naczyń krwionośnych w przypadku stosowania leku Iclusig. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-20141103-r-dotycz%C4%85ca-stanowiska-europejskiej-agencji-lek%C3%B3w-ema-w-0> (10.7.2023).
89. URPL. (2019) Powiadomienie o sfałszowanym leku Iclusig® (ponatynib). Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_Iclusig_14.2019_1.pdf (10.7.2023).
90. EMA. (2013) PRAC updates on the risks of serious vascular occlusive events associated with cancer medicine Iclusig. Modification of product information under way to include strengthened warnings. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-updates-risks-serious-vascular-occlusive-events-associated-cancer-medicine-clusig_en.pdf (10.7.2023).
91. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 October 2014. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-october-2014_en.pdf (10.7.2023).
92. EMA. (2014) PRAC recommends further measures to minimise risk of blood vessel blockage with Iclusig. PRAC recommendations to be considered by CHMP for final opinion. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/clusig-article-20-procedure-prac-recommends-further-measures-minimise-risk-blood-vessel-blockage_en.pdf (10.7.2023).
93. EMA. (2015) Europejska Agencja Leków zaleca podjęcie dalszych działań w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia niedrożności naczyń krwionośnych podczas przyjmowania leku Iclusig. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/clusig-article-20-procedure-european-medicines-agency-recommends-further-measures-minimise-risk_pl.pdf (10.7.2023).
94. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 6-9 July 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-july-2015_en.pdf (10.7.2023).
95. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 September 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf (10.7.2023).
96. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the PRAC meeting on 11-14 January 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2016_en.pdf (10.7.2023).
97. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-february-2016_en.pdf (10.7.2023).
98. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the PRAC meeting on 04-08 July 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-04-08-july-2016_en.pdf (10.7.2023).
99. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 09-12 July 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-july-2018_en.pdf (10.7.2023).
100. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for the meeting on 03-06 May 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-may-2021_.pdf (10.7.2023).

101. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 30 August – 02 September 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf (10.7.2023).
102. FDA. (2013) FDA investigating leukemia drug Iclusig (ponatinib) after increased reports of serious blood clots in arteries and veins. Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031623/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm370945.htm> (10.7.2023).
103. FDA. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA asks manufacturer of the leukemia drug Iclusig (ponatinib) to suspend marketing and sales. Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031621/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373040.htm> (10.7.2023).
104. FDA. (2013) FDA Drug Safety Communication: FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-requires-multiple-new-safety-measures-leukemia-drug-iclusig> (10.7.2023).
105. FDA. (2018) January - March 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.7.2023).
106. FDA. (2019) July - September 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.
107. FDA. (2020) January - March 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.7.2023).
108. FDA. (2021) April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (10.7.2023).
109. FDA. (2023) January - March 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.7.2023).
110. MAHR. (2014) Ponatinib (Iclusig): risk of vascular occlusive events. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ponatinib-iclusig-risk-of-vascular-occlusive-events> (10.7.2023).
111. MHRA. (2016) BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors (imatinib, dasatinib nilotinib, bosutinib, ponatinib) and risk of hepatitis B reactivation: screen patients for hepatitis B virus before treatment. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/572cb0af40f0b60377000008/tyrosine_kinase_inhibitors_DHP_C_sent_11_April_2016.pdf (10.7.2023).
112. MHRA. (2016) BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: risk of hepatitis B reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bcr-abl-tyrosine-kinase-inhibitors-risk-of-hepatitis-b-reactivation> (10.7.2023).
113. MAHR. (2018) Ponatinib (Iclusig): reports of posterior reversible encephalopathy syndrome. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ponatinib-iclusig-reports-of-posterior-reversible-encephalopathy-syndrome> (10.7.2023).
114. MAHR. (2020) Systemically administered VEGF pathway inhibitors: risk of aneurysm and artery dissection. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection> (10.7.2023).
115. FDA. Drug-Induced Liver Injury Severity and Toxicity (DILIST) Dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-severity-and-toxicity-dilist-dataset> (3.8.2023).
116. FDA. Drug Induced Liver Injury Rank (DILIRank) Dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset> (3.8.2023).
117. MHRA. (2009) Info on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) from Yellow Card reports. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/info-on-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml-from-yellow-card-reports> (3.8.2023).
118. MHRA. (2015) Fludarabine 25mg/ml, 1 x 2ml - EBEWE Pharma Ges.m.g.h (CLDA (15) A/13). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/fludarabine-25mg-ml-1-x-50ml-ebewe-pharma-ges-m-g-h-clda-15-a-13> (3.8.2023).
119. Sanofi. (2017) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia odnośnie ostrzeżenia o udostępnieniu na rynku Wielkiej Brytanii opakowań w języku polskim. Dostęp:

- <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a786fcb40f0b62de7900a5b/Fludora-Dec-2017.pdf> (3.8.2023).
120. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 10-13 May 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-may-2016_en.pdf (3.8.2023).
 121. MHRA. (2013) Cytarabine Injection 100mg/ml (1g/10ml) - potential for crystallisation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/drug-alert-cytarabine-injection-100mg-ml-1g-10ml-potential-for-crystallisation> (4.8.2023).
 122. MHRA. (2020) Liposomal and lipid-complex formulations: name change to reduce medication errors. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/liposomal-and-lipid-complex-formulations-name-change-to-reduce-medication-errors> (4.8.2023).
 123. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 30 November – 3 December 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-november-3-december-2015_en.pdf (4.8.2023).
 124. EMA. (2016) Novantrone and associated names. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/novantrone-associated-names> (4.8.2023).
 125. MHRA. (2015) Mitoxantrone 2mg/ml Concentrate for Solution for Infusion - Hospira UK Limited. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/mitoxantrone-2mg-ml-concentrate-for-solution-for-infusion-hospira-uk-limited> (4.8.2023).
 126. URPL. (2018) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 5-8 lutego 2018 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2018-prac_pl.pdf (4.8.2023).
 127. EMA. (2012) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the Meeting – 29-31 October 2012. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-31-october-2012_en.pdf (4.8.2023).
 128. EMA. (2013) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 4-7 March 2013. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-march-2013_en.pdf (4.8.2023).
 129. EMA. (2013) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the 8-11 July 2013 meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2013_en.pdf (4.8.2023).
 130. EMA. (2013) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 2-5 September 2013. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2013_en.pdf (4.8.2023).
 131. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 29 August -1 September 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-august-1-september-2017_en.pdf (4.8.2023).
 132. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 February 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf (4.8.2023).
 133. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals Adopted at the 5-8 February 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2018-prac-meeting_en.pdf (4.8.2023).
 134. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 31 August – 03 September 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf (4.8.2023).
 135. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 08-11 February 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-february-2021_en.pdf (4.8.2023).
 136. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 June 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2021_en.pdf (4.8.2023).
 137. FDA. (2016) April - June 2016 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (8.8.2023).
 138. MHRA. (2013) Filgrastim and pegfilgrastim: risk of capillary leak syndrome. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/filgrastim-and-pegfilgrastim-risk-of-capillary-leak-syndrome> (8.8.2023).

139. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 April 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf (4.8.2023).
140. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 06 – 09 July 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-july-2020_en.pdf (4.8.2023).
141. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 23 - 26 November 2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-november-2020_en.pdf (4.8.2023).
142. FDA. (2017) January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (8.8.2023).
143. FDA. (2018) July - September 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (8.8.2023).
144. FDA C for DE and. (2019) January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (8.8.2023).
145. FDA. (2019) April - June 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (8.8.2023).
146. FDA. (2020) April - June 2020 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (9.8.2023).
147. EMA. (2013) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the 10-13 June 2013 meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-june-2013_en.pdf (9.8.2023).
148. URPL. (2018) Ozurdex 700 mikrogramów, implant do ciała szklistego (deksametazon): podczas kontroli wykryto cząsteczkę silikonu w implantcie. Dostęp: https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Ozurdex_DHCP%20letter_aktualizacja%20z%20dnia%2031.10.2018_0.pdf (9.8.2023).
149. EMA. (2013) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 4-7 February 2013. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-february-2013_en.pdf (9.8.2023).
150. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26-29 September 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf (9.8.2023).
151. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 03-06 September 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-september-2018_en.pdf (9.8.2023).
152. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 27-30 September 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-september-2021_en.pdf (9.8.2023).
153. FDA. (2014) FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-requires-label-changes-warn-rare-serious-neurologic-problems-after> (10.8.2023).
154. MHRA. (2014) Dexamethasone 4 mg/ml injection (Organon Laboratories Limited): reformulation with changes in name, concentration, storage conditions, and presentation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dexamethasone-4-mg-ml-injection-organon-laboratories-limited-reformulation-with-changes-in-name-concentration-storage-conditions-and-presentation> (10.8.2023).
155. MHRA. (2018) Class 2 Medicines Recall: Ozurdex 700 micrograms intravitreal implant in applicator manufactured by Allergan Pharmaceuticals Ireland (MDR 95-08/18). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-ozurdex-700-micrograms-intravitreal-implant-in-applicator-manufactured-by-allergan-pharmaceuticals-ireland-mdr-95-08-18> (10.8.2023).
156. MHRA. (2019) OZURDEX ® 700 micrograms intravitreal implant (dexamethasone): Update on silicone particle issue: Supply of new (defect-free) stock and recall of remaining stock in the market. Dostęp:

- https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c8f77bcd915d07b20fa1e6/UK_Final_Ozurdex-DHPC.pdf (10.8.2023).
157. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals Adopted at the 8-11 January 2018 PRAC. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2018-prac_en.pdf (10.8.2023).
158. URPL. (2019) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 26 sierpnia 2019 r. w sprawie nowych działań zapobiegających popełnianiu błędów w dawkowaniu metotreksatu stosowanego w chorobach zapalnych. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-26-sierpnia-2019-r-w-sprawie-nowych-dzia%C5%82a%C5%84-zapobiegaj%C4%85cych> (10.8.2023).
159. URPL. (2019) Metotreksat – Zalecenia dotyczące unikania potencjalnie śmiertelnych błędów dawkowania podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób zapalnych. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Metotreksat%20Komunikat.pdf> (10.8.2023).
160. EMA. (2021) Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 30. sierpnia – 2. września 2021 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-30-august-2-september_pl.pdf (10.8.2023).
161. URPL. (2022) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 30 czerwca 2022 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 21-22 czerwca 2022 r. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-30-czerwca-2022-r-w-sprawie-posiedzenia-grupy-koordynacyjnej-cmdh-w> (10.8.2023).
162. URPL. (2022) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 22 listopada 2022 r. w sprawie posiedzenia grupy koordynacyjnej CMDh w dniach 08-10 listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/pl/informacja-prezesa-urz%C4%99du-z-dnia-22-listopada-2022-r-w-sprawie-posiedzenia-grupy-koordynacyjnej-cmdh> (10.8.2023).
163. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 March 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-march-2018_en.pdf (10.8.2023).
164. EMA. (2019) PRAC recommends new measures to avoid dosing errors with methotrexate. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-dosing-errors-methotrexate> (10.8.2023).
165. EMA. (2019) New measures to avoid potentially fatal dosing errors with methotrexate for inflammatory diseases. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-avoid-potentially-fatal-dosing-errors-methotrexate-inflammatory-diseases> (10.8.2023).
166. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC minutes on 11-14 January 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf (10.8.2023).
167. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 25-28 October 2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021_en.pdf (10.8.2023).
168. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 07-10 June 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf (10.8.2023).
169. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 24-27 October 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2022_en.pdf (10.8.2023).
170. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf (10.8.2023).
171. MHRA. (2023) Methotrexate: advise patients to take precautions in the sun to avoid photosensitivity reactions. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/methotrexate-advise-patients-to-take-precautions-in-the-sun-to-avoid-photosensitivity-reactions> (27.10.2023).
172. FDA. (2017) July - September 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (10.8.2023).
173. MHRA. (2013) Methotrexate 25mg/ml injection - damaged vials. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/drug-alert-methotrexate-25mg-ml-injection-damaged-vials> (10.8.2023).
174. Pfizer. (2020) Direct Healthcare Professional Communication - Methotrexate for autoimmune diseases: recommendations to reduce potentially fatal dosing errors. Dostęp: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5e43ded9ed915d4ff7f8b758/Methotrexate-DHPC-Jan2020.pdf> (10.8.2023).

175. MHRA. (2020) Methotrexate once-weekly for autoimmune diseases: new measures to reduce risk of fatal overdose due to inadvertent daily instead of weekly dosing. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/methotrexate-once-weekly-for-autoimmune-diseases-new-measures-to-reduce-risk-of-fatal-overdose-due-to-inadvertent-daily-instead-of-weekly-dosing> (10.8.2023).
176. Czyż A, Giebel S. (2020) Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok* 2:204–241.
177. Ostra białaczka limfoblastyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/170547> (16.3.2023).
178. Ostre białaczki limfoblastyczne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.3>. (16.3.2023).
179. SEER. Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html> (16.3.2023).
180. Pukownik E, Gil L, Styczyński J. (2014) Minimalna choroba resztkowa w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych. *Acta Haematologica Polonica* 45(4):330–339.
181. Berry DA, Zhou Sh, Higley H, Mukundan L, Fu Sh, Reaman GH, Wood BL, Kelloff GJ, Jessup JM, Radich JP. (2017) Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncology* 3(7):e170580.
182. Gökbüget N, Dombret H, Ribera J-M, Fielding AK, Advani A, Bassan R, Chia V, Doubek M, Giebel S, Hoelzer D, Ifrah N, Katz A, Kelsh M, Martinelli G, Morgades M, i in. (2016) International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101(12):1524–1533.
183. Roloff G, Faramand R, Aldoss I, Kopmar NE, Schwartz M, Dekker SE, Lin Ch, Tracy S, Vilchez SM, Dykes K, O'Connor T, Ahmed MA, Gupta VK, Ladha A, Tsai S, i in. (2023) Outcomes following brexucabtagene autoleucl administered as an FDA-approved therapy for adults with relapsed/refractory B-ALL. Abstract and presentation no. 7001 presented at 2023 ASCO Annual Meeting; June 2-6, 2023.
184. EMA. EudraVigilance. Dostęp: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# (27.10.2023).
185. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (27.10.2023).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	12
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	15
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie na podstawie analizy klinicznej dla leku Besponsa	15
Tabela 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie na podstawie analizy klinicznej dla leku Iclusig	16
Tabela 5.	Zestawienie badań dla interwencji włączonych do analizy klinicznej	23
Tabela 6.	Zestawienie publikacji do badania INO-VATE włączonych do analizy klinicznej	25
Tabela 7.	Zestawienie publikacji do badania TOWER włączonych do analizy klinicznej	26
Tabela 8.	Zestawienie publikacji do badania PACE włączonych do analizy klinicznej	26
Tabela 9.	Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST w badaniu TOWER ^a	35
Tabela 10.	Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST badania INO-VATE ^a	36
Tabela 11.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji włączonej do badań ZUMA-3, INO-VATE, TOWER i PACE w ramach przeprowadzonych porównań [opracowanie własne]	40
Tabela 12.	Rodzaj poprzednio stosowanego leczenia w poszczególnych badaniach dla BREX i komparatorów (ZUMA-3, INO-VATE i TOWER)	42
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
Tabela 16.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji włączonej do badań ZUMA-3 i PACE w ramach przeprowadzonych porównań [opracowanie własne]	45
Tabela 17.	Rodzaj poprzednio stosowanego leczenia w poszczególnych badaniach dla ZUMA-3 i PACE	46
Tabela 18.	Charakterystyka terapii stosowanych w populacji mITT badania SCHOLAR-3 ^a	48
Tabela 19.	Charakterystyka populacji mITT włączonej do porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3 ^a	50
Tabela 20.	Dostępne punkty końcowe w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3	51
Tabela 21.	Szczegółowa ocena możliwości przeprowadzenia porównań pośrednich odnośnie poszczególnych punktów końcowych	52
Tabela 22.	Przeżycie całkowite u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3	53
Tabela 23.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym wśród chorych z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3	54
	[Redacted]	
Tabela 25.	Przeżycie całkowite dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX lub PONA w ramach badań ZUMA-3 i PACE	57
Tabela 26.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym wśród chorych z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX lub PONA w ramach badań ZUMA-3 i PACE	57

Tabela 27.	Przeżycie całkowite w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies, ^a	58
Tabela 28.	Estymowane odsetki pacjentów z 18-miesięcznym przeżyciem całkowitym w populacji mITT BLINA/INO(-) w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies, ^a	59
Tabela 29.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów z nawrotową lub oporną B-ALL leczonych BREX w ramach badania ZUMA-3	60
Tabela 30.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT ramach badania ZUMA-3	60
Tabela 32.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby lub progresji w ramach porównania badań ZUMA-3 i PACE	63
Tabela 33.	Estymowane odsetki pacjentów z 12-miesięcznym przeżyciem wolnym od nawrotu choroby lub progresji w ramach porównania badań ZUMA-3 i PACE	63
Tabela 34.	Przeżycie wolne od nawrotu choroby w populacji BLINA/INO(-) w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies, ^a	64
Tabela 35.	Ocena remisji choroby u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 26 lat w populacji mITT badania ZUMA-3 ^a	65
Tabela 36.	Czas trwania remisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 26 lat w populacji mITT badania ZUMA-3 ^a	65
Tabela 37.	Ocena remisji choroby u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 18 lat w populacji mITT badania ZUMA-3	66
Tabela 38.	Czas trwania remisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 18 lat w populacji mITT badania ZUMA-3	66
Tabela 39.	Czas do uzyskania remisji całkowitej u osób które uzyskały ogólną remisję całkowitą ^a wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT w ramach II fazy badania ZUMA-3 ^b	67
Tabela 40.	Ocena remisji choroby w ramach porównania badań ZUMA-3 i TOWER ^a	68
Tabela 41.	Czas trwania remisji (CR lub CRi) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT i ITT w ramach badania ZUMA-3	69
Tabela 42.	Ocena remisji choroby w ramach porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3, mOB dla ZUMA-3: 21 mies., mOB dla SCHOLAR-3: 18,6 mies,	70
Tabela 43.	Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (na poziomie $<10^{-4}$) wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT badania ZUMA-3	70
Tabela 44.	Odsetek osób uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (na poziomie $<10^{-4}$) wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT leczonej BREX w ramach II fazy badania ZUMA-3 oraz leczonych INO, BLINA i ST	71
Tabela 45.	Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa terapii u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w badaniu ZUMA-3	73
Tabela 46.	CRS oraz zdarzenia neurologiczne zaraportowane u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w badaniu ZUMA-3	73
Tabela 47.	Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień zaawansowania występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3	74
Tabela 48.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 (mOB: 16,4 mies.) ^a	75
Tabela 49.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 (mOB: 16,4 mies.) ^a	76
Tabela 50.	Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3	76
Tabela 51.	Infekcje występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 (mOB: 16,4 mies.) ^a	76
Tabela 52.	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ustalonej dawce docelowej w fazie I badania ZUMA-3 (mOB: bd ^a) ^b	77

Tabela 53.	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia dotyczące CRS oraz zdarzeń neurologicznych zaraportowane u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie I badania ZUMA-3 (mOB: bd ^a)	78
Tabela 54.	Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa BREX (ZUMA-3; faza II) oraz INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	79
Tabela 55.	AE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	79
Tabela 56.	TRAE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	81
Tabela 57.	SAE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	82
Tabela 58.	AE niezależnie od stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem INO (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	83
Tabela 59.	Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa BREX (ZUMA-3 faza II) oraz BLINA (TOWER) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	84
Tabela 60.	AE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem BLINA (TOWER) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	84
Tabela 61.	SAE dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem BLINA (TOWER) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	85
Tabela 62.	Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE i TOWER	86
Tabela 63.	Zdarzenia niepożądane (AE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE	87
Tabela 64.	Zdarzenia niepożądane (AE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania TOWER	88
Tabela 65.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE	89
Tabela 66.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badania INO-VATE	90
Tabela 67.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ≥ 3 . stopnia występujące u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz ST w ramach badań TOWER	91
Tabela 68.	AE niezależnie od stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem ST (INO-VATE) u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL	92
Tabela 69.	Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa BREX (ZUMA-3; faza II) oraz PONA (PACE) u pacjentów z oporną lub nawrotową ALL	92
Tabela 70.	AE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem PONA (PACE) u pacjentów z oporną lub nawrotową ALL	93
Tabela 71.	TRAE ≥ 3 . stopnia dla porównania BREX (ZUMA-3; faza II) względem PONA (PACE) u pacjentów z oporną lub nawrotową ALL	94
Tabela 72.	Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 ^a	95
Tabela 73.	Mediana oceny jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 ^a	95
Tabela 74.	Odsetek pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX, u których doszło do klinicznie istotnej poprawy jakości życia w skali EQ-5D-5L-VAS względem wartości wyjściowej w badaniu ZUMA-3 ^a	96
Tabela 75.	Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-Index score u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 ^a	96
Tabela 76.	Odsetek pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX, u których ocena jakości życia w skali EQ-5D-5L-VAS była stabilna ^a lub uległa poprawie ^b względem wartości wyjściowej w fazie II badania ZUMA-3	96
Tabela 77.	Odsetek pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX, u których ocena jakości życia była stabilna ^a lub uległa poprawie ^b po terapii względem wartości wyjściowej w badaniu ZUMA-3 ^c	96

Tabela 78.	Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-VAS u pacjentów leczonych INO w ramach badania INO-VATE.....	97
Tabela 79.	Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-Index score u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-Index score u pacjentów leczonych INO w ramach badania INO-VATE	98
Tabela 80.	Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-VAS u pacjentów leczonych ST w ramach badania INO-VATE	98
Tabela 81.	Średnia ocena jakości życia mierzona skalą EQ-5D-5L-Index score u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w fazie II badania ZUMA-3 oraz skalą EQ-5D-3L-Index score u pacjentów leczonych ST w ramach badania INO-VATE	99
Tabela 82.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu PONA raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA	102
Tabela 83.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu fludarabiny raportowanych przez FDA i MHRA.....	105
Tabela 84.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu cytarabiny raportowanych przez EMA, FDA i MHRA	105
Tabela 85.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu mitoksantronu raportowanych przez EMA, FDA i MHRA	106
Tabela 86.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu filgrastymu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA.....	107
Tabela 87.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu pegfilgrastymu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA	109
Tabela 88.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu cyklofosfamidu raportowanych przez FDA i MHRA	111
Tabela 89.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu winkrystyny raportowanych przez FDA	111
Tabela 90.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu doksorubicyny raportowanych przez EMA, FDA i MHRA.....	112
Tabela 91.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu deksametazonu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA	113
Tabela 92.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu metotreksatu raportowanych przez URPL, EMA, FDA i MHRA.....	115
Tabela 93.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	127
Tabela 92.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	145
Tabela 93.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	145
Tabela 94.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	146
Tabela 97.	Kryteria włączenia i wykluczenia przeszukania przeprowadzonego w celu identyfikacji badań dla komparatorów BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku (przeszukanie oryginalne przeprowadzono w 2018 roku) [4].....	154
Tabela 98.	Wyniki oryginalnego przeszukania dla BLINA i INO przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza MEDLINE (PubMed) [4]	155
Tabela 99.	Wyniki oryginalnego przeszukania dla BLINA i INO przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Embase [4]	156
Tabela 100.	Wyniki oryginalnego przeszukania dla BLINA i INO przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Cochrane [4].....	156
Tabela 101.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza MEDLINE (PubMed).....	157
Tabela 102.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Embase	157
Tabela 103.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Cochrane.....	158

Tabela 104. Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł – INO.....	159
Tabela 105. Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł – BLINA.....	160
Tabela 106. Wykaz badań wykluczonych z niniejszej analizy efektywności klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia włączonych w ramach przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku	161
Tabela 107. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia w ramach wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku	162
Tabela 106. Kryteria włączenia i wykluczenia przeszukania przeprowadzonego w celu identyfikacji badań dla komparatora PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku (przeszukanie oryginalne przeprowadzono w 2015 roku) [5]	172
Tabela 107. Wyniki oryginalnego przeszukania dla PONA przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza MEDLINE (PubMed) [5]	173
Tabela 108. Wyniki oryginalnego przeszukania dla PONA przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Embase [5].....	174
Tabela 109. Wyniki oryginalnego przeszukania dla PONA przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Cochrane [5]	175
Tabela 110. Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza MEDLINE (PubMed)	176
Tabela 111. Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Embase.....	177
Tabela 112. Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Cochrane.....	177
Tabela 113. Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł – PONA.....	178
Tabela 114. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia w ramach wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku.....	180
Tabela 115. Terapie przeciwnowotworowe otrzymane przez pacjentów z B-ALL w trakcie trwania remisji po leczeniu BREX ^a	191
Tabela 118. Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST badania INO-VATE ^a	196
Tabela 119. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania INO-VATE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	197
Tabela 120. Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST w badaniu TOWER ^a	203
Tabela 121. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TOWER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	203
Tabela 120. Ekspozycja na leczenie w badaniu ZUMA-3.....	210
Tabela 121. Utrata z badania u pacjentów w badaniu ZUMA-3	210
Tabela 122. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji ITT ramach fazy II badania ZUMA-3 ^a	211
Tabela 123. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji ITT ramach fazy II badania ZUMA-3 ^a	211
Tabela 124. Ocena remisji choroby według oceny niezależnej komisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL będących w wieku ≥ 18 lat w populacji ITT ramach II fazy badania ZUMA-3 ^a	211
Tabela 125. Czas trwania remisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL będących w wieku ≥ 18 w populacji ITT ramach II fazy badania ZUMA-3 ^a	212
Tabela 126. Przeżycie całkowite w podgrupach pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w ramach badania ZUMA-3.....	212
Tabela 127. Przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT ramach badania ZUMA-3, przy cenzorowaniu pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT	213
Tabela 130. Ocena remisji choroby wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL, u których oceniono odpowiedź na leczenie po ≥ 28 dniach od infuzji BREX (N=65) oraz u wszystkich leczonych BREX (N=76) w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183].....	215

Tabela 131. Odsetek osób uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową oceniony wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL, u których oceniono odpowiedź na leczenie po ≥ 28 dniach od infuzji BREX (N=65) oraz u wszystkich leczonych BREX (N=76) w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]	215
Tabela 132. Estymowane odsetki pacjentów z 6-miesięcznym przeżyciem całkowitym u osób z oporną lub nawrotową B- w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]	215
Tabela 133. Estymowane odsetki pacjentów z 6-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]	216
Tabela 134. Estymowane odsetki pacjentów z nawrotem choroby lub wystąpieniem zgonu w trakcie remisji w 180. dniu od infuzji BREX w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]	216
Tabela 135. Utrata z badania u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]	216
Tabela 136. Zdarzenia niepożądane (AE) zareportowane wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]	216
Tabela 135. Zestawienie AE zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2023 roku) [184]	217
Tabela 136. Zestawienie liczby AE po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2023 roku) [185]	217
Tabela 137. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE	220
Tabela 138. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	221

Spis wykresów

Wykres 1. Przeżycie całkowite u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT dla wieku ≥ 26 lat ramach analizy łącznej fazy I i II badania ZUMA-3	54
Wykres 2. Przeżycie całkowite u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT dla wieku ≥ 26 lat ramach analizy fazy II badania ZUMA-3	55
Wykres 3. Remisja choroby w ocenie niezależnej komisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w wieku ≥ 26 lat w populacji mITT badania ZUMA-3	65

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dla BREX zgodnie z PRISMA	24
Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla leku Besponsa zgodnie z PRISMA	28
Rysunek 3. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla leku Iclusig zgodnie z PRISMA	29
Rysunek 4. Uproszczony schemat badania ZUMA-3	34
Rysunek 5. Uproszczony schemat porównania badań ZUMA-3 i SCHOLAR-3	49
Rysunek 6. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku [4]	155
Rysunek 7. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku [5]	173

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 94.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#1	Brexucabtagene	60	73	77
#2	Brexucabtagene [Supplementary Concept]	0	0	0
#3	"Brexucabtagene autoleucl"	58	69	73
#4	"Brexucabtagene autoleucl" [Supplementary Concept]	19	22	22
#5	KTE-X19	64	75	79
#6	"autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-X19"	0	0	0
#7	"KTE-X19 CAR"	53	61	63
#8	"anti CD19 KTE X19"	16	21	23
#9	"anti CD19 KTE X19 CAR"	15	19	21
#10	"autologous anti-CD19 transduced CD3+ cells"	3	3	3
#11	Tecartus	66	77	81
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	77	90	94
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: from 2023/4/10 - 3000/12/12	x	15	x
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 Filters: from 2023/9/14 - 3000/12/12	x	x	5
Data przeszukania: 13 kwietnia 2023 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 25 października 2023 roku				

Tabela 95.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#1	brexucabtagene AND [embase]/lim	344	455	471
#2	'brexucabtagene autoleucl' AND [embase]/lim	337	447	463
#3	'brexucabtagene autoleucl'/exp AND [embase]/lim	327	436	451

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#4	'kte x19' AND [embase]/lim	76	80	80
#5	'autologous anti-cd19 car-positive t lymphocytes kte-x19' AND [embase]/lim	0	0	0
#6	'kte-x19 car' AND [embase]/lim	8	8	8
#7	'anti cd19 kte x19' AND [embase]/lim	0	0	0
#8	'anti cd19 kte x19 car' AND [embase]/lim	0	0	0
#9	'autologous anti-cd19 transduced cd3+ cells' AND [embase]/lim	0	0	0
#10	'tecartus' AND [embase]/lim	82	109	111
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	356	472	489
#12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND [10-04-2023]/sd	x	121	x
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND [14-09-2023]/sd	x	x	20
Data przeszukania: 13 kwietnia 2023 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 25 października 2023 roku				

Tabela 96.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.
#1	Brexucabtagene	1	1	1
#2	"Brexucabtagene autoleucel" ^a	1	1	1
#3	"KTE-X19"	2	2	2
#4	"autologous anti-CD19 CAR-positive T lymphocytes KTE-X19"	0	0	0
#5	"KTE-X19 CAR"	0	0	0
#6	"anti CD19 KTE X19"	0	0	0
#7	"anti CD19 KTE X19 CAR"	0	0	0
#8	"autologous anti-CD19 transduced CD3+ cells"	0	0	0
#9	Tecartus	0	0	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3	3	3
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 ^b	x	0	x
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 ^c	x	x	0
Data przeszukania: 13 kwietnia 2023 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 25 października 2023 roku				

a) MeSH dla zapytania brexucabtagene autoleucel daje wynik 0.

b) Ograniczenie czasowe od kwietnia 2023 roku.

c) Ograniczenie czasowe od września 2023 roku.

A.1.2. Dodatkowe źródła

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/ aktualizacji
		Przeszukanie podst.	Akt. 1.	Akt. 2.	
Towarzystwa naukowe					
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetings.asco.org)	brexucabtagene Tecartus	46 ^a (2) 9 (0)	55 (0) 9 (0)	56 (0) 9 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	brexucabtagene Tecartus	3 (0) 3 (0)	3 (0) 3 (0)	3 (0) 3 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	brexucabtagene Tecartus	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	brexucabtagene Tecartus	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	brak dostępu	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
PLRG – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (http://www.plrg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	brexucabtagene Tecartus	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
PALG – Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/publikacje/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ASH – The American Society of Hematology (https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report)	brexucabtagene Tecartus	35 (1) 2 (0)	35 (0) 2 (0)	35 (0) 2 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ASH Annual Meeting (https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting)	brexucabtagene Tecartus	1 (0) 2 (0)	2 (0) 3 (0)	2 (0) 3 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	brexucabtagene Tecartus	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
EHA – The European Hematology Association (strony: https://ehaweb.org/ oraz https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016)	brexucabtagene Tecartus	9 ^b (3) 0 (0)	9 (0) 1 (0)	9 (0) 2 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology (https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined)	brexucabtagene Tecartus	7 (0) 2 (0)	7 (0) 2 (0)	7 (0) 2 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
BSH – British Society of Hematology (https://b-s-h.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/)	brexucabtagene Tecartus	0 (0) 0 (0)	1 (0) 2 (0)	1 (0) 2 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/ aktualizacji
		Przeszukanie podst.	Akt. 1.	Akt. 2.	
LLS – The Leukemia & Lymphoma Society (https://www.lls.org/)	brexucabtagene Tecartus	6 (0)	6 (0)	6 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		6 (0)	6 (0)	6 (0)	
The Leukaemia Foundation (https://www.leukaemia.org.au/)	brexucabtagene Tecartus	1 (0)	1 (0)	1 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		1 (0)	1 (0)	1 (0)	
Blood Cancer UK (https://bloodcancer.org.uk/)	brexucabtagene Tecartus	1 (0)	1 (0)	1 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		1 (0)	1 (0)	1 (0)	
Leukemia Cancer Society (https://www.leukaemiacancersociety.org/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
The Leukemia Research Foundation (https://leukemiarf.org/)	brexucabtagene Tecartus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji					
NICE (https://www.nice.org.uk/)	brexucabtagene Tecartus	2 (1)	4 (0)	4 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		3 (0)	4 (0)	4 (0)	
CADTH (https://www.cadth.ca/)	brexucabtagene Tecartus	3 (1)	3 (0)	3 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		3 ^c (0)	3 (0)	3 (0)	
FDA (https://www.fda.gov/)	brexucabtagene Tecartus	35 (1)	35 (0)	35 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		45 ^d (0)	45 (0)	45 (0)	
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	brexucabtagene Tecartus	84 (1)	94 (0)	96 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		156 ^e (0)	164 (0)	167 (0)	
https://clinicaltrials.gov/	brexucabtagene Tecartus	12 (1)	13 (0)	13 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		6 (0)	6 (0)	12 (0)	
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	brexucabtagene Tecartus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		4 (1)	4 (0)	4 (0)	
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków					
Gilead Sciences, Inc. (https://www.gilead.com/)	brexucabtagene Tecartus	25 (0)	30 (0)	30 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		55 (0)	58 (0)	60 (0)	
Kite Pharma EU B.V. (https://www.kitepharma.com/)	brexucabtagene Tecartus	16 (0)	19 (0)	19 (0)	27.04.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
		42 (0)	46 (0)	48 (0)	

a) 1 wynik włączony na etapie pełnych tekstów.

b) 1 wynik włączony na etapie pełnych tekstów.

c) 1 wynik włączony w ramach wyszukiwania dla pierwszego z użytych słów kluczowych.

d) 1 wynik włączony w ramach wyszukiwania dla pierwszego z użytych słów kluczowych.

e) 1 wynik włączony w ramach wyszukiwania dla pierwszego z użytych słów kluczowych.

A.1.3. Badania wykluczone

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
1.	Ahmed 2022	Populacja	W badaniu nie uczestniczyły osoby z ALL	Impact of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury on Safety and Outcomes of CAR T-Cell Therapy in Lymphoma Patients	Ahmed, G.; Bhasin-Chhabra, B.; Szabo, A.; Shah, N.N.; Longo, W.; Dhakal, B.; Chhabra, S.; D'Souza, A.; Fenske, T.S.; Hamadani, M.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22:863-868
2.	Al-Juhaishi 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Selecting the Optimal CAR-T for the Treatment of B-Cell Malignancies.	Al-Juhaishi, Taha; Ahmed, Sairah	Curr Hematol Malig Rep. 2021 Feb;16(1):32-39. doi: 10.1007/s11899-021-00615-7. Epub 2021 Feb 25.
3.	Alkhateeb 2022	Populacja	W badaniu nie uczestniczyły osoby z ALL	Therapy-related myeloid neoplasms following chimeric antigen receptor T-cell therapy for Non-Hodgkin Lymphoma	Alkhateeb, H.B.; Mohty, R.; Greipp, P.; Bansal, R.; Hathcock, M.; Rosenthal, A.; Murthy, H.; Kharfan-Dabaja, M.; Bisneto Villasboas, J.C.; Bennani, N.; Ansell, S.M.; Patnaik, M.M.; Litzow, M.R.; He, R.; Chen, D.; Al-Kali, A.; Kenderian, S.S.; Lin, Y.; Shah, M.V.	Blood Cancer Journal. 2022;12:
4.	Borogovac 2022	Interwencja	Pacjenci z ALL zostali w badaniu poddani leczeniu tisagentisagenlecleucelem	Safety and feasibility of outpatient chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: experience from a tertiary care center	Borogovac, A.; Keruakous, A.; Bycko, M.; Holter Chakrabarty, J.; Ibrahim, S.; Khawandanah, M.; Selby, G.B.; Yuen, C.; Schmidt, S.; Autry, M.T.; Al-Juhaishi, T.; Wieduwilt, M.J.; Asch, A.S.	Bone Marrow Transplantation. 2022;57:1025-1027
5.	Bouchkouj 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	FDA Approval Summary: Brexucabtagene Autoleucler for Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.	Bouchkouj, Najat; Lin, Xue; Wang, Xiaofei; Przepiorka, Donna; Xu, Zhenzhen; Purohit-Sheth, Tejashri; Theoret, Marc	Oncologist. 2022 Oct 1;27(10):892-899. doi: 10.1093/oncolo/oyac163.
6.	Bucklein 2022	Interwencja	Do badania włączono 6/76 (8%) pacjentów z ALL dla których nie sprecyzowano jednak zastosowanej interwencji	CD19 CAR-T-Zell-Therapie an der LMU München von 2019 bis 2021: Zunehmende Therapiesicherheit im Verlauf der Jahre	Bucklein, V.; Blumenberg, V.; FräJlich, L.; Ackermann, J.; Schmidt, C.; Hildebrand, F.; Rejeski, K.; Winkelmann, M.; Schaberl, F.; Kunz, W.; Von Baumgarten, L.; Humpe, A.; Von Bergwelt, M.; Subklewe, M.	Oncology Research and Treatment. 2022;45:125

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
7.	Davis 2023	Populacja	Pacjenci z ALL stanowili 10% (4/40 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Fever Characteristics and Impact on Safety and Efficacy of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy	Davis, J.A.; Gaffney, K.J.; McGann, M.; Smith, D.; Edwards, K.; Baldino, E.; Bakos, K.; Butcher, C.; Greenwell, B.; Hess, B.T.; Hashmi, H.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2023;23:e14-e18
8.	Duvall 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Updates in the Management of Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: An Urgent Plea for New Treatments Is Being Answered!	Duvall, A.S.; Sheade, J.; Anderson, D.; Yates, S.J.; Stock, W.	JCO Oncology Practice. 2022;18:479-487
9.	Efficace 2022	Metodyka	Publikacja typu scoping review, odnośnie ALL włączono 2/14 (14%) publikacji, dla których nie przedstawiono odrębnych wyników	Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Hematologic Malignancies and Patient-reported Outcomes: A Scoping Review	Efficace, F.; Cannella, L.; Sparano, F.; Giesinger, J.M.; Vignetti, M.; Baron, F.; Bruera, E.; Luppi, M.; Platzbecker, U.	HemaSphere. 2022;6:E802
10.	Galli 2023	Populacja	Pacjenci z ALL stanowili 8% (3/38 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Endothelial activation predicts disseminated intravascular coagulopathy, cytokine release syndrome and prognosis in patients treated with anti-CD19 CAR-T cells	Galli, E.; SorÅ, F.; Hohaus, S.; Fresa, A.; Pansini, I.; Autore, F.; Metafuni, E.; Innocenti, I.; Limongiello, M.; Giammarco, S.; Laurenti, L.; Bacigalupo, A.; Chiusolo, P.; De Stefano, V.; Sica, S.	British Journal of Haematology. 2023;201:86-94
11.	Guru Murthy 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Progress and Challenges	Guru Murthy, G.S.; Atallah, E.	JCO Oncology Practice. 2022;376:
12.	Hall 2023	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Acute lymphoblastic leukemia of the central nervous system presenting with rapid weight gain	Hall, C.P.; Friedman, A.D.	Pediatric Blood and Cancer. 2023;70:
13.	Han 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Current progress in CAR-T cell therapy for hematological malignancies	Han, D.; Xu, Z.; Zhuang, Y.; Ye, Z.; Qian, Q.	Journal of Cancer. 2021;12:326-334
14.	Johnson 2021	Populacja	W badaniu nie uczestniczyły osoby z ALL (15/236 osób stanowiących 6% populacji określono jako inny rodzaj chłoniaka, jednakże bez doprecyzowania konkretnych jego postaci)	Healthcare utilization and end-of-life outcomes in patients receiving car t-cell therapy	Johnson, P.C.; Jacobson, C.; Yi, A.; Saucier, A.; Dhawale, T.M.; Nelson, A.; Lavoie, M.W.; Reynolds, M.J.; Topping, C.E.W.; Frigault, M.J.; El-Jawahri, A.	JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19:928-934

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
15.	Johnson 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Engineered T Cells: CAR T Cell Therapy and Beyond.	Johnson, P Connor; Abramson, Jeremy S	Curr Oncol Rep. 2022 Jan;24(1):23-31. doi: 10.1007/s11912-021-01161-4. Epub 2022 Jan 20.
16.	Killock 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	KTE-X19 efficacious in adults with B-ALL.	Killock, D.	Nat Rev Clin Oncol. 2021 Aug;18(8):470. doi: 10.1038/s41571-021-00537-6.
17.	Korell 2022	Interwencja	Do badania włączono 16/121 (13%) pacjentów z ALL z których 15 osób leczono HD-CAR-1, a 1 osobę tisagentsagenleucelem	EASIX and Severe Endothelial Complications After CD19-Directed CAR-T Cell Therapyâ€”A Cohort Study	Korell, F.; Penack, O.; Mattie, M.; Schreck, N.; Benner, A.; Krzykalla, J.; Wang, Z.; Schmitt, M.; Bullinger, L.; MÄLLler-Tidow, C.; Dreger, P.; Luft, T.	Frontiers in Immunology. 2022;13:
18.	Lee 2021	Populacja	Nie sprecyzowano jakie postaci chłoniaków niezaiamiczych włączono do badania	Active surveillance of cardiotoxicity with cardiac biomarkers during chimeric antigen receptor t-cell therapy	Lee, D.H.; Chandrasekhar, S.; Jain, M.; Chavez, J.; Shah, B.; Lazaryan, A.; Khimani, F.; Nishihori, T.; Bachmeier, C.; Fradley, M.; Jeong, D.; Locke, F.L.; Oliveira, G.; Alomar, M.	Circulation. 2021;144:
19.	Lee 2022	Populacja	Nie sprecyzowano jakie postaci chłoniaków włączono do badania	Serial Inflammatory Cytokine Levels Are Increased in Atrial Fibrillation After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy	Lee, D.H.; Jain, M.; Faramand, R.G.; Reid, K.; Lee, S.B.; Corallo, S.; Hidalgo-Vargas, M.; Kumar, A.; Chandrasekhar, S.; Chavez, J.; Shah, B.; Lazaryan, A.; Khimani, F.; Nishihori, T.; Bachmeier, C.; Locke, F.; Oliveira, G.; Alomar, M.; Davila, M.L.	Circulation. 2022;146:
20.	Lemoine 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Disease-specific outcomes after chimeric antigen receptor T-cell therapy	Lemoine, J.; Vic, S.; Houot, R.	European Journal of Cancer. 2022;160:235-242
21.	McGann 2022	Populacja	Pacjenci z ALL stanowili 10% (4/40 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Real-World Experience and Optimization of Outpatient Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy	McGann, M.; Davis, J.A.; Gaffney, K.J.; Smith, D.; Edwards, K.; Hess, B.T.; Hashmi, H.	Transplantation and Cellular Therapy. 2022;28:583-585

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
22.	Messori 2022	Interwencja	W ramach analizy w populacji pacjentów z ALL włączono badanie ZUMA-3 odnoszące się do oceny BREX, NCT01865617 odnoszące się do oceny 19–28z CAR T oraz NCT0104409 odnoszące się do oceny Anti-CD19CAR-4-1BB-CD3zeta-EGFRt-expressing T Lymphocytes, nie przedstawiono odrębnych wyników dla BREX	Chimeric Antigen Receptor T Cells in Large B-Cell Lymphoma: Analysis of Overall Survival Based on Reconstructed Patient-Level Data	Messori, A.; Chiumente, M.; Mengato, D.	Clinical Therapeutics. 2022;44:1626-1632
23.	Rejeski 2022	Populacja	Nie sprecyzowano jakie postaci chłoniaków niezłamiennych wywodzących się z komórek B włączono do badania	Procalcitonin is elevated in severe infections after CD19 CAR-T in R/R B-NHL and enables discrimination of early infections from CRS - particularly in combination with the CAR-hematotox score	Rejeski, K.; Blumenberg, V.; Hildebrand, F.; Fralich, L.; Karschnia, P.; Dreyling, M.; Von Bergwelt-Baildon, M.; Schmidt, C.; Subklewe, M.; BÄLcklein, V.	HemaSphere. 2022;6:2517-2518
24.	Roman 2022	Populacja	Pacjenci z ALL stanowili 5% (6/115 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Acute kidney injury and chimeric antigen receptor (CAR)-T therapy in haematologic neoplasias. The importance of kidney disease	Roman, J.L.; Iacoboni, G.; Garcia, S.B.; Carpio, C.; Cardona, M.B.; Bestard, O.; Barba, P.; Romeo, M.J.S.	Nephrology Dialysis Transplantation. 2022;37:i838-i839
25.	Roman 2022	Populacja	Nie sprecyzowano jakie postaci nowotworów hematologicznych włączono do badania (dostępna wyłącznie informacja, że najczęstszym nowotworem był DLBCL obecny u 104/115 (90,5%) pacjentów)	AKI and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Hematologic Neoplasms	Roman, J.L.; Iacoboni, G.; Bermejo, S.; Carpio, C.; Bolufer, M.; Bestard, O.; Barba, P.; Soler, M.J.	Journal of the American Society of Nephrology. 2022;33:646
26.	Schoeberl 2022	Populacja	Pacjenci z ALL stanowili 13% (12/96 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	Neurofilament light chain serum levels correlate with the severity of neurotoxicity after CAR T-cell treatment	Schoeberl, F.; Tiedt, S.; Schmitt, A.; Blumenberg, V.; Karschnia, P.; Burbano, V.G.; Bucklein, V.L.; Rejeski, K.; Schmidt, C.; Busch, G.; von Bergwelt-Baildon, M.; Tonn, J.-C.; Schmitt, M.; Subklewe, M.; von Baumgarten, L.	Blood Advances. 2022;6:3022-3026

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
27.	Shah 2021	Punkty końcowe	Ocena efektywności kosztowej BREX	ALL-190: Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) in the United States	Shah, B.; Smith, N.; Raad, A.; Feng, C.; Castaigne, G.; Masouleh, B.K.; Malone, D.; Bishop, M.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S272-S273
28.	Shah 2022	Punkty końcowe	Ocena efektywności kosztowej BREX	Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States.	Shah, Bijal D.; Smith, Nathaniel J.; Feng, Chaoling; Jeyakumar, Sushanth; Castaigne, Jean-Gabriel; Faghmous, Imi; Masouleh, Behzad Kharabi; Malone, Daniel C; Bishop, Michael R	Adv Ther. 2022 Aug;39(8):3678-3695. doi: 10.1007/s12325-022-02201-6. Epub 2022 Jun 21.
29.	Smith 2022	Populacja	W badaniu nie uczestniczyły osoby z ALL	Imaging-based Toxicity and Response Pattern Assessment Following CAR T-Cell Therapy	Smith, D.A.; Kikano, E.; Tirumani, S.H.; de Lima, M.; Caimi, P.; Ramaiya, N.H.	Radiology. 2022;302:438-445
30.	St-Pierre 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	CAR T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Non-Hodgkins Lymphoma: A Comprehensive Review	St-Pierre, F.; Gordon, L.I.	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2022;20:309-318
31.	Valade 2022	Populacja	Pacjenci z ALL stanowili 24% (17/71 pacjentów) wszystkich badanych osób, nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników	The use of ICU resources in CAR-T cell recipients: a hospital-wide study	Valade, S.; Darmon, M.; Zafrani, L.; Mariotte, E.; Lemiale, V.; Bredin, S.; Dumas, G.; Boissel, N.; Rabian, F.; Baruchel, A.; Madelaine, I.; Larghero, J.; Brignier, A.; Lenglina, E.; Harel, S.; Arnulf, B.; Di Blasi, R.; Thieblemont, C.; Azoulay, E.	Annals of Intensive Care. 2022;12:
32.	Yi 2022	Populacja	W badaniu nie uczestniczyły osoby z ALL	Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies in Lymphoma Patients with Central Nervous System Involvement.	Yi, Dongni; Gergis, Mia; Elgohary, Ghada; Hsu, Jingmei; Yang, Yang; Bi, Xia; Gergis, Usama	Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2022 Dec 15;15(3):66-72. doi: 10.56875/2589-0646.1024.
33.	Zinzi 2023	Populacja	W badaniu nie uczestniczyły osoby z ALL	Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: A definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data.	Zinzi, Alessia; Gaio, Mario; Liguori, Valerio; Cagnotta, Cecilia; Paolino, Donatella; Paolisso, Giuseppe; Castaldo, Giuseppe; Nicoletti, Giovanni Francesco; Rossi, Francesco; Capuano, Annalisa; Rafaniello, Concetta	Pharmacol Res. 2023 Apr;190:106742. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106742. Epub 2023 Mar 22.

A.2. Przeszukanie dla komparatorów BLINA i INO

A.2.1. Wyniki przeszukań podstawowych

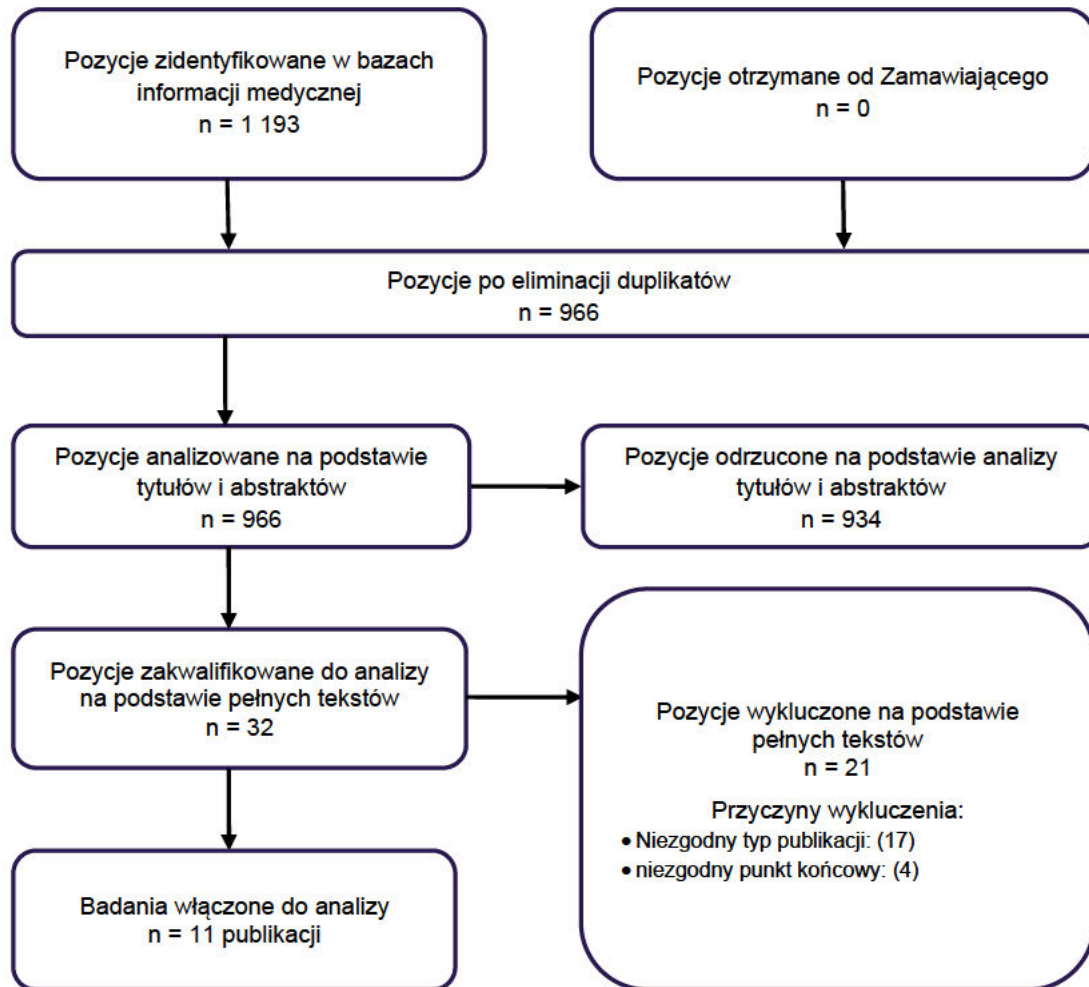
Tabela 97.

Kryteria włączenia i wykluczenia przeszukania przeprowadzonego w celu identyfikacji badań dla komparatorów BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku (przeszukanie oryginalne przeprowadzono w 2018 roku) [4]

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, w stanie sprawności 0-2 wg WHO. Uwzględniono chorych z brakiem lub obecnością chromosomu Philadelphia – w tym drugim przypadku wymagano, by chorzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej II lub III generacji. 	<ul style="list-style-type: none"> Populacje inne niż dorośli chorzy z ALL. Pacjenci z chromosomem Philadelphia nie otrzymujący wcześniejszego leczenia TKI (w przypadku badań bez randomizacji dopuszczano spełnienie zapisów rejestracyjnych w przypadku chorych na ALL Ph+, czyli wcześniejsze zastosowanie co najmniej jednego TKI). W przypadku badań bez randomizacji dopuszczano próby uwzględniające populacje w szerszym zakresie sprawności wg WHO.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Inotuzumab ozogamycyny w zalecanym schemacie dawkowania. 	<ul style="list-style-type: none"> Inotuzumab ozogamycyny w skojarzeniu z inną terapią, lub podawany w innym niż zalecany schemacie dawkowania.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Standardowe protokoły chemioterapii, blinatumomab. 	<ul style="list-style-type: none"> Inne schematy leczenia nie wskazane jako komparator.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) przeżycie bez progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) remisja całkowita (CR, ang. <i>complete remission</i>; z pełną odnową hematologiczną) lub remisja całkowita z niepełną odnową hematologiczną (CRI) czas trwania remisji całkowitej (DOR, ang. <i>duration of remission</i>) remisja całkowita (CR/CRI) z liczbą blastów poniżej minimalnej choroby resztkowej (MDR-) odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne) 	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki dla połączonych populacji badań już uwzględnianych w analizie, farmakokinetyka.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją (RCT), badania bez randomizacji i grupy kontrolnej. 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Założono, że dodatkowe publikacje (artykuły pełnotekstowe), materiały konferencyjne i inne źródła niepublikowane będą włączane, jeżeli będą zawierały dodatkowe (nie uwzględnione w publikacjach) wyniki badań opublikowanych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> x

Rysunek 6.

Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku [4]



A.2.2. Strategie wyszukiwania

A.2.2.1 PRZESZUKANIE PODSTAWOWE

Tabela 98.

Wyniki oryginalnego przeszukania dla BLINA i INO przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza MEDLINE (PubMed) [4]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	inotuzumab ozogamicin[all]	133
#2	acute lymphoblastic leukemia[all]	39 230
#3	acute lymphocytic leukemia[all]	32 283
#4	#2 OR #3	44 035
#5	#1 AND #4	74

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#6	blinatumomab[all]	296
#7	(#6 AND #4)	211
#8	(#5 OR #7)	256
Data przeszukania: 22 października 2018 roku		

Tabela 99.

Wyniki oryginalnego przeszukania dla BLINA i INO przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Embase [4]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'inotuzumab ozogamicin'/exp AND [embase]/lim	621
#2	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim	53 476
#3	'acute lymphoblastic leukemia' AND [embase]/lim	63 316
#4	#2 OR #3	63 316
#5	#1 AND #4	342
#6	'blinatumomab'/exp AND [embase]/lim	1 053
#7	#4 AND #6	680
#8	#5 OR #7	866
Data przeszukania: 22 października 2018 roku		

Tabela 100.

Wyniki oryginalnego przeszukania dla BLINA i INO przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Cochrane [4]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	inotuzumab ozogamicin	46
#2	acute lymphoblastic leukemia	2 382
#3	acute lymphocytic leukemia	415
#4	#2 or #3	2 658
#5	#1 and #4	38
#6	blinatumomab in Trials	46
#7	#6 AND #4 in Trials	39
#8	#5 OR #7	71
Data przeszukania: 22 października 2018 roku		

A.2.2.2 PRZESZUKANIE AKTUALIZACYJNE HTAC

Tabela 101.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
#1	inotuzumab ozogamicin[all]	358	364	365
#2	acute lymphoblastic leukemia[all]	49 079	49 636	49 841
#3	acute lymphocytic leukemia[all]	40 273	40 666	40 773
#4	#2 OR #3	54 570	55 161	55 383
#5	#1 AND #4	271	277	278
#6	blinatumomab[all]	835	867	875
#7	#6 AND #4	661	687	693
#8	#5 OR #7	794	824	831
#9	#5 OR #7 Filters: from 2018/10/1 – 3000/12/12	531	561	568
#10	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR(((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR(single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR(placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR(random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 963 940	1 994 830	2 006 713
#11	#9 AND #10	49	49	50
#12	#9 AND #10Filters: from 2023/6/1 – 3000/12/12	x	1	x
#13	#9 AND #10Filters: from 2023/9/14 – 3000/12/12	x	x	1
Data przeszukania: 22 października 2018 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: 5 czerwca 2023 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 3. aktualizacji przeszukania: 26 października 2023 roku				

Tabela 102.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
#1	'inotuzumab ozogamicin'/exp AND [embase]/lim	1 738	1 807	1 834
#2	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim	73 866	75 651	76 129
#3	'acute lymphoblastic leukemia' AND [embase]/lim	90 021	91 737	92 344
#4	#2 OR #3	90 021	92 054	92 671
#5	#1 AND #4	1 149	1 193	1 209
#6	'blinatumomab'/exp AND [embase]/lim	3 100	3 235	3 280
#7	#4 AND #6	2 168	2 262	2 296
#8	#5 OR #7	2 631	2 737	2 778
#9	(#5 OR #7) AND [01-10-2018]/sd	1 828	1 934	1 975

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
#10	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 491 163	2 540 719	2 558 653
#11	#9 AND #10	438	455	462
#12	#9 AND #10 AND [01-06-2023]/sd	x	23	x
#13	#9 AND #10 AND [14-09-2023]/sd	x	x	8
Data przeszukania: 22 października 2018 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: 5 czerwca 2023 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 3. aktualizacji przeszukania: 26 października 2023 roku				

Tabela 103.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku – baza Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 1.	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.
#1	inotuzumab ozogamicin	113	113	113
#2	acute lymphoblastic leukemia	3 368	3 393	3 399
#3	acute lymphocytic leukemia	537	538	538
#4	#2 or #3	3 702	3 728	3 734
#5	#1 and #4	97	97	97
#6	blinatumomab in Trials	104	105	106
#7	#6 AND #4 in Trials	98	98	99
#8	#5 OR #7	182	182	183
#9	#5 OR #7 ^a	125	125	126
#10	#5 OR #7 ^b	125	125	126
#11	#5 OR #7 ^c	x	0	x
#12	#5 OR #7 ^d	x	x	1
Data przeszukania: 22 października 2018 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: 5 czerwca 2023 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 3. aktualizacji przeszukania: 26 października 2023 roku				

a) Ograniczenie czasowe od października 2018 roku.

b) Ograniczenie czasowe od października 2018 roku oraz ograniczenie typu badań wyłącznie do badań (ang. *Trials*).

c) Ograniczenie czasowe od czerwca 2023 roku oraz ograniczenie typu badań wyłącznie do badań (ang. *Trials*).

d) Ograniczenie czasowe od września 2023 roku oraz ograniczenie typu badań wyłącznie do badań (ang. *Trials*).

A.2.3. Dodatkowe źródła

Tabela 104.
Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł – INO

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/ aktualizacji
		Przeszukanie podst.	Akt. 1.	Akt. 2.	
Towarzystwa naukowe					
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetings.asco.org)	inotuzumab ozogamicin Bespona	133 (0) 0 (0)	155 (0) 0 (0)	140 (0) 0 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	inotuzumab ozogamicin Bespona	3 (0) 0 (0)	3 (0) 0 (0)	2 (0) 0 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ASH – The American Society of Hematology (https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report)	inotuzumab ozogamicin Bespona	185 (1) 76 (0)	185 (0) 76 (0)	138 (0) 76 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ASH Annual Meeting (https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting)	inotuzumab ozogamicin Bespona	5 (0) 1 (0)	19 (0) 1 (0)	35 (0) 1 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
EHA – The European Hematology Association (strony: https://ehaweb.org/ oraz https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016)	inotuzumab ozogamicin Bespona	0 (0) 0 (0)	48 (0) 0 (0)	56 (0) 0 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji					
NICE (https://www.nice.org.uk/)	inotuzumab ozogamicin Bespona	7 (1) 1 ^a (0)	8 (0) 1 (0)	5 (0) 1 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
CADTH (https://www.cadth.ca/)	inotuzumab ozogamicin Bespona	9 (1) 5 ^a (0)	9 (0) 5 (0)	9 (0) 5 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
FDA (https://www.fda.gov/)	inotuzumab ozogamicin Bespona	24 (1) 15 ^a (0)	24 (0) 15 (0)	21 (0) 15 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	inotuzumab ozogamicin Bespona	104 (1) 39 ^a (0)	110 (0) 45 (0)	194 (0) 46 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
https://clinicaltrials.gov/	inotuzumab ozogamicin Bespona	56 ^b (0) 55 ^b (0)	56 (0) 57 (0)	59 (0) 59 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	inotuzumab ozogamicin Bespona	18 ^b (0) 4 (0)	18 (0) 4 (0)	15 (0) 4 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków					
Pfizer Inc. (https://www.pfizer.com/)	inotuzumab ozogamicin Bespona	28 (0) 812 (0)	28 (0) 808 (0)	29 (0) 812 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023

a) 1 wynik włączony w ramach wyszukiwania dla pierwszego z użytych słów kluczowych.

b) 1 wynik włączony w ramach przeszukania źródeł informacji medycznej.

Tabela 105.
Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł – BLINA

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/ aktualizacji
		Przeszukanie podst.	Akt. 1.	Akt. 2.	
Towarzystwa naukowe					
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetings.asco.org)	blinatumomab Blincyto	178 (0) 6 (0)	207 (0) 6 (0)	219 (0) 6 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	blinatumomab Blincyto	5 (0) 1 (0)	5 (0) 1 (0)	5 (0) 1 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ASH – The American Society of Hematology (https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report)	blinatumomab Blincyto	371 (0) 201 (0)	371 (0) 201 (0)	371 (0) 201 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
ASH Annual Meeting (https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting)	blinatumomab Blincyto	20 (0) 1 (0)	44 (0) 1 (0)	44 (0) 1 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
EHA – The European Hematology Association (strony: https://ehaweb.org/ oraz https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016)	blinatumomab Blincyto	4 (0) 1 (0)	139 (0) 1 (0)	152 (0) 1 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji					
NICE (https://www.nice.org.uk/)	blinatumomab Blincyto	7 (1) 3 ^a (0)	8 (0) 3 (0)	7 (0) 3 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
CADTH (https://www.cadth.ca/)	blinatumomab Blincyto	13 (1) 13 ^a (0)	13 (0) 13 (0)	13 (0) 13 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
FDA (https://www.fda.gov/)	blinatumomab Blincyto	60 (1) 42 ^a (0)	69 (0) 46 (0)	70 (0) 48 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	blinatumomab Blincyto	185 (1) 116 ^a (0)	190 (0) 121 (0)	195 (0) 124 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
https://clinicaltrials.gov/	blinatumomab Blincyto	100 ^b (0) 100 ^b (0)	97 (0) 97 (0)	107 (0) 107 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	blinatumomab Blincyto	47 ^b (0) 26 (0)	47 (0) 26 (0)	47 (0) 26 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków					
Lonza Biologics plc. (https://www.lonza.com/)	blinatumomab Blincyto	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023
Amgen Inc. (https://www.amgen.com/)	blinatumomab Blincyto	115 (0) 99 (0)	118 (0) 102 (0)	118 (0) 102 (0)	12.06.2023/ 18.09.2023/ 26.10.2023

a) 1 wynik włączony w ramach wyszukiwania dla pierwszego z użytych słów kluczowych.

b) 1 wynik włączony w ramach przeszukania źródeł informacji medycznej.

A.2.4. Badania wykluczone

Tabela 106.

Wykaz badań wykluczonych z niniejszej analizy efektywności klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia włączonych w ramach przeglądu przeprowadzonego dla BLINA i INO w ramach wniosku o finansowanie produktu Besponsa z 2018 roku

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
1.	Advani 2017	Populacja	Wyniki przedstawione w zależności od obecności mutacji w genie MLL (ang. <i>mixed lineage leukemia</i>)	Inotuzumab ozogamicin (InO) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in the global phase 3 INO-VATE trial: efficacy by MLL status [abstract no. 2557]	Advani AS, Jabbour EJ, Stelljes M	Blood. 2017;130(Suppl 1)
2.	Jabbour 2017	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od charakteru cytogenetycznego ALL	Prognostic implications of pretreatment cytogenetics in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin [abstract no. P519].	Jabbour E.; Advani A.; Stelljes M.; Stock W.; Liedtke M.; Gökbuget N.; Martinelli G.; O'Brien S.; White J. L.; Wang T.; Paccagnella M. L.; Sleight B.; Vandendries E.; DeAngelo D. J.; Kantarjian H. M.	Haematologica. 2017;102(Suppl 2):198
3.	Kantarjian 2017	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od stopnia ekspresji antygenu CD22	Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the global phase 3 INO-VATE trial: efficacy and safety by baseline CD22 expression level [abstract no. 1272]	Kantarjian HM, Stock W, Cassaday RD, DeAngelo DJ, Jabbour EJ, O'Brien SM, Stelljes M, Wang T, Paccagnella L, Nguyen K, Sleight B, Vandendries E, Laird D, Advani AS	Blood. 2017;130(Suppl 1)
4.	Su 2017	Punkty końcowe	Wyniki dotyczą częstości hospitalizacji pacjentów	Hospitalization for patients in the United States (US) and European Union (EU) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) vs standard of care (SOC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in a global phase 3 trial [abstract no. e18500].	Su Y, Van Oostrum I, Vandendries E	J Clin Oncol. 2017;35(15 Suppl).

Tabela 107.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia w ramach wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla wniosku o finansowanie produktu Bespona z 2018 roku

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
1.	Advani 2018	Populacja	Wyniki przedstawione w zależności od stopnia nacieczenia szpiku kostnego komórkami blastycznymi bez wyników zbiorczych	Inotuzumab ozogamicin (InO) treatment in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis from INO-VATE by bone marrow blast percentage (BMB%)	Advani AS; DeAngelo DJ; Marks DI; Stelljes M; Liedtke M; Stock W; Gokbuget N; O'Brien SM; Jabbour E; Merchant AA; et al.	Journal of clinical oncology. 2018;36:
2.	Brown 2019	Populacja	Do badania włączano osoby w wieku 1–30 lat jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla osób dorosłych	A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from children's oncology group study AALL1331	Brown PA; Ji L; Xu X; Devidas M; Hogan L; Borowitz MJ; Raetz EA; Zugmaier G; Sharon E; Gore L; et al.	Blood. 2019;134:
3.	Brown 2021	Populacja	Do badania włączano osoby w wieku 1–30 lat jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla osób dorosłych	A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in Low Risk (LR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs): a Report from Children's Oncology Group Study AALL1331	Brown PA; Ji L; Xu X; Devidas M; Hogan L; Bhatla T; Borowitz M; Raetz EA; Gore L; Whitlock JA; et al.	Blood. 2021;138:363

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
4.	Brown 2021	Populacja	Do badania włączano osoby w wieku 1–30 lat jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla osób dorosłych	Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial.	Brown, P. A; Ji, L.; Xu, X.; Devidas, M.; Hogan, L. E.; Borowitz, M. J; Raetz, E. A; Zugmaier, G.; Sharon, E.; Bernhardt, M. B; Terezakis, S. A; Gore, L.; Whitlock, J. A; Pulsipher, M. A; Hunger, S. P; Loh, M. L	JAMA. 2021 Mar 2;325(9):833-842
5.	Critchlow 2019	Populacja	W ramach analizy populacji z badania INO-VATE włączono wyłącznie pacjentów bez chromosomu Ph	Estimating the Relative Treatment Effect and Corresponding Cost-Effectiveness Estimates of Inotuzumab Ozogamicin Vs. Blinatumomab for Adults with Philadelphia Chromosome-Negative (Ph-) Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia (B-ALL) in the United Kingdom (UK)	Critchlow S; Cooper M; Van Oostrum I; Welch VL; Russell-Smith TA	Blood. 2019;134:
6.	DeAngelo 2020	Populacja	Wyniki przedstawione w zależności od stopnia nacieczenia szpiku kostnego komórkami blastycznymi bez wyników zbiorczych	Inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: outcomes by disease burden.	DeAngelo, D. J; Advani, A. S; Marks, D. I; Stelljes, M.; Liedtke, M.; Stock, W.; Gokbuget, N.; Jabbour, E.; Merchant, A.; Wang, T.; Vandendries, E.; Neuhof, A.; Kantarjian, H.; O'Brien, S.	Blood Cancer J. 2020 Aug 7;10(8):81.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
7.	EUCTR2018-003350-25-GB 2019	Populacja	Badanie dotyczy pacjentów wcześniej niepoddawanych terapii ALL	An open label, 3-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib in combination with either Chemotherapy or Blinatumomab with Imatinib plus Chemotherapy as front-line therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) - EWALL-Ph-03	EUCTR2018-003350-25-GB	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003350-25-GB .
8.	Fujishima 2019	Populacja	Wyniki przedstawione wyłącznie dla populacji azjatyckiej	Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in Asian patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.	Fujishima, N.; Uchida, T.; Onishi, Y.; Jung, Ch. Won; G., Yeow T.; Ando, K.; Wang, M. Ch.; Ono, Ch.; Matsumizu, M.; Paccagnella, M L.; Sleight, B.; Vandendries, E.; Fujii, Y.; Hino, M.	Int J Hematol. 2019 Dec;110(6):709-722.
9.	Gokbuget 2018	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od statusu MRD	Impact of minimal residual disease status in clinical outcomes of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin in the phase 3 ino-vate trial	Gokbuget, N.; Jabbour, E.; Advani, A.; Stelljes, M.; Stock, W.; Liedtke, M.; Martinelli, G.; O'Brien, S.; Wang, T.; Laird, A.D.; Vandendries, E.; Neuhof, A.; DeAngelo, D.; Kantarjian, H.	HemaSphere. 2018;2:45-46
10.	Gokbuget 2019	Metodyka	Badanie kliniczne bez randomizacji, w tym badanie bez grupy kontrolnej	Molecular response with blinatumomab in relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Gokbuget, N.; Kantarjian, H.M.; BrÄlggemann, M.; Stein, A.S.; Bargou, R.C.; Dombret, H.; Fielding, A.K.; Heffner, L.; Rigal-Huguet, F.; Litzow, M.; Oâ€™Brien, S.; Zugmaier, G.; Gao, S.; Nagorsen, D.; Forman, S.J.; Topp, M.S.	Blood Advances. 2019;3:3033-3037

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
11.	Jabbour 2016	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w wieku poniżej i powyżej 55 lat	Efficacy and safety of inotuzumab ozogamicin (InO) in older patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in the phase 3 INO-VATE trial	Jabbour E; Advani AS; Stelljes M; Stock W; Liedtke M; Gokbuget N; Martinelli G; O'Brien SM; Wang K; Wang T; et al.	Journal of clinical oncology. 2016;34:
12.	Jabbour 2018	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w wieku poniżej i powyżej 55 lat	Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in INO-VATE	Jabbour EJ; DeAngelo DJ; Stelljes M; Stock W; Liedtke M; Gokbuget N; O'Brien S; Wang T; Paccagnella ML; Sleight B; et al.	Cancer. 2018;124:1722–1732
13.	Jabbour 2018	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od statusu MRD	Impact of minimal residual disease (MRD) status in clinical outcomes of patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) in the phase 3 INO-VATE trial	Jabbour, E.; Gokbuget, N.; Advani, A.S.; Stelljes, M.; Stock, W.; Liedtke, M.; Martinelli, G.; O'Brien, S.M.; Wang, T.; Laird, D.; Vandendries, E.; Neuhof, A.; DeAngelo, D.J.; Kantarjian, H.M.	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:
14.	Jabbour 2019	Punkty końcowe	Wyniki dotyczą czasu do uzyskania następnej linii leczenia po terapii INO	Time from randomization to first subsequent induction/salvage therapy (ST) in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) in the phase 3 INO-VATE trial	Jabbour E; Stelljes M; Advani AS; DeAngelo DJ; Wang T; Neuhof A; Vandendries E; Kantarjian HM	Journal of clinical oncology. 2019;37:
15.	Jabbour 2019	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od charakteru cytogenetycznego ALL	Prognostic implications of cytogenetics in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin.	Jabbour, E.; Advani, A. S.; Stelljes, M.; Stock, W.; Liedtke, M.; Gokbuget, N.; Martinelli, G.; O'Brien, S.; White, J. L.; Wang, T.; Luisa P., M; Sleight, B.; Vandendries, E.; DeAngelo, D. J; Kantarjian, H. M	Am J Hematol. 2019 Apr;94(4):408-416.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
16.	Jabbour 2020	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od statusu MRD	Impact of minimal residual disease status in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin in the phase III INO-VATE trial.	Jabbour, E.; Gokbuget, N.; Advani, A.; Stelljes, M.; Stock, W.; Liedtke, M.; Martinelli, G.; O'Brien, S.; Wang, T.; Laird, A. D.; Vandendries, E.; Neuhof, A.; Nguyen, K.; Dakappagari, N.; DeAngelo, D. J.; Kantarjian, H.	Leuk Res. 2020 Jan;88:106283.
17.	Jabbour 2021	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od charakteru cytogenetycznego ALL	Impact of Philadelphia chromosome-like alterations on efficacy and safety of blinatumomab in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A post hoc analysis from the phase 3 TOWER study.	Jabbour, E.; Patel, K.; Jain, N.; Duose, D.; Luthra, R.; Short, N. J.; Zugmaier, G.; San Lucas, A.; Velasco, K.; Tran, Q.; Zaman, F.; Konopleva, M.; Kantarjian, H.	Am J Hematol. 2021 Oct 1;96(10):E379-E383.
18.	Kantarjian 2017	Punkty końcowe	Wyniki dotyczą częstości hospitalizacji pacjentów	Hospitalization for patients treated with inotuzumab ozogamicin versus standard of care for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in a global phase 3 randomized controlled trial	Kantarjian H; Su Y; Wang T; Sleight B; Vandendries E; Stelljes M	Journal of managed care and specialty pharmacy. 2017;23:S32-S33
19.	Kantarjian 2018	Populacja	Analiza ekspresji CD22 w populacji która uzyskała odpowiedź na otrzymaną terapię, a następnie wykazała nawrót ALL	Comparison of CD22 expression between baseline, end of treatment, and relapse among patients treated with inotuzumab ozogamicin who responded and subsequently relapsed in two clinical trials	Kantarjian HM; Stock W; Cassaday RD; DeAngelo DJ; Jabbour EJ; O'Brien SM; Stelljes M; Wang T; Liau KF; Nguyen K; et al.	Blood. 2018;132:
20.	Kantarjian 2019	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od stopnia ekspresji antygenu CD22	Efficacy and Safety Outcomes in the Phase 3 INO-Vate Trial By Baseline CD22 Positivity Assessed By Local Laboratories	Kantarjian HM; Stock W; Cassaday RD; DeAngelo DJ; Jabbour E; O'Brien SM; Stelljes M; Wang T; Paccagnella ML; Nguyen K; et al.	Blood. 2019;134:1344

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
21.	Kantarjian 2019	Populacja	Wyniki przedstawione wyłącznie dla pacjentów otrzymujących INO w ramach 1. linii terapii ratunkowej w zależności od długości trwania odpowiedzi na uprzednią linię leczenia	Inotuzumab ozogamicin (InO) treatment in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL): outcomes of patients treated in salvage one with a long duration of first remission	Kantarjian HM; Stelljes M; Advani AS; DeAngelo DJ; Marks DI; Stock W; O'Brien SM; Cassaday RD; Wang T; Neuhof A; et al.	Journal of clinical oncology. 2019;37:
22.	Kantarjian 2021	Punkty końcowe	Wyniki dotyczące wpływu BLINA na funkcjonowanie szpiku kostnego	Impact of blinatumomab treatment on bone marrow function in patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	Kantarjian, H.M.; Zugmaier, G.; BrÄLggemann, M.; Wood, B.L.; Horst, H.A.; Zeng, Y.; Martinelli, G.	Cancers. 2021;13:
23.	Kantarjian 2021	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od stopnia ekspresji antygenu CD22	Inotuzumab Ozogamicin for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the INO-VATE Trial: CD22 Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety by Baseline CD22.	Kantarjian, H. M; Stock, W.; Cassaday, R. D; DeAngelo, D. J; Jabbour, E.; O'Brien, S. M; Stelljes, M.; Wang, T.; Paccagnella, M L.; Nguyen, K.; Sleight, B.; Vandendries, E.; Neuhof, A.; Laird, A D.; Advani, A. S	Clin Cancer Res. 2021 May 15;27(10):2742-2754.
24.	Kebriaei 2018	Punkty końcowe	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od stopnia ekspresji antygenu CD22	Exploration of potential relationships between CD22 and selected safety outcomes in the inotuzumab ozogamicin phase 3 ino-vate study	Kebriaei P; DeAngelo DJ; Advani AS; O'Brien SM; Marks D; Kantarjian HM; Jabbour EJ; Wang T; Vandendries E; Douglas Laird A; et al.	Blood. 2018;132:
25.	Marks 2018	Populacja	Wyniki przedstawione w zależności od stopnia nacieczenia szpiku kostnego komórkami blastycznymi bez wyników zbiorczych	Inotuzumab ozogamicin treatment in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: analysis from ino-vate by bone marrow blast percentage	Marks D; DeAngelo D; Stelljes M; Liedtke M; Stock W; Gokbuget N; O'Brien S; Jabbour E; Merchant A; Wang T; et al.	Hemasphere. 2018;2:42

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
26.	Marks 2019	Populacja	Wyniki przedstawione dla populacji u której występowała choroba pozaszpikowa lub chłoniak limfoblastyczny	Outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia patients with extramedullary disease or lymphoblastic lymphoma receiving inotuzumab ozogamicin or standard care in the INO-VATE trial	Marks DJ; DeAngelo DJ; Stelljes M; Liedtke M; Stock W; Gokbuget N; O'Brien S; Jabbour E; Merchant A; Wang T; et al.	Bone marrow transplantation. 2019;54:149–151
27.	Marks 2019	Punkty końcowe	Wyniki dotyczą wpływu liczby otrzymanych cykli terapii INO na skuteczność leczenia	More or Less? Impact of Dose Number on Outcomes of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Inotuzumab Ozogamicin	Marks D; DeAngelo D; Jabbour E; Advani A; O'Brien S; Wang T; Neuhof A; Vandendries E; Kantarjian H; Stock W; et al.	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19:S190–S191
28.	Marks 2019	Punkty końcowe	Wyniki dotyczą częstości hospitalizacji pacjentów	Burden of hospitalization in acute lymphoblastic leukemia patients treated with Inotuzumab Ozogamicin versus standard chemotherapy treatment.	Marks, D. J.; van Oostrum, I.; Mueller, S.; Welch, V.; Vandendries, E.; Loberiza, F. R.; Bahme, S.; Su, Y.; Stelljes, M.; Kantarjian, H. M	Cancer Med. 2019 Oct;8(13):5959-5968.
29.	Martinelli 2018	Populacja	Wyniki przedstawione wyłącznie dla pacjentów z obecnym chromosomem Ph w ramach badania INO-VATE	Outcomes with inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia	Martinelli G; Stock W; Stelljes M; DeAngelo D; Gokbuget N; Advani A; O'Brien S; Liedtke M; Merchant A; Cassaday R; et al.	Hemasphere. 2018;2:45
30.	McDonald 2019	Punkty końcowe	Wyniki dotyczą częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyłącznie odnoszących się do wątroby	Liver Complications Following Treatment of Hematologic Malignancy With Anti-CD22-Calicheamicin (Inotuzumab Ozogamicin).	McDonald, G. B; Freston, J. W; Boyer, J. L; DeLeve, L. D	Hepatology. 2019 Feb;69(2):831-844.
31.	NCT03959085 2019	Interwencja	Interwencję stanowiła chemioterapia stosowana w skojarzeniu z INO	Inotuzumab Ozogamicin and Post-Induction Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk B-ALL, Mixed Phenotype Acute Leukemia, and B-LLy	NCT03959085	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03959085

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
32.	NCT04307576 2020	Populacja	Badanie dotyczy pacjentów wcześniej niepoddawanych terapii ALL	A Treatment Study Protocol for Participants 1-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia	NCT04307576	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04307576
33.	NCT04546399 2020	Interwencja	Interwencję stanowił BLINA stosowany w skojarzeniu z niwolumabem	A Study to Compare Blinatumomab Alone to Blinatumomab With Nivolumab in Patients Diagnosed With First Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	NCT04546399	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04546399
34.	NCT05559450 2022	Populacja	Do badania kwalifikują się osoby w wieku 14–65 lat	Blinatumomab as a Bridge to Allo-HSCT in HR BCP-ALL	NCT05559450	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05559450
35.	O'Brien 2022	Populacja	Do badania włączano osoby w wieku 1–21 lat jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla osób dorosłych	Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: children's Oncology Group Protocol AALL1621	O'Brien MM; Ji L; Shah NN; Rheingold SR; Bhojwani D; Yuan CM; Xu X; Yi JS; Harris AC; Brown PA; et al.	Journal of clinical oncology. 2022;40:956–967
36.	Rambaldi 2020	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od dalszego etapu leczenia BLINA (terapia konsolidacyjna lub podtrzymująca)	Blinatumomab consolidation and maintenance therapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia	Rambaldi A; Huguet F; Zak P; Cannell P; Tran Q; Franklin J; Topp MS	Blood advances. 2020;4:1518–1525
37.	Schuh 2019	Punkty końcowe	Ocena wystąpienia AE ≥ 3 . stopnia na jakość życia pacjentów	The impact of infection on health-related quality of life (HRQoL) in patients with Philadelphia negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (Ph-R/R BCP ALL) in a randomized, open-label, phase 3 study (TOWER)	Schuh AC; Li Y; Topp MS; Zhang X; Cannell P; Dombret H; Maertens J; Stein AS; Franklin J	Journal of clinical oncology. 2019;37:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
38.	Stein 2018	Populacja	Wyniki przedstawione w zależności od stopnia nacieczenia szpiku kostnego komórkami blastycznymi bez wyników zbiorczych	Disease burden subgroup analysis of health-related quality of life of blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)	Stein AS; Zimmerman ZF; Cannell P; Dombret H; Maertens J; Topp MS; Franklin JL; Cong Z; Zhang X; Li Y; et al.	Blood. 2018;132:
39.	Stelljes 2018	Populacja	Wyniki przedstawione w zależności od stopnia nacieczenia szpiku kostnego komórkami blastycznymi bez wyników zbiorczych	Long-term outcomes of the INO-VATE ALL study in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: response rates and survival outcomes by bone marrow blast percentage	Stelljes M; Marks DI; DeAngelo DJ; Liedtke M; Stock W; Gokbuget N; O'Brien S; Jabbour E; Merchant A; Wang T; et al.	Oncology research and treatment. 2018;41:24–25
40.	Stelljes 2022	Punkty końcowe	Wyniki dotyczą czasu do uzyskania następnej linii leczenia po terapii INO	Time to First Subsequent Salvage Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Inotuzumab Ozogamicin in the Phase III INO-VATE Trial.	Stelljes, M.; Advani, A. S.; DeAngelo, D. J.; Wang, T.; Neuhofer, A.; Vandendries, E.; Kantarjian, H.; Jabbour, E.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Sep;22(9):e836-e843.
41.	Stock 2018	Populacja	Wyniki przedstawione wyłącznie dla pacjentów z obecnym chromosomem Ph w ramach badania INO-VATE	Outcomes with inotuzumab ozogamicin (InO) in patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Stock W; Martinelli G; Stelljes M; DeAngelo DJ; Gokbuget N; Advani AS; O'Brien SM; Liedtke M; Merchant AA; Cassaday RD; et al.	Journal of clinical oncology. 2018;36:
42.	Stock 2021	Populacja	Wyniki przedstawione wyłącznie dla pacjentów z obecnym chromosomem Ph w ramach badania INO-VATE	Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.	Stock, W.; Martinelli, G.; Stelljes, M.; DeAngelo, D. J.; Gokbuget, N.; Advani, A. S.; O'Brien, S.; Liedtke, M.; Merchant, A. A.; Cassaday, R. D.; Wang, R.; Zhang, H.; Vandendries, E.; Jabbour, E.; Marks, D. I.; Kantarjian, H. M	Cancer. 2021 Mar 15;127(6):905-913.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
43.	Topp 2018	Populacja	Analiza w grupie pacjentów w wieku poniżej i powyżej 35 lat oraz poniżej i powyżej 55 lat bez analizy zbiorczej	Age subgroup analysis of health-related quality of life of blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in randomized, open-label, phase 3 study (TOWER)	Topp MS; Zimmerman ZF; Cannell P; Dombret H; Maertens J; Stein AS; Franklin JL; Cong Z; Zhang X; Schuh A	Blood. 2018;132:
44.	Wei 2021	Punkty końcowe	Ocena korelacji między biomarkerami prognostycznymi ALL, a stosowaną terapią	Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia.	Wei, A. H; Ribera, J.-Maria; Larson, R. A; Ritchie, D.; Ghobadi, A.; Chen, Y.; Anderson, A.; Dos S., Cedric E; Franklin, .; Kantarjian, H.	Leukemia. 2021 Aug;35(8):2220-2231.
45.	Zhao 2022	Populacja	Wyniki przedstawione w podziale na podgrupy pacjentów w zależności od charakteru cytogenetycznego ALL	Exploration of association of leukemic molecular profile with efficacy in patients (pts) with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) in the phase 3 INO-VATE trial	Zhao Y; Laird AD; Roberts K; Yafawi R; Kantarjian H; DeAngelo DJ; Stelljes M; Liedtke M; Stock W; Gokbuget N; et al.	Cancer research. 2022;82:

A.3. Przeszukanie dla komparatora PONA

A.3.1. Wyniki przeszukań podstawowych

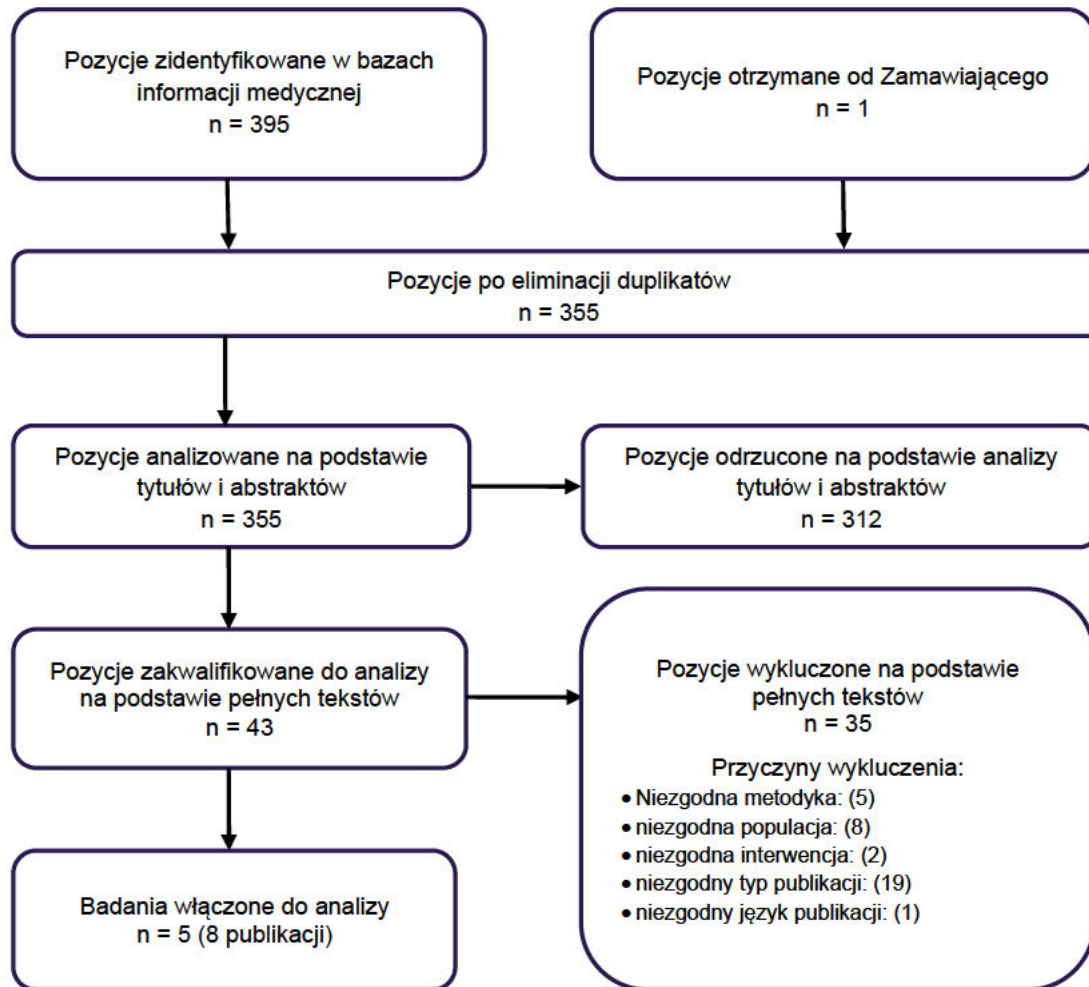
Tabela 108.

Kryteria włączenia i wykluczenia przeszukania przeprowadzonego w celu identyfikacji badań dla komparatora PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku (przeszukanie oryginalne przeprowadzono w 2015 roku) [5]

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ALL z obecnym chromosomem Ph: <ul style="list-style-type: none"> ○ z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz ○ pacjenci z mutacją T315I. Z uwagi na brak badań klinicznych dotyczących komparatorów w populacji docelowej kryteria włączenia spełniały również prace przeprowadzone w populacji ogólnej ALL (tj. niezależnie od obecności chromosomu Ph) po niepowodzeniu wcześniejszych terapii przeciwbiałaczkowych (niezależnie od rodzaju terapii). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania w populacji mieszanej, w których nie podano osobnych wyników dla chorych z ALL.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Iclusig® (ponatynib) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. w dawce początkowej 45 mg dziennie w podaniu doustnym. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania dotyczące stosowania ocenianej interwencji w 1. linii leczenia ALL.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon), • FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania dotyczące stosowania ocenianych komparatorów w 1. linii leczenia ALL.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hematologiczna, ▪ cytogenetyczna, ○ przeżycie całkowite (OS), ○ przeżycie wolne od progresji (PFS), ○ przeżycie wolne od objawów choroby (DFS), ○ zgony. • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenia niepożądane (AE): <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogółem, ▪ prowadzące do zaprzestania leczenia, ▪ ciężkie (SAE), ▪ poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • badania nierandomizowane z grupą kontrolną, • badania nierandomizowane jednoramienne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania ≥10 pacjentów z ALL, • badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane • w internetowych rejestrach badań klinicznych, • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Rysunek 7.

Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku [5]



A.3.2. Strategie wyszukiwania

A.3.2.1 PRZESZUKANIE PODSTAWOWE

Tabela 109.

Wyniki oryginalnego przeszukania dla PONA przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza MEDLINE (PubMed) [5]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia"	22 670
#2	Ph+ OR "Ph +" OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia chromosome positive" OR "Ph Positive" OR "Philadelphia positive" OR "Philadelphia-positive" OR "bcr-abl-positive" OR "bcr-abl positive"	10 271 126
#3	#1 AND #2	13 884

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#4	Ponatinib OR "Ponatin b"[Supplementary Concept] OR Iclusig OR "AP24534"	215
#5	hyperCVAD OR hyper-CVAD OR „hyper CVAD” OR CVAD OR CHOD	510
#6	Cyclophosphamide OR Cytophosphane OR "Cyclophosphamide Monohydrate" OR Cyclophosphane OR "Cyclophosphamide Anhydrous" OR Cytophosphan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Sendoxan OR Cytosan	64 166
#7	Dexamethasone OR Hexadecadrol OR Methylfluorprednisolone OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR Hexadrol	60 346
#8	Doxorubicin OR "Doxorubicin Hydrochloride" OR Famiblastina OR R bodoxo OR Rubex OR Adriamycin OR Adriblastin OR Adriblastina OR Adriblastine OR Adriblastin OR Adriblastine OR Adrimedac OR DOXO-cell OR Doxolem OR Doxorubicina OR Doxorubicine OR Doxotec OR Myocet OR Onkodox	59 573
#9	Vincristine OR "Vincristine Sulfate" OR Leucocristine OR Vincrisul OR Vintec OR Cellcristin OR Oncovin OR Oncovine OR Onkocristin OR Vincasar OR Farmistin OR Vincristin OR Citomid	27 566
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	802
#11	#5 OR #10	1 080
#12	FLAM OR FIS-HAM OR FLAN	606
#13	Fludarabine OR "Fludarabine Phosphate" OR F-ara-AMP OR "fludarabine monophosphate" OR "9 beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine monophosphate" OR FaraAMP OR Fludara OR Beneflur OR Vidarabine OR 9-beta-D-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta D Arabinofuranosyladenine" OR "Adenine Arabinoside" OR "alpha-Ara A" OR "alpha Ara A" OR alpha-D-Arabinofuranosyladenine OR "alpha D Arabinofuranosyladenine" OR Ara-A OR Arabinofuranosyladenine OR Arabinosyladenine OR "beta-Ara A" OR "beta Ara A" OR 9-beta-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta Arabinofuranosyladenine" OR "Ara A" OR Vira-A OR "Vira A" OR ViraA	6 695
#14	Cytarabine OR Arabinosylcytosine OR "Cytosine Arabinoside" OR Arabinofuranosylcytosine OR Aracytidine OR Aracytine OR "beta-Ara C" OR Cytonal OR Cytosar OR Cytosar-U OR "Cytosar U" OR CytosarU OR Ara-C OR "Cytarabine Hydrochloride"	17 769
#15	Mitoxantrone OR DHAQ OR Mitozantrone OR Mitroxone OR "Mitoxantrone Hydrochloride" OR Pralifan OR "Mitoxantrone Acetate" OR Novantrone OR Novantron OR Ralenova OR Onkotrone	5 550
#16	#13 AND #14 AND #15	82
#17	#12 OR #16	680
#18	#4 OR #11 OR #17	1 971
#19	#18 AND #3	73
Data przeszukania: 15 lipca 2015 roku		
Data i aktualizacji przeszukania: październik 2015 roku		

Tabela 110.

Wyniki oryginalnego przeszukania dla PONA przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Embase [5]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukemia' AND [embase]/lim	48 966
#2	ph+ OR 'ph +' OR 'philadelphia chromosome-positive' OR 'philadelphia chromosome positive' OR 'ph positive' OR 'philadelphia positive' OR 'philadelphia-positive' OR 'bcr-abl-positive' OR 'bcr-abl positive' AND [embase]/lim	411 531
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	2 979
#4	ponatinib OR iclusig OR 'ap24534' AND [embase]/lim	920

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#5	hypercvad OR 'hyper cvad' OR cvad OR chod AND [embase]/lim	878
#6	cyclophosphamide OR cytophosphane OR 'cyclophosphamide monohydrate' OR cyclophosphane OR 'cyclophosphamide anhydrous' OR cytophosphan OR endoxan OR neosar OR procytox OR sendoxan OR cytoxan AND [embase]/lim	169 806
#7	dexamethasone OR hexadecadrol OR methylfluorprednisolone OR decameth OR decaspray OR dexasone OR dexpak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR hexadrol AND [embase]/lim	117 383
#8	doxorubicin OR 'doxorubicin hydrochloride' OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastina OR adriblastine OR adriablastin OR adriablastine OR adrimedac OR 'doxo cell' OR doxolem OR doxorubicina OR doxorubicine OR doxotec OR myocet OR onkodox AND [embase]/lim	142 313
#9	vincristine OR 'vincristine sulfate' OR leucocristine OR vincrisul OR vintec OR cellcristin OR oncovin OR oncovine OR onkocristin OR vincasar OR farmistin OR vincristin OR citomid AND [embase]/lim	85 797
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	6 997
#11	#5 OR #10	7 616
#12	flam OR 'fis ham' OR flan AND [embase]/lim	455
#13	fludarabine OR 'fludarabine phosphate' OR 'f ara amp' OR 'fludarabine monophosphate' OR '9 beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine monophosphate' OR faraamp OR fludara OR beneflur OR vidarabine OR '9 beta d arabinofuranosyladenine' OR 'adenine arabinoside' OR 'alpha-ara a' OR 'alpha ara a' OR 'alpha d arabinofuranosyladenine' OR arabinofuranosyladenine OR arabinosyladenine OR 'beta-ara a' OR 'beta ara a' OR '9 beta arabinofuranosyladenine' OR 'ara a' OR 'vira a' OR viraa AND [embase]/lim	24 822
#14	cytarabine OR arabinosylcytosine OR 'cytosine arabinoside' OR arabinofuranosylcytosine OR aracytidine OR aracytine OR 'beta-ara c' OR cytonal OR cytosar OR 'cytosar u' OR cytosaru OR 'ara c' OR 'cytarabine hydrochloride' AND [embase]/lim	49 472
#15	mitoxantrone OR dhaq OR mitozantrone OR mitroxone OR 'mitoxantrone hydrochloride' OR pralifan OR 'mitoxantrone acetate' OR novantrone OR novantron OR ralenova OR onkotrone AND [embase]/lim	19 584
#16	#13 AND #14 AND #15	1 413
#17	#12 OR #16	1 858
#18	#4 OR #11 OR #17	9 993
#19	#18 AND #3	315
Data przeszukania: 15 lipca 2015 roku		
Data i aktualizacji przeszukania: październik 2015 roku		

Tabela 111.

Wyniki oryginalnego przeszukania dla PONA przeprowadzonego w ramach przeglądu dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Cochrane [5]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia"	1 464
#2	"Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia chromosome positive" OR "Ph Positive" OR "Philadelphia positive" OR "Philadelphia-positive" OR "bcr-abl-positive" OR "bcr-abl positive"	407
#3	#1 AND #2	67
#4	Ponatinib OR "Ponatin b" OR Iclusig OR "AP24534"	10
#5	hyperCVAD OR hyper-CVAD OR "hyper CVAD" OR CVAD OR CHOD	47

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#6	Cyclophosphamide OR Cytophosphane OR "Cyclophosphamide Monohydrate" OR Cyclophosphane OR "Cyclophosphamide Anhydrous" OR Cytophosphan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Sendoxan OR Cytosan	8 045
#7	Dexamethasone OR Hexadecadrol OR Methylfluorprednisolone OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR Hexadrol	5 730
#8	Doxorubicin OR "Doxorubicin Hydrochloride" OR Farmiblastina OR R bodoxo OR Rubex OR Adriamycin OR Adriblastin OR Adriblastina OR Adriblastine OR Adriblastin OR Adriblastine OR Adrimedac OR DOXO-cell OR Doxolem OR Doxorubicina OR Doxorubicine OR Doxotec OR Myocet OR Onkodox	5 976
#9	Vincristine OR "Vincristine Sulfate" OR Leucocristine OR Vincrisul OR Vintec OR Cellcristin OR Oncovin OR Oncovine OR Onkocristin OR Vincasar OR Farmistin OR Vincristin OR Citomid	3 318
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	202
#11	#5 OR #10	236
#12	FLAM OR FIS-HAM OR FLAN	36
#13	Fludarabine OR "Fludarabine Phosphate" OR F-ara-AMP OR "fludarabine monophosphate" OR "9 beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine monophosphate" OR FaraAMP OR Fludara OR Beneflur OR Vidarabine OR 9-beta-D-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta D Arabinofuranosyladenine" OR "Adenine Arabinoside" OR "alpha-Ara A" OR "alpha Ara A" OR alpha-D-Arabinofuranosyladenine OR "alpha D Arabinofuranosyladenine" OR Ara-A OR Arabinofuranosyladenine OR Arabinosyladenine OR "beta-Ara A" OR "beta Ara A" OR 9-beta-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta Arabinofuranosyladenine" OR "Ara A" OR Vira-A OR "Vira A" OR ViraA	758
#14	Cytarabine OR Arabinosylcytosine OR "Cytosine Arabinoside" OR Arabinofuranosylcytosine OR Aracytidine OR Aracytine OR "beta-Ara C" OR Cytonal OR Cytosar OR Cytosar-U OR "Cytosar U" OR CytosarU OR Ara-C OR "Cytarabine Hydrochloride"	1 952
#15	Mitoxantrone OR DHAQ OR Mitozantrone OR Mitroxone OR "Mitoxantrone Hydrochloride" OR Pralifan OR "Mitoxantrone Acetate" OR Novantrone OR Novantron OR Ralenova OR Onkotrone	1 068
#16	#13 AND #14 AND #15	24
#17	#12 OR #16	60
#18	#4 OR #11 OR #17	300
#19	#18 AND #3	7
Data przeszukania: 15 lipca 2015 roku		
Data i aktualizacji przeszukania: październik 2015 roku		

A.3.2.2 PRZESZUKANIE AKTUALIZACYJNE HTAC

Tabela 112.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.	Aktualizacja 4.
#1	"Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia"	35 856	36 356	36 532
#2	Ph+ OR "Ph +" OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia chromosome positive" OR "Ph Positive" OR "Philadelphia positive" OR "Philadelphia-positive" OR "bcr-abl-positive" OR "bcr-abl positive"	13 848 083	13 927 816	13 953 768
#3	#1 AND #2	21 172	21 361	21 418

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.	Aktualizacja 4.
#4	Ponatinib OR "Ponatin b"[Supplementary Concept] OR Iclusig OR "AP24534"	1 048	1 076	1 082
#5	#3 AND #4	152	156	155
#6	#3 AND #4 Filters: from 2015/10/1 - 3000/12/12	131	135	134
#7	#3 AND #4 Filters: from 2023/6/1 - 3000/12/12	x	4	x
#8	#3 AND #4 Filters: from 2023/09/14 - 3000/12/12	x	x	0
Data przeszukania: 15 lipca 2015 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: październik 2015 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 5 czerwca 2023 roku				
Data 3. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 4. aktualizacji przeszukania: 26 października 2023 roku				

Tabela 113.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.	Aktualizacja 4.
#1	('acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukemia') AND [embase]/lim	91 882	93 617	64 231
#2	(ph+ OR 'ph +' OR 'philadelphia chromosome-positive' OR 'philadelphia chromosome positive' OR 'ph positive' OR 'philadelphia positive' OR 'philadelphia-positive' OR 'bcr-abl-positive' OR 'bcr-abl positive') AND [embase]/lim	624 821	634 418	637 793
#3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	6 214	6 282	6 326
#4	(ponatinib OR iclusig OR 'ap24534') AND [embase]/lim	4 348	4 522	4 598
#5	#3 AND #4 AND [embase]/lim	613	621	630
#6	#3 AND #4 AND [embase]/lim AND [01-10-2015]/sd	492	500	509
#7	#3 AND #4 AND [embase]/lim AND [01-06-2023]/sd	x	11	x
#8	#3 AND #4 AND [embase]/lim AND [14-09-2023]/sd	x	x	11
Data przeszukania: 15 lipca 2015 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: październik 2015 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 5 czerwca 2023 roku				
Data 3. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 4. aktualizacji przeszukania: 26 października 2023 roku				

Tabela 114.

Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla PONA w ramach wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku – baza Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.	Aktualizacja 4.
#1	"Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia"	3 328	3 352	3 358

Lp.	Słowa kluczowe	Aktualizacja 2.	Aktualizacja 3.	Aktualizacja 4.
#2	"Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia chromosome positive" OR "Ph Positive" OR "Philadelphia positive" OR "Philadelphia-positive" OR "bcr-abl-positive" OR "bcr-abl positive"	941	945	948
#3	#1 AND #2	220	220	220
#4	Ponatinib OR "Ponatin b" OR Iclusig OR "AP24534"	108	110	111
#5	#3 AND #4	35	35	35
#6	#3 AND #4 ^a	30	30	30
#7	#3 AND #4 ^b	x	0	x
#8	#3 AND #4 ^c	x	x	0
Data przeszukania: 15 lipca 2015 roku				
Data 1. aktualizacji przeszukania: październik 2015 roku				
Data 2. aktualizacji przeszukania: 5 czerwca 2023 roku				
Data 3. aktualizacji przeszukania: 15 września 2023 roku				
Data 4. aktualizacji przeszukania: 26 października 2023 roku				

a) Ograniczenie czasowe od października 2015 roku.

b) Ograniczenie czasowe od czerwca 2023 roku.

c) Ograniczenie czasowe od września 2023 roku.

A.3.3. Dodatkowe źródła

Tabela 115.

Wyniki przeszukania dodatkowych źródeł – PONA

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/ aktualizacji
		Przeszukanie podst.	Akt. 1.	Akt. 2.	
Towarzystwa naukowe					
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetings.asco.org)	ponatinib Iclusig	182 (0) 1 (0)	211 (0) 3 (0)	251 (0) 3 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	ponatinib Iclusig	16 (0) 2 (0)	16 (0) 2 (0)	19 (0) 2 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
ASH – The American Society of Hematology (https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report)	ponatinib Iclusig	479 (0) 349 (0)	479 (0) 349 (0)	479 (0) 349 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
ASH Annual Meeting (https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting)	ponatinib Iclusig	3 (0) 1 (0)	9 (0) 1 (0)	9 (0) 1 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
EHA – The European Hematology Association (strony: https://ehaweb.org/ oraz https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016)	ponatinib Iclusig	0 (0) 0 (0)	185 (0) 1 (0)	185 (0) 1 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)			Data przeszukania/ aktualizacji
		Przeszukanie podst.	Akt. 1.	Akt. 2.	
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji					
NICE (https://www.nice.org.uk/)	ponatinib lclusig	4 (1) 1 ^a (0)	5 (0) 1 (0)	4 (0) 1 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
CADTH (https://www.cadth.ca/)	ponatinib lclusig	8 (1) 1 ^a (0)	8 (0) 1 (0)	8 (0) 1 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
FDA (https://www.fda.gov/)	ponatinib lclusig	22 (1) 19 ^a (0)	25 (0) 21 (0)	26 (0) 21 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	ponatinib lclusig	197 (1) 141 ^a (0)	200 (0) 144 (0)	201 (0) 146 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
https://clinicaltrials.gov/	ponatinib lclusig	80 (1) 80 ^a (0)	73 (0) 73 (0)	80 (0) 80 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	ponatinib lclusig	38 (1) 22 (0)	39 (0) 23 (0)	39 (0) 23 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków					
Takeda Pharmaceutical Company Ltd. (https://www.takeda.com/en-us/)	ponatinib lclusig	1 (0) 1 (0)	1 (0) 1 (0)	1 (0) 1 (0)	13.06.2023/ 18.09.2023/ 27.10.2023

a) 1 wynik włączony w ramach wyszukiwania dla pierwszego z użytych słów kluczowych.

A.3.4. Badania wykluczone

Tabela 116.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia w ramach wyszukiwania aktualizacyjnego (HTAC) przeglądu przeprowadzonego dla wniosku o finansowanie produktu Iclusig z 2015 roku

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Autorzy	Publikacja
1.	Cortes 2016	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową	4-year results of the ponatinib phase II PACE trial in patients (pts) with heavily pretreated leukemia	Cortes, J.E.; Pinilla-Ibarz, J.; Le Coutre, P.D.; Paquette, R.; Chuah, C.; Nicolini, F.E.; Apperley, J.; Khoury, H.J.; Talpaz, M.; Baccarani, M.; Lustgarten, S.; Haluska, F.G.; Guilhot, F.; Deininger, M.W.N.; Hochhaus, A.; Hughes, T.P.; Shah, N.P.; Kantarjian, H.M.	Journal of Clinical Oncology. 2016;34:
2.	Cortes 2016	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową	Long-term efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients: 4-year results from the pivotal phase 2 pace trial	Cortes JE; Pinilla-Ibarz J; Le Coutre PD; Paquette R; Chuah C; Nicolini FE; Apperley JF; Khoury HJ; Talpaz M; Baccarani M; et al.	Haematologica. 2016;101:60-61
3.	Cortes 2017	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową	5-YR results from the pivotal phase 2 ponatinib pace trial: efficacy, safety and landmark analysis in heavily pretreated patients (PTS) with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML)	Cortes JE; Kantarjian HM; Pinilla-Ibarz J; Le Coutre PD; Paquette R; Chuah C; Nicolini FE; Apperley JF; Khoury HJ; Talpaz M; et al.	Haematologica. 2017;102:236-237
4.	Gore 2021	Populacja	Populację stanowiły osoby w wieku 1-21 lat	ALL-167: A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ponatinib with Chemotherapy in Pediatric Patients with Relapsed, Resistant, or Intolerant Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Have the T315I Mutation	Gore, L.; Loh, M.; Pui, C.-H.; Hanley, M.J.; Du, J.; Matloub, Y.; Hennessy, M.; Granier, M.; Biondi, A.; Silverman, L.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S271-S272
5.	Haddad 2022	Interwencja	Interwencję stanowił PONA stosowany w skojarzeniu z BLINA	ALL-424 Updated Results from the Phase II Study of Blinatumomab in Combination With Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia	Haddad, F.G.; Kantarjian, H.; Short, N.J.; Konopleva, M.; Jain, N.; Huang, X.; Ravandi, F.; Wierda, W.; Borthakur, G.; Sasaki, K.; Issa, G.; Alvarado, Y.; Pemmaraju, N.; Garcia-Manero, G.; Thankachan, J.; Garris, R.; Jabbour, E.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22:S204

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
6.	Hirschbuhl 2021	Metodyka	Badanie oparte o dane z rejestrów medycznych	Second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia relapsing post allogeneic stem cell transplantation-a registry study on behalf of the EBMT Acute Leukemia Working Party.	Hirschbuhl, K.; Labopin, M.; Houhou, M.; Gabellier, L.; Labussiere-Wallet, H.; Lioure, B.; Beelen, D.; Cornelissen, J.; Wulf, G.; Jindra, P.; Tilly, H.; Passweg, J.; Niittyvuopio, R.; Bug, G.; Schmid, Ch.; Nagler, A.; Giebel, S.; Mohty, M.	Bone Marrow Transplant. 2021 May;56(5):1190-1199.
7.	Hochhaus 2017	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową	Efficacy and safety of ponatinib in chronic phase-chronic myeloid leukemia (CP-CML) according to the extent of treatment with prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): Final (5-Year) Results of the PACE Study	Hochhaus, A.; Cortes, J.E.; Kim, D.-W.; Pinilla-Ibarz, J.; Le Coutre, P.D.; Paquette, R.; Chuah, C.; Nicolini, F.E.; Talpaz, M.; DeAngelo, D.J.; Abruzzese, E.; Rea, D.; Mueller, M.C.; Gambacorti-Passerini, C.; Castagnetti, F.; Milojkovic, D.; Lustgarten, S.; Rivera, V.M.; Neumann, F.; Guilhot, F.; Deininger, M.W.; Hughes, T.P.; Shah, N.P.; Kantarjian, H.M.	Blood. 2017;130:
8.	Januzzi 2020	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową	An independent review of arterial occlusive events (AOEs) in the ponatinib (PON) phase II PACE trial (NCT01207440) in patients (pts) with Ph+ leukemia	Januzzi, J.L.; Garasic, J.; Kasner, S.; McDonald, V.; Petrie, M.C.; Seltzer, J.; Mauro, M.J.; Croce, K.; Berman, E.; Deininger, M.W.N.; Hochhaus, A.; Pinilla-Ibarz, J.; Nicolini, F.E.; Kim, D.-W.; DeAngelo, D.J.; Kantarjian, H.M.; Xu, J.; Srivastava, S.; Naranjo, D.; Cortes, J.E.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:
9.	Januzzi 2020	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową	Retrospective independent review of arterial occlusive events (AOEs) in the phase 2 pace trial of ponatinib in Philadelphia chromosome positive (pH+) leukemia	Januzzi, J.; Garasic, J.; Kasner, S.; McDonald, V.; Petrie, M.; Seltzer, J.; Mauro, M.; Croce, K.; Berman, E.; Deininger, M.; Hochhaus, A.; Pinilla-Ibarz, J.; Nicolini, F.; Kim, D.-W.; DeAngelo, D.; Kantarjian, H.; Xu, J.; Hall, T.; Srivastava, S.; Naranjo, D.; Cortes, J.	HemaSphere. 2020;4:338

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
10.	Januzzi 2020	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową oraz ALL, jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentów z ALL	CML-089: Retrospective Independent Review of Arterial Occlusive Events (AOEs) in the Ponatinib Phase 2 PACE Trial (NCT01207440) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Leukemia	Januzzi, J.; Garasic, J.; Kasner, S.; McDonald, V.; Petrie, M.; Seltzer, J.; Mauro, M.; Croce, K.; Berman, E.; Deininger, M.; Hochhaus, A.; Pinilla-Ibarz, J.; Nicolini, F.; Kim, D.-W.; DeAngelo, D.; Kantarjian, H.; Xu, J.; Srivastava, S.; Naranjo, D.; Cortes, J.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S231-S232
11.	Januzzi 2022	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową oraz ALL, jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentów z ALL	Retrospective analysis of arterial occlusive events in the PACE trial by an independent adjudication committee.	Januzzi, J. L.; Garasic, J. M.; Kasner, S. E.; McDonald, V.; Petrie, M. C.; Seltzer, J.; Mauro, M.; Croce, K.; Berman, E.; Deininger, M.; Hochhaus, A.; Pinilla-Ibarz, J.; Nicolini, F.; Kim, D.-W.; DeAngelo, D. J.; Kantarjian, H.; Xu, J.; Hall, T.; Srivastava, S.; Naranjo, D.; Cortes, J.	J Hematol Oncol. 2022 Jan 6;15(1):1.
12.	Kantarjian 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne	Can we cure Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphocytic leukemia (ALL) (without allogeneic stem cell transplant)?	Kantarjian, H.; Jabbour, E.	Annals of Hematology. 2017;96:S26
13.	King 2019	Interwencja	Interwencję stanowił PONA stosowany w skojarzeniu z BLINA	Blinatumomab administered concurrently with oral tyrosine kinase inhibitor therapy is a well-tolerated consolidation strategy and eradicates measurable residual disease in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia.	King, A. C.; Pappacena, J. J.; Tallman, M. S.; Park, J. H.; Geyer, M. B.	Leuk Res. 2019 Apr;79:27-33.
14.	Liu 2021	Interwencja	Interwencję stanowiły różne rodzaje inhibitorów kinazy tyrozynowej, jednakże nie przedstawiono odrębnych wyników dla populacji leczonej PONA	A new pre-emptive TKIs strategy for preventing relapse based on BCR/ABL monitoring for Ph+ALL undergoing allo-HCT: a prospective clinical cohort study	Liu, H.; Xuan, L.; Lin, R.; Deng, L.; Fan, Z.; Nie, D.; Li, X.; Liang, X.; Xu, D.; Zhang, Y.; Xu, N.; Ye, J.; Jin, H.; Lin, D.; Ma, L.; Sun, J.; Huang, F.; Liu, Q.	Leukemia. 2021;35:2054-2063
15.	Lunghi 2021	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Ponatinib for the treatment of Ph-like acute lymphoblastic leukemia.	Lunghi, M.; Patriarca, A.; Greco, M.; Taherinasab, A.; Della Starza, I.; Cavalli, Marzia; G., Gianluca; F., R.; Chiaretti, S.	Leuk Lymphoma. 2021 Mar;62(3):755-757.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
16.	Mauro 2016	Metodyka	Porównanie pośrednie	Characteristics of ponatinib therapy for philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (ph+ all) patients in real-world clinical practice compared to the pace trial	Mauro M; McGarry LJ; Yang M; Lustgarten S; Huang H	Haematologica. 2016;101:355
17.	Molica 2021	Metodyka	Opis pojedynczego przypadku	Durable Molecular Remission in an Elderly Patient Affected by Relapsed Ph'+ Acute Lymphoblastic Leukemia with T315I and Concomitant p190 and p210 Expression Achieved by Inotuzumab and Ponatinib.	Molica, M.; Mazzone, C.; Cordone, I.; Divona, M.; Niscola, P.; de Fabritiis, P.	Chemotherapy. 2021;66(3):78-81.
18.	Nicolini 2015	Metodyka	Porównanie pośrednie	The impact of ponatinib versus allogeneic stem cell transplant (SCT) on outcomes in patients with chronic myeloid leukemia (CML) or philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ ALL) with the T315I mutation	Nicolini, F.E.; Basak, G.W.; Kim, D.-W.; Olavarria, E.; Pinilla-Ibarz, J.; Apperley, J.F.; Hughes, T.P.; Niederwieser, D.; Mauro, M.J.; Chuah, C.; Hochhaus, A.; Martinelli, G.; DerSarkissian, M.; Kageleiry, A.; Yang, M.; Huang, H.; McGarry, L.J.; Kantarjian, H.M.; Cortes, J.E.	Blood. 2015;126:480
19.	Nicolini 2019	Populacja	Populację stanowiły osoby z przewlekłą białaczką szpikową	Ponatinib long-term follow-up of efficacy and safety in CP-CML patients in real world settings in France: The post-pace study	Nicolini, F.-E.; Rea, D.; Coiteux, V.; Guerci-Bresler, A.; Huguet, F.; Legros, L.; Rousselot, P.; Etienne, G.	HemaSphere. 2019;3:874-875
20.	Niswander 2021	Metodyka	Opis trzech przypadków bez zbiorczej analizy	Therapeutic potential of ruxolitinib and ponatinib in patients with EPOR-rearranged Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia.	Niswander, L. M; Loftus, J. P; Lainey, A.; Caye-Eude, A.; Pondrom, M.; Hottman, D. A; Iacobucci, I.; Mullighan, Ch. G; Jain, N.; Konopleva, M.; Cave, H.; Baruchel, A.; Rohrich, P. S; Tasian, S. K	Haematologica. 2021 Oct 1;106(10):2763-2767.
21.	Sacha 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne	Ponatinib in therapy of chronic myeloid leukemia and Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia	Sacha, T.	Acta Haematologica Polonica. 2016;47:128-138

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Autorzy	Publikacja
22.	Sasaki 2022	Interwencja	Interwencję stanowił PONA stosowany w skojarzeniu z BLINA	PS4-1 Phase II study of ponatinib and blinatumomab in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	Sasaki, K.; Kantarjian, H.; Konopleva, M.; Jain, N.; Xuelin, H.; Ravandi, F.; Wierda, W.; Borthakur, G.; Short, N.; Issa, G.; Alvarado, Y.; Pemmaraju, N.; Garcia-Manero, G.; Thankachan, J.; Garris, R.; Jabbour, E.	Annals of Oncology. 2022;33:S466
23.	Short 2020	Interwencja	Interwencję stanowił PONA stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem i deksametazonem	Interim results of the phase i/ii study of the ponatinib, venetoclax and dexamethasone for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia	Short, N.J.; Konopleva, M.; Jabbour, E.; Kadia, T.M.; Daver, N.; Cook, R.; Jain, N.; Ravandi, F.	Blood. 2020;136:11-12
24.	Short 2021	Interwencja	Interwencję stanowił PONA stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem i deksametazonem	An effective chemotherapy-free regimen of ponatinib plus venetoclax for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.	Short, N. J.; Konopleva, M.; Kadia, T.; Kebriaei, P.; Daver, N.; Huang, X.; Masarova, L.; Cook, R.; Jain, N.; Jabbour, E.; Kantarjian, H.; Ravandi, F.	Am J Hematol. 2021 Jul 1;96(7):E229-E232.
25.	Tavitian 2017	Metodyka	Badanie efektywności rzeczywistej	Ponatinib (PON) in philadelphia chromosome (PH)-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): Preliminary report of the opal observatory.	Tavitian, S.; Raffoux, E.; Thomas, X.; Chevallier, P.; Hunault, M.; Leguay, T.; Bilger, K.; Lepretre, S.; Legros, L.; Cano, I.; Lheritier, V.; Virlojeux, A.; Dombret, H.; Huguet, F.	Haematologica. 2017;102:352-353
26.	Tsushima 2022	Interwencja	Interwencję stanowił PONA stosowany w skojarzeniu ze steroidami	Combination therapy with low doses of ponatinib and steroids in elderly and frail patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.	Tsushima, T.; Sato, N.; Guo, Y.-M.; Uchiyama, S.; Nakamura, H.; Nagata, A.; Song-Gi, Ch.; Yamauchi, N.; Minami, Y.; Yuda, J.	Ann Hematol. 2022 Jul;101(7):1603-1605.
27.	Wang 2021	Interwencja	Interwencję stanowił PONA stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem i deksametazonem	Venetoclax-ponatinib for T315i/compound-mutated pH+ acute lymphoblastic leukemia	Wang, H.; Qian, J.; Yang, C.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Shi, T.; Hu, Y.; Mao, L.; Ye, X.; Liu, F.; Xi, Z.; Shou, L.; Fu, C.; Naranmandura, H.; Jin, J.; Zhu, H.-H.	Blood. 2021;138:3395

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. ZUMA-3

ZUMA-3

Wieloośrodkowe jednoramienne badanie kliniczne fazy I i II, otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BREX u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną B-ALL:

- W ramach badania fazy I oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę BREX stosowanego w 3 wielkościach dawki, tj. $0,5 \times 10^6$, 1×10^6 oraz 2×10^6 limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała, ostatecznie do badania fazy II ustalono dawkę 1×10^6 limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zgodna z charakterystyką produktu leczniczego), brak dostępnej charakterystyki pacjentów otrzymujących docelową wielkość dawki,
- W ramach badania fazy II oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BREX w docelowej dawce,
- W ramach analizy łącznej dla populacji mITT z badania fazy I + II oceniano skuteczność BREX w populacji otrzymującej docelową dawkę.

W ramach badania fazy I przeprowadzono 4 analizy pośrednie (przedstawione dane odnoszą się wyłącznie do populacji otrzymującej dawkę BREX zgodną z charakterystyką produktu leczniczego):

- IA1: mOB: bd (*cut-off*: 12 kwietnia 2018 roku) – brak odrębnych wyników badania dla osób otrzymujących BREX w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego,
- IA2: mOB: bd (*cut-off*: 27 września 2018 roku),
- IA3: mOB: bd (*cut-off*: 1 kwietnia 2019 roku),
- IA4: mOB: 39,9 mies. (*cut-off*: 9 września 2020 roku).

W ramach badania fazy II przeprowadzono 3 analizy pośrednie:

- IA1: mOB: 16,4 mies. dla populacji mITT, bd dla populacji ITT (*cut-off*: 9 września 2020 roku),
- IA2: mOB: 26,8 mies. dla populacji mITT, bd dla populacji ITT (*cut-off*: 23 lipca 2021 roku),
- IA3: mOB: 38,8 mies. dla populacji mITT, bd dla populacji ITT (*cut-off*: 23 lipca 2022 roku).

W ramach analizy łącznej dla populacji mITT z badania fazy I + II przeprowadzono 3 analizy pośrednie (do analiz w ramach badania fazy I włączono wyłącznie populację otrzymującą dawkę BREX zgodną z charakterystyką produktu leczniczego):

- IA1: mOB: bd dla populacji mITT (*cut-off*: 9 września 2020 roku),
- IA2: mOB: 29,7 mies. dla populacji mITT (*cut-off*: 23 lipca 2021 roku),
- IA3: mOB: 41,6 mies. dla populacji mITT (*cut-off*: 23 lipca 2022 roku).

ZUMA-3

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Rozpoznana oporna lub nawrotowa B-ALL zdefiniowana jako choroba pierwotnie oporna na leczenie¹¹, pierwszy nawrót następujący po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy, choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po ≥ 2 liniach terapii, choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po allo-SCT (pod warunkiem, że przeszczepienie miało miejsce ≥ 100 dni przed włączeniem do badania oraz, że pacjent nie przyjmował żadnych leków immunosupresyjnych przez ≤ 4 tygodnie przed włączeniem do badania), w przypadku B-ALL z obecnym chromosomem Ph brak tolerancji terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych albo choroba oporna lub nawrotowa pomimo stosowania dwóch różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych. 3) Stan sprawności według ECOG 0–1. 4) Bezwzględna liczba neutrocytów $\geq 500/\mu\text{l}$, chyba że cytopenia jest spowodowana białaczką i jest potencjalnie odwracalna po leczeniu białaczki. 5) Liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, chyba że cytopenia jest spowodowana białaczką i jest potencjalnie odwracalna po leczeniu białaczki. 6) Bezwzględna liczba limfocytów $\geq 100/\mu\text{l}$. 7) Prawidłowa czynność nerek, wątroby, płuc i serca zdefiniowana jako klirens kreatyniny (wzór Cockcrofta Gaulta) $\geq 60\text{ cm}^3/\text{min}$, aminotransferaza alaninowa/aminotransferaza asparaginianowa $\leq 2,5$ x górna granica normy (GGN), bilirubina całkowita $\leq 1,5\text{ mg/dl}$, z wyjątkiem osób z zespołem Gilberta, frakcja wyrzutowa serca $\geq 50\%$, brak wysięku osierdziowego i brak klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca, wyjściowa saturacja tlenem $>92\%$. 8) Negatywny wynik testu ciężarowego z surowicy lub moczu w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. 9) U osób wcześniej leczonych BLINA obecna ekspresja CD19 w szpiku kostnym lub krwi obwodowej.

Kryteria wykluczenia

1) Rozpoznanie białaczki/chłoniaka Burkitta zgodnie z klasyfikacją WHO lub limfoidalnego przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej. 2) Przebyty nowotwór złośliwy inny niż nieczerniakowy rak skóry lub rak *in situ*, z wyłączeniem przypadków wolnych od choroby od co najmniej 3 lat. 3) Przebyta ciężka reakcja nadwrażliwości na aminoglikozydy lub którykolwiek ze środków stosowanych w badaniu. 4) Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego. 5) Współistniejący zespół genetyczny związany z niewydolnością szpiku kostnego. 6) Przebyty zawał mięśnia sercowego, angioplastyka serca lub stent, niestabilna dławica piersiowa lub inna klinicznie istotna choroba serca w ciągu 12 miesięcy od włączenia do badania. 7) Przebyta objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania. 8) Pierwotny niedobór odporności. 9) Przebyte zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*) albo wirusem zapalenia wątroby (WZW) typu B lub C, przy czym w przypadku zakażenia WZW B lub C dopuszczalne jest włączenie do badania przy braku detekcji miana wirusa. 10) Obecność infekcji grzybiczej, bakteryjnej, wirusowej lub innej, która jest niekontrolowana lub wymaga dożylnego podania środków przeciwdrobnoustrojowych do leczenia. 11) Przebyte leczenie: ratunkowe (w tym chemioterapia, inhibitory kinaz tyrozynowych przy obecnym chromosomie Ph, BLINA) w czasie krótszym niż 1 tydzień lub 5 okresów półtrwania (w zależności co krótsze), inną niż BLINA terapią anti-CD19, terapią anti-CD19 podczas której wystąpiło zdarzenie 4. stopnia CTCAE lub 4. stopnia CRS, alemtuzumabem w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, klofarabiną lub kładrybiną w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, pegaspergazą w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania, infuzją limfocytów dawcy w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania, dowolną terapią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przeciwciałem immunosupresyjnym w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania, inhibitorami punktów kontrolnych w czasie krótszym niż 3 okresy półtrwania, kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania. 12) Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. 13) Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania. 14) Ciąża lub karmienie piersią. 15) Odmowa stosowania antykoncepcji od chwili wyrażenia zgody na udział w badaniu przez okres 6 miesięcy po jego zakończeniu. 16) Niezdolność pacjenta do odbycia wszystkich wizyt i procedur ustanowionych protokołem badania. 17) Choroba autoimmunologiczna wymagająca ogólnoustrojowej immunosupresji w ciągu ostatnich 2 lat.

Faza badania	Faza II	Faza I + II	
Populacja	Pacjenci włączeni do badania (ITT)	Pacjenci, u których zastosowano BREX (mITT)	Pacjenci, u których zastosowano BREX (mITT) ^c
Liczebność populacji	71	55	78
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	44 (19–84) ^a	40 (19–84) ^b	43 (18–84)
Pacjenci w wieku 18–25 lat (%)	bd	22% ^c	19% ^c
Pacjenci w wieku ≥ 26 r.ż. (%)	bd	78% ^c	81% ^c
Pacjenci w wieku 18–39 lat (%)	bd	47% ^c	46% ^c
Pacjenci w wieku 40–59 lat (%)	bd	38% ^c	35% ^c
Pacjenci w wieku ≥ 60 r.ż. (%)	bd	16% ^c	19% ^c
Pacjenci w wieku ≥ 65 r.ż. (%)	15%	15%	bd
Płeć (% kobiet)	42%	40%	46%

¹¹ Tj. brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii (https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/66/NCT02614066/SAP_001.pdf)

ZUMA-3				
Rasa (%)	Biała	72%	67%	bd
	Azjatycka	6%	5%	bd
	Czarna lub afroamerykańska	3%	2%	bd
	Rdzenna ludność Ameryki lub Alaski	1%	2%	bd
	Inne	13%	16%	bd
	Brak danych	6%	7%	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	25%	29%	28%
	1	75%	71%	72%
Obecność chromosomu Ph (%)		27%	27%	22%
Choroba pozaszpikowa (%)		11%	11%	12%
Brak klinicznych objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego oraz brak komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym w momencie ostatniego pomiaru przed podaniem chemioterapii kondycjonującej (%)		97% ^d	100% ^e	100%
Liczba przebytych linii leczenia: mediana (zakres)		2 (1–8) ^f	2 (1–8) ^g	2 (1–8)
Liczba przebytych linii leczenia (%)	1	15% ^h	18% ^h	19%
	2	35% ^h	35% ^h	33%
	3	27% ⁱ	25% ⁱ	24%
	4	16% ⁱ	18% ⁱ	bd
	5	4% ⁱ	2% ⁱ	bd
	6	1% ⁱ	bd	bd
	8	1% ⁱ	2% ⁱ	bd
	≥3	49%	47%	47%
	≥4	bd	bd	23%
Poprzednio stosowane leczenie (%)	BLINA	46%	45%	49%
	INO	23%	22%	22%
	Allo-SCT	39%	42%	37%
	Auto-SCT	4%	4% ^h	bd
	Radioterapia	23% ^h	24% ^h	bd
Choroba oporna lub nawrotowa (%)	Choroba pierwotnie oporna na leczenie	30%	33%	31%
	Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po ≥2 liniach terapii	76%	78%	77%
	Pierwszy nawrót następujący po remisji trwającej ≤12 miesięcy	28%	29%	28%
	Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po allo-SCT	41%	44%	38%

ZUMA-3				
	Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	70% (25–89)	65% (24–87)	62% (5–100)
Nacieczenie szpiku kostnego podczas skringingu (%)^j	≤5% blastów	1%	0%	1%
	>5%–25% blastów	24%	29%	24%
	≥25% blastów	73%	71%	74%
Nacieczenie szpiku kostnego w momencie ostatniego pomiaru przed podaniem chemioterapii kondycjonującej (%)^k	Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	67% (34–90)	60% (17–90)	63% (0–98) ^l
	≤5% blastów	8%	9%	10%
	>5%–25% blastów	14%	18%	18%
	≥25% blastów	76%	73%	72%
	Mediana (rozstęp ćwiartkowy)	63% (27–89)	59% (25–87)	65 (0–98)
	≤5% blastów	7%	9%	9%
Nacieczenie szpiku kostnego podczas wstępnego przygotowania do otrzymania chemioterapii pomostowej (%)^m	>5%–25% blastów	10%	13%	12%
	≥25% blastów	51%	62%	60%
	Brak danych	bd	bd	19%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	1. Leukafereza: Izolacja leukocytów, które po pobraniu przekazywane są do ośrodka wytwarzającego BREX.			
	2. Terapia pomostowa: W celu stabilizacji choroby w czasie oczekiwania na wytworzenie BREX zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego pacjenci mogą zostać poddani terapii pomostowej.			
	3. Profilaktyka zajęcia płynu mózgowo-rdzeniowego: Wszyscy pacjenci zostaną poddani profilaktyce zajęcia płynu mózgowo-rdzeniowego zgodnie z lokalnymi wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego do 7 dni przez datą infuzji BREX.			
	4. Chemioterapia limfodeplecyjna: Przed infuzją BREX pacjentom podana zostanie chemioterapia limfodeplecyjna. Zaleca się infuzję BREX w ciągu 2 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy potwierdzić dostępność BREX. Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to fludarabina (25 mg/m ² podana dożylnie w ciągu 30 minut w 4., 3. i 2. dniu przed infuzją BREX) i cyklofosfamid (900 mg/m ² podany dożylnie w ciągu 60 minut w 2. dniu przed infuzją BREX).			
	5. Premedykacja: Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzję zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem w dawce 650 mg doustnie i difenhydraminą w dawce 12,5 mg doustnie lub dożylnie albo innymi lekami równorzędnymi w czasie około 60 minut przed infuzją BREX. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów.			
	6. Infuzja BREX: Do podania BREX wymagany jest dostęp do żyły centralnej, taki jak port lub cewnik centralny wprowadzony przez obwodowe naczynie żyłne. Hospitalizacja po wlewie była wymagana do 7. dnia.			
Dawkowanie	Pojedynczy dożylny wlew BREX w dawce 1 x 10 ⁸ limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała po zastosowaniu chemioterapii kondycjonującej (fludarabina w dawce 25 mg/m ² podawana dożylnie w ciągu 30 minut raz na dobę w dniach 4., 3. i 2. przed infuzją BREX oraz cyklofosfamid w dawce 900 mg/m ² podawany dożylnie w ciągu 60 minut w 2. dniu przed infuzją BREX). W przypadku pacjentów o wadze ≥100 kg dawka BREX wynosiła 1 x 10 ⁸ limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała.			
Okres interwencji, mediana (rozstęp ćwiartkowy)	Mediana (rozstęp ćwiartkowy) czasu od przeprowadzenia leukaferezy do wytworzenia BREX (faza II ZUMA-3): dla pacjentów z Stanów Zjednoczonych 13 dni (11–14), dla pacjentów z Europy 14,5 dni (13–19).			

ZUMA-3

Okres obserwacji, mediana (zakres)	<p>Faza I: IA1: mOB: bd (<i>cut-off</i>: 12 kwietnia 2018 roku), IA2: mOB: bd (<i>cut-off</i>: 27 września 2018 roku), IA3: mOB: bd (<i>cut-off</i>: 1 kwietnia 2019 roku), IA4: mOB: 39,9 mies. (<i>cut-off</i>: 9 września 2020 roku).</p> <p>Faza II: IA1: mOB: bd dla populacji mITT, bd dla populacji ITT (<i>cut-off</i>: bd), IA2: faktyczna mOB: 12,4 mies., potencjalna mOB: 16,4 mies. dla populacji mITT, bd dla populacji ITT (<i>cut-off</i>: 9 września 2020 roku), IA3: faktyczna mOB: 20,5 mies., potencjalna mOB: 26,8 mies. dla populacji mITT, bd dla populacji ITT (<i>cut-off</i>: 23 lipca 2021 roku), IA4: mOB: 38,8 mies. dla populacji mITT, bd dla populacji ITT <i>cut-off</i>: 23 lipca 2022 roku).</p> <p>Faza I + II: IA1: mOB: bd dla populacji mITT (<i>cut-off</i>: 9 września 2020 roku), IA2: potencjalna mOB: 29,7 mies. dla populacji mITT (<i>cut-off</i>: 23 lipca 2021 roku), IA3: mOB: 41,6 mies. dla populacji mITT (<i>cut-off</i>: 23 lipca 2022 roku).</p>
Kointerwencje	Leczenie zespołu uwalniania cytokin lub zdarzeń neurologicznych w populacji mITT z fazy II ZUMA-3: tocilizumab (80%); sterydy (75%), leki wazopresyjne (40%).
Terapia pomostowa	<p>Dozwolona była terapia pomostowa, którą otrzymało 51/55 (93%) pacjentów z fazy II ZUMA-3. Wśród dozwolonych schematów terapii pomostowej znajdowały się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Winkrystyna (liposomalna lub nieliposomalna) + deksametazon +/- doksorubicyna, • Merkaptopuryna, • Hydroksymocznik, • Deksametazon + winkrystyna + metotreksat + 6-merkaptopuryna, • Fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów +/- idarubicyna, • Cyklofosfamid + deksametazon + winkrystyna, • Metotreksat + cytarabina.
Niepowodzenie wytworzenia BREX	<p>BREX został pomyślnie wytworzony dla 65/71 (92%) pacjentów fazy II ZUMA-3. Przyczyny niepowodzenia wytworzenia BREX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenie niepożądane (1/71 (1%)), • niedostępność produktu (1/71 (1%)), • wycofanie zgody (1/71 (1%)), • niespełnienie kryteriów otrzymania infuzji (1/71 (1%)), • inne (2/71 (3%)).
Ponowne podanie BREX	<p>W indywidualnych przypadkach dopuszczane było drugie podanie BREX temu samemu pacjentowi (łącznie z ponownym przeprowadzeniem leukaferozy) pod warunkiem, że pacjent osiągnął stan remisji (CR, CRh lub CRi) po pierwszym podaniu BREX w czasie ≥ 3 mies., a następnie wystąpiła progresja choroby (zdefiniowana jako obecność $>5\%$ blastów w szpiku kostnym lub progresja choroby pozaszpikowej) z potwierdzoną ekspresją CD19, która w przypadku przeprowadzenia analizy ilościowej została stwierdzona na $\geq 90\%$ blastów.</p> <p>Drugie podanie BREX przeprowadzono u 2/55 (4%)ⁿ pacjentów z fazy II ZUMA-3.</p>
Przebiecie allo-SCT po infuzji BREX	<p>Po infuzji BREX dozwolone było przeprowadzenie allo-SCT zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.</p> <p>Faza II ZUMA-3 IA3: po podaniu BREX 11/55 (20%) pacjentów przeżyło allo-SCT. Mediana (rozstęp ćwiartkowy) czasu do przeprowadzenia allo-SCT wynosiła 101 dni (60–390)ⁿ.</p> <p>Faza I + II ZUMA-3: IA2: po podaniu BREX 15/78 (19%) pacjentów przeżyło allo-SCT. Pacjenci poddani allo-SCT zostali ocenzeni w dniu przeprowadzenia zabiegu.</p>
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
I-rzędowy punkt końcowy	<p>Faza I: częstość występowania zdarzeń niepożądanych określanych jako toksyczność ograniczająca dawkę.</p> <p>Faza II: ocena remisji choroby (ogólna remisja całkowita, remisja całkowita, remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną), zgodnie z decyzją komisji centralnej.</p>
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 71 pacjentów (wszyscy pacjenci włączeni do badania fazy II) – analiza ITT, • 55 pacjentów (pacjenci którzy otrzymali BREX w ramach badania fazy II) – analiza mITT, • 78 pacjentów (pacjenci którzy otrzymali BREX w ramach badania fazy I + II) – analiza mITT. <p>Bezpieczeństwo: 55 pacjentów (pacjenci którzy otrzymali BREX) – analiza mITT</p>

ZUMA-3

<p>Utrata z badania, n/N (%)^h</p>	<p>Utrata z badania – faza II ZUMA-3 IA2 : faktyczna mOB: 12,4 mies., potencjalna mOB: 16,4 mies. dla populacji mITT, bd dla populacji ITT (<i>cut-off</i>: 9 września 2020 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci poddani leukaferizie – 71/71 (100%). • Pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię kondycjonującą – 57/71 (80%). • Przyczyny nieotrzymania BREX przez 16/71 (23%) osób poddanych leukaferizie to: <ul style="list-style-type: none"> ○ niepomyślne wytworzenie produktu (6/71 (8%)), ○ posocznica (1/71(1%)), ○ ALL (1/71 (1%)), ○ grzybicze zapalenie płuc i posocznica (1/71 (1%)), ○ zakrzepica żył głębokich (1/71 (1%)), ○ encefalopatia i zatrzymanie akcji serca (1/71 (1%)), ○ zapalenie mięśni (1/71 (1%)), ○ niedowład połowiczny z powodu zatorowości powietrznej (1/71 (1%)), ○ pogorszenie stanu klinicznego (1/71 (1%)), ○ niestabilność kliniczna (1/71 (1%)), ○ bakteriemia (1/71 (1%)). • Pacjenci, którzy otrzymali BREX – 55/71 (78%). • Zgon ogółem – 20/71 (28%).
<p>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</p>	<p style="text-align: center;">NIE</p> <p>(informacje przedstawione w dokumencie EMA 2022 są niespójne z dokumentem źródłowym Shah 2021a np. dokument EMA 2022 wskazuje, że 4% osób zakończyło udział w badaniu na podstawie decyzji badacza podczas gdy w publikacji Shah 2021a nie ma takich informacji, publikacja Shah 2021a wskazuje również, że ośrodki niejednolicie raportowały niepowodzenie wytworzenia BREX)</p>
<p>Parametry podlegające ocenie w badaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena remisji choroby (ogólna remisja całkowita, remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną), zarówno w chorobie szpikowej jak i pozaszpikowej (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Cheson 2007), zgodnie z decyzją komisji centralnej, • czas trwania remisji (DOR), zdefiniowany jako czas od uzyskania remisji (CR lub CRi) do wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu, • przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od infuzji BREX do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu, • remisja choroby oceniona przez badacza, • przeżycie wolne od nawrotu (RFS) zdefiniowane jako czas od infuzji BREX do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu (po uzyskaniu CR/CRi), • minimalna choroba resztkowa, zgodnie z decyzją komisji centralnej, • odsetek przeprowadzonych allo-SCT, • bezpieczeństwo, • poziomy przeciwciał anty-BREX we krwi, • jakość życia.
<p>Metody oceny stosowane w badaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólny odsetek całkowitej remisji – ocenione zgodnie z decyzją komisji centralnej, • Minimalna choroba resztkowa – ocenione zgodnie z decyzją komisji centralnej, • Bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03, • Jakość życia - kwestionariusz EQ-5D-5L oraz VAS.
<p>Ocena w skali NICE</p>	<p style="text-align: center;">7/8</p>
<p>Lokalizacja badania</p>	<p style="text-align: center;">Badanie wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Niemcy, Francja, Holandia)ⁱ</p>
<p>Sponsor badania</p>	<p style="text-align: center;">Kite, Gilead Company</p>

a) Zgodnie z NICE 2023 zakres wieku pacjentów wynosił 19–84 lat, natomiast zgodnie z publikacją główna Shah 2021a zakres ten wynosił 30–59 lata, przyjęto wartość przedstawioną w dokumencie NICE 2023.

b) Zgodnie z EMA 2022 oraz NICE 2023 zakres wieku pacjentów wynosił 19–84 lat, natomiast zgodnie z publikacją główna Shah 2021a zakres ten wynosił 28–52 lata, przyjęto wartość przedstawioną w dokumencie EMA 2022 i NICE 2023.

c) Dane pochodzą z analizy w podgrupach w ramach publikacji Shah 2022a.

d) Zgodnie z EMA 2022 97% osób wykazywało negatywny wynik zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (CNS-1), a 3% osób wykazywało negatywny wynik zajęcia ośrodkowego układu nerwowego o charakterze niepewnym (CNS-2).

e) W dokumencie źródłowym Shah 2021a wskazano, że wśród pacjentów u których zastosowano BREX 5 osób wykazywało negatywny wynik zajęcia ośrodkowego układu nerwowego o charakterze niepewnym (CNS-2), a dla 3 osób brak było danych o stanie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Zgodnie z protokołem ośrodki badawcze mogły podawać pacjentom chemioterapię dooponową między badaniem skriningowym, a początkiem badania, co mogło spowodować zmianę stanu zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

f) Zgodnie z Shah 2021b zakres liczby przebytych linii leczenia wynosił 2–3, natomiast zgodnie z NICE 2023 zakres ten wynosił 1–8, przyjęto wartość przedstawioną w dokumencie NICE 2023.

g) Zgodnie z Shah 2021a zakres liczby przebytych linii leczenia wynosił 2–3, natomiast zgodnie z EMA 2022 zakres ten wynosił 1–8, przyjęto wartość przedstawioną w dokumencie EMA 2022.

h) Dane pochodzą z raportu NICE 2023.

i) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

j) Ocenie nacieczenia szpiku kostnego podczas skriningu poddano 70 osób w grupie ITT oraz 55 osób w grupie mITT. Podane dane odnoszą się do całej populacji w danej grupie, tj. w grupie ITT do 71 osób, a w grupie mITT do 55 osób.

k) Ocenie nacieczenia szpiku kostnego w momencie ostatniego pomiaru przed podaniem chemioterapii kondycjonującej poddano 70 osób w grupie ITT oraz 55 osób w grupie mITT. Podane dane odnoszą się do całej populacji w danej grupie, tj. w grupie ITT do 71 osób, a w grupie mITT do 55 osób.

l) Zgodnie z EMA 2022 wynik podano jako mediana (zakres).

m) Ocenie nacieczenia szpiku kostnego podczas wstępnego przygotowania do otrzymania chemioterapii pomostowej poddano 48 osób w grupie ITT oraz 46 osób w grupie mITT. Podane dane odnoszą się do całej populacji w danej grupie, tj. w grupie ITT do 71 osób, a w grupie mITT do 55 osób.

n) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

Ocena wiarygodności badania ZUMA-3 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

Tabela 117.

Terapie przeciwnowotworowe otrzymane przez pacjentów z B-ALL w trakcie trwania remisji po leczeniu BREX^a

Terapia	Faza II	Faza I + II
	Pacjenci, u których zastosowano BREX (mITT N = 55)	Pacjenci, u których zastosowano BREX (mITT, N = 78)
Liczba osób, które przebyły allo-SCT w trakcie trwania remisji po leczeniu BREX ^b	11/55 (20%)	15/78 (19%)
Liczba osób, które otrzymały nową terapię przeciwnowotworową w trakcie trwania remisji po leczeniu BREX	6/55 (11%)	8/78 (10%)
Deksametazon	3/55 (5%)	4/78 (5%)
Inotuzumab	3/55 (5%)	3/78 (4%)
Inotuzumab ozogamycyny ^c	3/55 (5%)	3/78 (4%)
Cyklofosfamid	2/55 (4%)	4/78 (5%)
Winkrystyna	2/55 (4%)	3/78 (4%)
Immunoglobulina antytymocytowa królicza	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Blinatumomab ^d	1/55 (2%)	2/78 (3%)
Cytarabina	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Fosforan fludarabiny	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Hydrokortyzon	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Eksperymentalny lek przeciwnowotworowy	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Melfalan	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Metotreksat	1/55 (2%)	1/78 (1%)

Terapia	Faza II	Faza I + II
	Pacjenci, u których zastosowano BREX (mITT N = 55)	Pacjenci, u których zastosowano BREX (mITT, N = 78)
Ponatinib	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Chlorowodorek ponatinibu	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Rytuksymab	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Tiotepa	1/55 (2%)	1/78 (1%)
Etopozyd	bd	1/78 (1%)
Fludarabina	bd	1/78 (1%)
Tisagenlecleucel	bd	1/78 (1%)

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

b) W dokumencie źródłowym w opisie przebytych terapii przez pacjentów po infuzji BREX wskazano, że w populacji mITT fazy II badania ZUMA-3 10 pacjentów przeżyło allo-SCT, a w populacji mITT z populacji łącznej fazy I i II allo-SCT przeżyło 14 pacjentów, a informacja o pozostałych terapiach została zawarta w suplemencie do publikacji gdzie w pozycji „haploidentyczny allo-SCT” odnotowano po 1 pacjencie w każdej z ww. populacji, co łącznie wynosi 11 pacjentów w populacji mITT fazy II badania ZUMA-3 i 15 pacjentów w analizie łącznej dla fazy I i II. Tak zsumowane liczebności osób po przebyciu allo-SCT po infuzji BREX również prezentowane są w dokumencie źródłowym jak i innych zidentyfikowanych publikacjach wobec czego na potrzeby niniejszej analizy dane te przedstawiane są jako suma pacjentów które po infuzji BREX przeżyły allo-SCT oraz „haploidentyczny allo-SCT”.

c) W dokumencie źródłowym dwukrotnie podano liczbę pacjentów otrzymujących INO po infuzji BREX – dla fazy II podano wartości 2/55 (4%) oraz 1/55 (2%), a dla fazy I + II podano wartości 2/78 (3%) oraz 1/78 (1%), bez wyjaśnienia przyczyny. W ramach niniejszego zestawienia zsumowano te wartości w ramach jednej pozycji odpowiednio dla fazy II i I + II.

d) W dokumencie źródłowym dwukrotnie podano liczbę pacjentów otrzymujących BLINA po infuzji BREX w ramach fazy I + II – 1/78 (1%) oraz 1/78 (1%), bez wyjaśnienia przyczyny. W ramach niniejszego zestawienia zsumowano te wartości w ramach jednej pozycji dla fazy I + II.

B.2. INO-VATE

INO-VATE

Wieloośrodkowe prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą.

Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania INO w porównaniu do ST u pacjentów z B-ALL.

Badanie zostało zakończone 4 stycznia 2017 roku.

W ramach badania dostępne są 3 analizy pośrednie:

- IA1: mOB:bd (*cut-off*: 2 października 2014 roku),
- IA2: mOB dla INO: 7,5 mies., mOB dla ST: 5,4 mies. (*cut-off*: 8 marca 2016 roku),
- IA3: mOB: 29,6 mies. (*cut-off*: 4 stycznia 2017 roku) – ostateczne zamknięcie zbierania danych z badania.

Kryteria włączenia

1) B-ALL (nawrót lub rzut). 2) Obecność $\geq 5\%$ komórek blastycznych szpiku w analizie morfologii. 3) Obecność ekspresji antygenu CD22 ($\geq 20\%$ komórek wykazujących ekspresję CD22 wśród limfoblastów). 4) Obecność lub brak chromosomu Ph. 5) Dopuszczono chorych z chłoniakiem limfoblastycznym jeśli spełniali kryteria włączenia. 6) Dotychczasowe leczenie: terapia ratunkowa (po wczesnym rzucie lub późna, opisywana jako pierwsza lub druga terapia ratunkowa). 7) Pacjenci z obecnym chromosomem Ph musieli mieć niepowodzenie leczenia ≥ 1 inhibitorem kinazy tyrozynowej 2. lub 3. generacji, lub standardowej chemioterapii. 8) Odpowiednia czynność wątroby: całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN (zespół Gilberta $\leq 2 \times$ GGN), ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN. 9) Kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN lub jakiegokolwiek stężenie kreatyniny przy klirensie ≥ 40 ml/min. 1) 18 lat lub więcej. 11) Stan sprawności według ECOG 0–2.

Kryteria wykluczenia

INO-VATE

1) Chłoniak Burkitta. 2) Liczba limfoblastów ≥ 100 00/ μ l (dopuszczano stosowanie hydroksymocznika lub steroidów/winkrystyny w ciągu 2 tyg. przed randomizacją w celu zmniejszenia liczby komórek blastycznych). 3) Chemioterapia < 2 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem terapii mającej na celu zmniejszenie liczby limfoblastów (steroidy, hydroksykarbamid, winkrystyna), terapii podtrzymującej (merkaptopuryna, metotreksat, winkrystyna, tioguanina, lub inhibitorów kinazy tyrozynowej). 4) Terapia przeciwciałami monoklonalnymi < 6 tygodni przed randomizacją (≥ 2 tygodni przed randomizacją w przypadku rytuksymabu). 5) ALL w obrębie centralnego układu nerwowego, lub ALL o mieszanym fenotypie. 6) Pozaszpikowe zmiany w centralnym układzie nerwowym lub w jądrach. 7) Aktywna ALL w obrębie centralnego układu nerwowego, lub ALL o mieszanym fenotypie. 8) Pierwotne lub wtórne niedobory odporności (zakażenie HIV, ciężka choroba zapalna). 9) Poważny zabieg chirurgiczny ≤ 4 tygodni przed randomizacją. 10) Choroby zapalne naczyń (ziarniakowatość Wegenera, guzkowe zapalenie tętnic, toczeń rumieniowaty układowy). 11) Obecne (lub przewlekłe obecne) zakażenia wirusami HBV oraz HCV. 12) Niekontrolowane lub ciężkie schorzenia. 13) Inna aktywna choroba nowotworowa, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, miejscowego raka szyjki macicy oraz miejscowego raka prostaty całkowicie wyleczonych przy pomocy radioterapii lub zabiegu chirurgicznego (pacjenci po wcześniejsze chorobie nowotworowej musieli być wolni od choroby przez okres ≥ 2 lat). 14) Frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 45\%$ lub choroba zastoinowa serca w stopniu III lub IV według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA). 15) Aktywna choroba serca (NYHA klasy ≥ 3 w wywiadzie i w badaniu lekarza). 16) Skorygowany odstęp QT (wzór Fridericia) > 470 ms (na podstawie średniej 3 kolejnych wyników EKG). 17) Zawał serca ≤ 6 miesięcy przed randomizacją. 18) Arytmia komorowa w wywiadzie, lub niewyjaśnione omdlenia mogące wynikać z innych przyczyn niż naczyniowe. 19) Przewlekłe choroby wątroby (np. marskość), lub podejrzenie choroby alkoholowej. 20) Choroba zarostowa żył wątrobowych w wywiadzie. 21) Podanie żywej szczepionki ≤ 6 tygodni przed randomizacją. 22) Obecne aktywne zakażenia (w tym sepsa, bakteriemia, fungemia) lub pacjenci z zakażeniami tkankowymi takimi jak zapalenie powięzi czy kości i szpiku. 23) Ciężka alergia lub reakcja anafilaktyczna na produkty zawierające humanizowane przeciwciała monoklonalne. 24) Jakikolwiek ciężkie lub przewlekłe schorzenia lub nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych mogące zwiększać ryzyko dla pacjenta uczestniczącego w badaniu lub zaburzać jego wyniki (w opinii lekarzy prowadzących badanie). 25) Ciąża, karmienie piersią, brak odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku pacjentów w wieku rozrodczym oraz zgody na jej stosowanie przez ≥ 6 tygodni po ostatniej dawce leku. 26) Pacjenci spośród osób odpowiedzialnych za prowadzenie badania lub ich krewni.

POPULACJA

Cecha populacji	INO	ST	
Liczebność populacji	164	162	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	47 (18–78)	48 (18–79)	
Pacjenci w wieku ≥ 55 r.ż. (%)	63%	64%	
Płeć (% kobiet)	44%	37%	
Rasa (%)	Biała	74%	
	Azjatycka	15%	
	Czarna	2%	
	Brak danych	9%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	38%	
	1	49%	
	2	12%	
	Brak danych	1%	
Obecność chromosomu Ph (%)	1	63%	
	2	36%	
	Brak danych	1%	
Przebyte leczenie w populacji pacjentów z ALL Ph ⁺ ^a	Przebyte leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej	Nie	4/49 (8%)
		1 inhibitorem	28/49 (57%)
		2 inhibitorami	17/49 (35%)
	Najczęściej stosowane inhibitory kinazy tyrozynowej	Dasatynib	42/49 (86%)
		Imatynib	24/49 (49%)

INO-VATE			
Przebyte SCT (%)	18%	20%	
Nacieczenie szpiku kostnego (%)	<50%	32%	30%
	≥50%	67%	70%
Ekspresja CD22 na blastach ALL (%)	≥90%	65%	57%
	Od ≥70 do <90%	18%	11%
	<70%	3%	11%
	Brak danych	13%	20%
INTERWENCJA			
Interwencja	INO	ST	
Schemat leczenia i dawkowanie	<p>Dożylny wlew w dawce początkowej 1,8 mg/m² powierzchni ciała na cykl, w następującym schemacie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,8 mg/m² w 1. dniu cyklu, • 0,5 mg/m² w 8. i 15. dniu cyklu. <p>Pierwszy cykl leczenia trwał 21 dni, a kolejne 28 dni. W przypadku uzyskania przez pacjenta całkowitej remisji choroby, lub całkowitej odpowiedzi z niepełnym przywróceniem czynności układu krwiotwórczego, dawkę podawaną w pierwszym dniu cyklu zmniejszano z 0,8 do 0,5 mg/m². Pacjenci otrzymywali do 6 cykli leczenia</p>	<p>Leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG do 4 cykli trwających 28 dni: <ul style="list-style-type: none"> ○ fludarabina – 30 mg/m² w dniach 2–6 cyklu, ○ cytarabina – 2 g/m² w dniach 1–6 cyklu, ○ czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów – 5 µg/kg w każdym dniu cyklu (lub w dawce stosowanej standardowo w danym ośrodku). • Cytarabina + metotreksat do 4 cykli trwających 15–20 dni: <ul style="list-style-type: none"> ○ cytarabina – 200 mg/m² w dniach 1–7 cyklu, ○ mitoksantron – 12 mg/m² w dniach 1–3 cyklu (dozwolono zmniejszenie dawki do 8 mg/m² ze względu na wiek, współistniejące schorzenia oraz wcześniejsze stosowanie antracyklin). • Cytarabina w wysokiej dawce, 1 cykl składający się z 12 dawek: <ul style="list-style-type: none"> ○ 3 g/m² co 12 godzin, lub ○ 1,5 g/m² u pacjentów ≥55 r.ż. 	
Okres interwencji, mediana (zakres)	8,9 tyg. (0,1–26,4 tyg.) Mediana rozpoczętych cykli leczenia: 3	0,9 tyg. (0,1–15,6 tyg.) Mediana rozpoczętych cykli leczenia: 1	
Okres obserwacji, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> • Oceniano różny okres obserwacji w zależności od punktu końcowego; • Ogółem założono analizę przeżycia po uzyskaniu 248 zdarzeń; • Badanie rozpoczęto 27 sierpnia 2012 roku, a zakończono 4 stycznia 2017 roku – mOB: 29,6 mies. (1,7–49,7 mies.) 		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		

INO-VATE		
I-rzędowy punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (CR i CRi), • przeżycie całkowite. 	
Metoda analizy wyników	<p>Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii INO nad ST w leczeniu chorych na nawrotową/oporną na leczenie B-ALL.</p> <p>Pacjentów oceniano w trzech różnych populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT (164 INO vs 162 ST) w której oceniano przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby, • ITT218 (109 INO vs 109 ST), tj. pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji, populacja w której oceniano remisję choroby, • populacja bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (139 INO vs 120 ST). 	
Utrata z badania, n/N (%)	<p>INO – 134/164 (82%) osób zakończyło udział w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmierć (131/164 (80%)), • odmowa dalszej obserwacji (1/164 (1%)), • pacjenci utraceni z obserwacji (1/164 (1%)), • inne (1/164 (1%)). <p>ST – 151/162 (93%) osób zakończyło udział w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmierć (136/162 (84%)), • odmowa dalszej obserwacji (13/162 (8%)), • pacjenci utraceni z obserwacji (1/162 (1%)), • inne (1/162 (1%)). 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
	Ogólne ryzyko błędu	niskie
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie – ocena zgodnie z kryteriami Cheson 2003, • przeżycie całkowite – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • bezpieczeństwo, • czas trwania remisji – czas od stwierdzenia remisji (CR lub CRi) do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nawrotu, przerwania leczenia z powodu pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu, • przeżycie wolne od progresji choroby – czas od randomizacji do pojawienia się pierwszych dowodów progresji choroby (obiektywnej progresji, nawrotu choroby po uzyskaniu CR/CRi, przerwania leczenia z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia), rozpoczęcia nowego leczenia lub SCT bez uzyskania CR/CRi, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • odsetek pacjentów poddanych SCT, • odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą bez MRD. 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie – ocena badacza oraz zgodnie z decyzją niezależnej komisji, • minimalna choroba resztkowa – ocenione zgodnie z decyzją centralnego laboratorium (Genoptix, Carlsbad, Kalifornia, Stany Zjednoczone), • bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 3.0, • jakość życia - kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L (Index oraz VAS). 	

INO-VATE	
Lokalizacja badania ^b	Badanie wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Niemcy, Francja, Holandia, Argentyna, Australia, Kanada, Chiny, Czechy, Finlandia, Węgry, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Polska, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Pfizer

a) Dane pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Besponsa 2022. Łącznie w całym badaniu 49/326 (15%) pacjentów wykazywało obecność chromosomu Ph, natomiast 4/49 (8%) spośród nich nie przeżyło terapii żadnym inhibitorem kinazy tyrozynowej, co oznacza, że 45/326 (14%) osób otrzymało leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej.

b) Dane pochodzą z rejestru clinical trials dla badania INO-VATE.

Tabela 118.

Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST badania INO-VATE^a

Schemat chemioterapii	n/N (%)
FLAG	102/162 (63%)
Cytarabina + metotreksat	38/162 (24%)
HIDAC	22/162 (14%)

FLAG – fludarabina, cytarabina i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, HIDAC – chemioterapia z wysokimi dawkami cytarabiny (ang. *high dose cytosine arabinoside*).

ITT – populacja chorych poddanych randomizacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

Tabela 119.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania INO-VATE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	INO-VATE
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	INO Komparator: ST
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (CR i CRi), przeżycie całkowite
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Przeżycie całkowite: HR [95% CI] = 0,75 [0,57; 0,99] Odpowiedź na leczenie (CR i CRi): Różnica [97,5% CI] = 42,9% [31,7; 54,1]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją na wiek (<55 lat vs ≥55 lat), fazę terapii ratunkowej (pierwsza vs druga) oraz czas trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy vs ≥12 miesięcy).	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja do grup za pomocą systemu centralnego. Badanie bez zaślepienia pacjentów oraz personelu medycznego, ale zaślepienie zastosowano dla wszystkich pracowników firmy Pfizer bezpośrednio związanych z prowadzeniem badania.	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite stanowi obiektywną ocenę ryzyka zgonu. Odpowiedź na leczenie oceniona przez badacza oraz zgodnie z decyzją niezależnej komisji.	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana przez badaczy oraz niezależną komisję. Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wynik.	PT
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie całkowite stanowi obiektywną ocenę ryzyka zgonu, dla którego brak zaślepienia nie wywiera istotnego wpływu na ostateczną ocenę tego punktu końcowego. Ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana przez badaczy oraz niezależną komisję (zaślepioną względem stosowanych interwencji jak i ocen badaczy).	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena I-rzędowych punktów końcowych była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawia definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

B.3. TOWER

TOWER
<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BLINA w porównaniu do ST u pacjentów z B-ALL. Badanie zostało zakończone 4 stycznia 2016 roku. W ramach badania dostępna jest 1 analiza pośrednia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: mOB dla BLINA: 11,7 mies. mOB dla ST: 11,8 mies. (<i>cut-off</i>: 4 stycznia 2016 roku) – ostateczne zamknięcie zbierania danych z badania.
Kryteria włączenia
<p>1) B-ALL. 2) Obecność >5% komórek blastycznych w szpiku kostnym. 3) Brak obecności chromosomu Ph. 4) Oporność na pierwotną terapię indukcyjną lub terapię ratunkową z użyciem skojarzonej zintensyfikowanej chemioterapii lub pierwszy nawrót po pierwszej remisji trwającej <12 mies. lub drugi lub kolejny nawrót lub jakkolwiek nawrót po allo-SCT. 5) Wiek ≥18 lat. 6) Stan sprawności według ECOG 0–2.</p>
Kryteria wykluczenia

TOWER

1) Aktywna ALL w ośrodkowym układzie nerwowym (potwierdzona analizą płynu mózgowo-rdzeniowego) lub jądrach (brak oznak klinicznych) 2) Diagnoza chłoniaka Burkitta. 3) Chemioterapia <2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia określonego w protokole badania, z wyjątkiem chemioterapii dooponowej i leczenia deksametazonem. 4) Terapia anti-CD19. 5) Dowolna terapia systemowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem zdefiniowanego w protokole leczenia. 6) Allo-SCT wykonane w ciągu 12 tyg. przed randomizacją. 7) Auto-SCT wykonane w ciągu 6 tyg. przed randomizacją. 8) Radioterapia w ciągu 2 tyg. przed randomizacją. 9) Immunoterapia stosowana w ciągu 4 tyg. przed randomizacją. 10) Obecne stosowanie leku przewidzianego w protokole badania. 11) Aktywna postać innego niż ALL nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem ocenianej terapii z wyjątkiem: nowotworów złośliwych poddanych terapii z intencją wyleczenia, nieaktywnych w ciągu 5 lat przed włączeniem oraz z niskim ryzykiem wznowy w ocenie badacza. 12) Właściwie leczony nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry lub złośliwa plama soczewicowata bez objawów, właściwie leczona przewodowy rak piersi lub szyjki macicy w postaci nieinwazyjnej (*in situ*) bez objawów, właściwie leczona śródniablonkowa neoplazja prostaty bez dowodów raka prostaty. 13) Istotne klinicznie zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (np. padaczka, choroba Parkinsona, udar, ciężkie uszkodzenia mózgu, demencja), z wyjątkiem białaczki z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego kontrolowanej terapią dooponową. 14) Choroba autoimmunologiczna (w przeszłości lub obecnie) z możliwym objęciem ośrodkowego układu nerwowego. 15) Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi stopnia ≥ 2 wg kryteriów Glucksberga lub aktywna, przewlekła postać tej choroby wymagająca leczenia ogólnoustrojowego. 16) Objawy uszkodzenia narządów (z wyjątkiem hematologicznych) wynikające z uprzedniej terapii ALL, które utrzymywały się w stopniu nasilenia >1 . 17) Rozpoznany HIV lub przewlekłe zakażenie HBV i HCV. 18) Wzrost aktywności AST, ALT i ALP $\geq 5 \times$ GGN. 19) Wzrost stężenia bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy zespołu Gilberta lub Meulengrachta). 20) Wzrost stężenia kreatyniny $\geq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny <60 ml/min. 21) Nadwrażliwość na immunoglobulinę lub inny produkt lub składnik podawany w czasie badania. 22) Jakikolwiek istotny klinicznie stan, choroba lub zaburzenie, które mogłyby zaburzyć udział chorego w próbie (w ocenie badacza). 23) Ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie wysoce efektywnych metod antykoncepcji uniemożliwiających zajście w ciążę podczas otrzymywania leczenia oraz 24 godz. po jego ostatniej dawce. 24) Aktualny udział w innym badaniu oceniającym nowy lek lub urządzenie medyczne lub taki udział w ciągu <30 dni przed włączeniem do niniejszego badania.

POPULACJA

Cecha populacji	BLINA	ST	
Liczebność populacji	271	134	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres) ^a	37 (18–80)	37 (18–78)	
Pacjenci w wieku ≥ 65 r.ż. (%) ^a	12%	11%	
Płeć (% kobiet)	40%	43%	
Rasa (%)	Biała	84%	
	Azjatycka	7%	
	Czarna lub afroamerykańska	2%	
	Inne	7%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	
	1	49%	
	2	15%	
	Brak danych	0%	
Linia leczenia ratunkowego (%)	1	42%	
	2	34%	
	3	17%	
	4	5%	
	≥ 5	3%	
Przebyte allo-SCT (%)	35%	34%	
Choroba oporna lub nawrotowa (%)	Choroba oporna na 1. linię leczenia lub terapię ratunkową	42%	40%

TOWER		
Po ≥ 2 . nawrocie bez terapii	12%	12%
Pierwszy nawrót następujący po remisji trwającej ≤ 12 miesięcy	28%	28%
Choroba nawrotowa po allo-SCT	17%	20%
Niesprecyzowane	1%	0%
$\leq 5\%$	0%	0%
Od $>5\%$ do $<10\%$	3%	5%
Od 10% do $<50\%$	22%	17%
$\geq 50\%$	74%	78%
Brak danych	$<1\%$	0%
INTERWENCJA		

Nacieczenie szpiku kostnego (%)

Schemat leczenia i dawkowanie

Terapia indukcyjna obejmowała 2 cykle; terapia konsolidująca obejmowała do 3 cykli, natomiast leczenie podtrzymujące trwało do 12 mies.

Leczenie indukcyjne i konsolidujące było podawane w 6-tygodniowych cyklach. W każdym cyklu podawano BLINA w dożylnym wlewie w dawce 9 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ podczas 1. tyg. jednego cyklu, a następnie w dawce 28 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ przez kolejne 3 tyg. (łącznie 4 tyg.), po czym następował 2-tyg. okres bez leczenia w ramach terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, albo 8-tyg. okres bez leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

Aby uniknąć zespołu uwalniania cytokin u pacjentów z dużą liczbą komórek nowotworowych (*high tumor load*) stosowano premedykację deksametazonem

Leczenie według decyzji lekarza prowadzącego jednym z następujących schematów (nie mógł być zmieniony w trakcie badania):

- FLAG \pm antracykliny (np. idarubicyna 10 mg/m^2 w dniach 1. i 3.; fludarabina 30 mg/m^2 w dniach 1.–5.; cytarabina 2 g/m^2 w dniach 1.–5.). W przypadku chorych w wieku >60 lat: idarubicyna 5 mg/m^2 w dniach 1. i 3., fludarabina 20 mg/m^2 w dniach 1.–5., cytarabina 1 g/m^2 w dniach 1.–5,
- chemioterapia oparta o HiDAC (wysoka dawka cytarabiny, ≥ 1 g/m^2 dziennie \pm antracykliny i/lub w skojarzeniu z asparaginazą wyizolowaną z *E. coli*, PEG-asparaginazą, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami alkilującymi),
- chemioterapia oparta o metotreksat (np. 500 mg/m^2 do 3 g/m^2 przy czasie wlewu do 24 godz. w skojarzeniu np. z asparaginazą wyizolowaną z *E. coli*, PEG-asparaginazą, alkaloidami vinca, sterydami, etopozydem lub środkami alkilującymi),
- chemioterapia oparta o kłofarabinę (w przypadku zastosowania wyłącznie kłofarabiny, dawkowanie powinno być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego, natomiast w przypadku zastosowania skojarzonej chemioterapii opartej na kłofarabinie, należy ją stosować w dawce ≥ 20 mg/m^2 dziennie przez maksymalnie 5 dni).

ST stosowana najpierw jako terapia indukcyjna, później konsolidacyjna, a następnie podtrzymująca (stosowana do momentu przeprowadzenia allo-SCT, wystąpienia toksyczności, nawrotu, zastosowania innej terapii przeciwnowotworowej lub decyzji badacza).

TOWER		
Okres interwencji, mediana (zakres) ^a	54,1 dni (0–258 dni) Mediana rozpoczętych cykli leczenia: 2	bd Mediana rozpoczętych cykli leczenia: 1
Okres obserwacji, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie rozpoczęło 3 stycznia 2014 roku, a zakończono 4 lutego 2016 roku – moB dla BLINA: 11,7 mies., moB dla ST: 11,8 mies. 	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
I-rzędowy punkt końcowy	Przeżycie całkowite	
Metoda analizy wyników	<p>Hipoteza wyższej (<i>superiority</i>) skuteczności terapii BLINA nad ST w leczeniu chorych na nawrotową/oporną na leczenie B-ALL. Pacjentów oceniano w dwóch różnych populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT (271 BLINA vs 134 ST) w której oceniano skuteczność terapii, • mITT (267 BLINA vs 109 ST) w której oceniano bezpieczeństwo terapii. 	
Utrata z badania, n/N (%)	<p>BLINA – 178/271 (66%) osób zakończyło udział w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmierć (160/271 (59%)), • odmowa dalszego udziału w badaniu (14/271 (5%)), • pacjenci utraceni z obserwacji (1/271 (<1%)), • decyzja sponsora badania (3/271 (1%)). <p>ST – 101/134 (75%) osób zakończyło udział w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • śmierć (85/134 (63%)), • odmowa dalszego udziału w badaniu (15/134 (11%)), • pacjenci utraceni z obserwacji (0/134 (0%)), • decyzja sponsora badania (1/134 (<1%)). 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, • odpowiedź na leczenie – ocena zarówno w chorobie szpikowej jak i pozaszpikowej (na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Cheson 2007), • przeżycie wolne od zdarzeń – czas od randomizacji do pojawienia się nawrotu lub zgonu (po uzyskaniu CR/CRh/CRi), • czas trwania remisji całkowitej – czas do nawrotu lub zgonu po uzyskanej remisji choroby (CR, CRh lub CRi), • remisja całkowita bez MRD, • bezpieczeństwo. 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie – oceniona przez badacza, • minimalna choroba resztkowa – ocenione zgodnie z decyzją centralnego laboratorium, • bezpieczeństwo – kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03, • jakość życia - kwestionariusz EORTC QLQ-C30. 	
Lokalizacja badania ^b	Badanie wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Niemcy, Australia, Kanada, Czechy, Włochy, Korea Południowa, Polska, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania, Bułgaria, Grecja, Irlandia, Izrael, Meksyk, Rosja, Turcja)	
Sponsor badania	Amgen	

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

b) Dane pochodzą z rejestru clinical trials dla badania TOWER.

Tabela 120.
Schematy chemioterapii stosowane w ramach populacji ITT w ramieniu ST w badaniu TOWER^a

Schemat chemioterapii	n/N (%)
FLAG ± antracykliny	56/134 (42%)
Schematy oparte o metotreksat	30/134 (22%)
Schematy oparte o klofarabinę	26/134 (19%)
HIDAC	22/134 (16%)

FLAG – fludarabina, cytarabina i czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, HIDAC – chemioterapia z wysokimi dawkami cytarabiny (ang. *high dose cytosine arabinoside*).

ITT – populacja chorych poddanych randomizacji.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Tabela 121.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TOWER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	TOWER
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BLINA
Komparator:	ST
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1° punkt końcowy: przeżycie całkowite
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95% CI] = 0,71 [0,55; 0,93]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 2:1 ze stratyfikacją na wiek (<35 lat vs ≥35 lat), wcześniejsze przebycie terapii ratunkowej (tak vs nie) oraz wcześniejsze przebycie alloSCT (tak vs nie). Alokacja do grup za pomocą interaktywnego systemu głosowego	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie całkowite stanowi obiektywną ocenę ryzyka zgonu.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia	PT
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie całkowite stanowi obiektywną ocenę ryzyka zgonu, dla którego brak zaślepienia nie wywiera istotnego wpływu na ostateczną ocenę tego punktu końcowego (dodatkowo wyniki były monitorowane przez niezależną komisję, która mogła zdecydować o zakończeniu badania)	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawia definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

B.4. PACE

PACE
<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne otwarte II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PONA w dawce 45 mg u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (N=417) oraz ALL z obecnym chromosomem Ph (N=32). Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiona zostanie wyłącznie charakterystyka pacjentów z ALL z obecnym chromosomem Ph. Badanie zostało zakończone 6 lutego 2017 roku.</p> <p>W ramach badania dla populacji ALL z obecnym chromosomem Ph dostępne są 4 analizy pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: mOB: 6 mies. (<i>cut-off</i>: 9 listopada 2012 roku), • IA2: mOB: bd (<i>cut-off</i>: 6 stycznia 2014 roku), • IA3: mOB: bd (<i>cut-off</i>: 6 października 2014 roku), • IA4: mOB: 5,4 mies. (<i>cut-off</i>: 6 listopada 2017 roku) – ostateczne zamknięcie zbierania danych z badania.
Kryteria włączenia

PACE

- 1) Wiek ≥ 18 lat. 2) ALL z obecnym chromosomem Ph. 3) Oporność lub brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib lub pojawienie się mutacji T315I w trakcie terapii jakimkolwiek inhibitorem kinazy tyrozynowej. 4) Stan sprawności według ECOG 0–2. 5) Możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. 6) Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies. 7) Wystarczająco poprawne funkcjonowanie nerek (kreatynina w surowicy $< 1,5 \times$ GGN). 8) Wystarczająco poprawne funkcjonowanie wątroby (całkowita bilirubina $1,5 \times$ GGN, ALT i AST $2,5 \times$ GGN lub $5 \times$ GGN przy zajęciu wątroby, czas protrombinowy $1,5 \times$ GGN). 9) Prawidłowa funkcja trzustki (lipaza $\leq 1,5 \times$ GGN oraz amylaza $\leq 1,5 \times$ GGN). 10) Skorygowany odstęp QT (wzór Fridericia) ≤ 450 ms (mężczyźni) i ≤ 470 ms (kobiety). 11) Kobiety w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciąży oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Kryteria wyłączenia

- 1) Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej ≥ 7 dni przed rozpoczęciem przyjmowania PONA lub pacjenci, którzy nie wyzdrowieli po doświadczeniu AE (> 1 stopnia, z wyjątkiem łysienia) spowodowanym wcześniej przyjmowanymi preparatami. 2) Przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką PONA, winkrystyny w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką PONA lub innego typu chemioterapii w ciągu 14 dni od pierwszej dawki PONA. 3) Niewyleczenie działań niepożądanych (z wyjątkiem łysienia) spowodowanych stosowaniem wcześniejszych leków. 4) Auto-SCT lub allo-SCT w przebiegu < 60 dni przed przystąpieniem do badania; oznaki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, w tym wymagającej terapii immunosupresyjnej. 5) Przyjmowanie preparatów, o których wiadomo, że powodują *Torsades de Pointes*. 6) Konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej (z wyjątkiem krótkich serii kortykosteroidów). 7) Wcześniejsze stosowanie PONA. 8) MaHR. 9) Aktywna choroba ośrodkowego układu nerwowego. 10) Istotne lub aktywne schorzenia kardiowaskularne, w tym arytmia komorowa lub istotna klinicznie arytmia przedsionkowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca w przebiegu 3 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania PONA. 11) Istotne zaburzenia krzepnięcia niezwiązane z ALL. 12) Zapalenie trzustki lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie. 13) Niekontrolowana hipertrójglicydemia (trójglicerydy > 450 mg/dL). 14) Zespół złego wchłaniania lub inne zaburzenia mogące wpływać na wchłanianie leku. 15) Inne pierwotne nowotwory w przebiegu 3 lat przed badaniem (z wyłączeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy in situ lub kontrolowanego raka gruczołu krokowego). 16) Ciąża lub karmienie piersią. 17) Duży zabieg chirurgiczny w przebiegu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania PONA. 18) Aktywna infekcja (w tym zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV). 19) Jakiegokolwiek inne schorzenie lub choroba, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub wpływały na ocenę bezpieczeństwa ocenianego preparatu.

POPULACJA (B-ALL)

Liczebność		32
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		62 (20–80)
Pacjenci w wieku ≥ 65 r.ż. (%) ^a		41%
Płeć (% kobiet)		38%
Stan sprawności wg ECOG (%) ^a	0	34%
	1	53%
	2	13%
Liczba wcześniej stosowanych zarejestrowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej ^a	1	19%
	2	44%
	3	38%
	4	0%
Rodzaj wcześniej stosowanego inhibitora kinazy tyrozynowej ^a	Imatynib	84%
	Dazatynib	94%
	Nilotynib	41%
	Bosutynib	0%
Inna wcześniej stosowana terapia	Cytarabina	44%
	SCT	28%
	Interferon	0%
Wcześniejsze użycie ≥ 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej ^a		81%
Wcześniejsze użycie ≥ 3 inhibitorów kinazy tyrozynowej ^a		38%

PACE	
	Oporność 84%
Oporność lub brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib ^a	Brak tolerancji 6%
	Oporność oraz brak tolerancji 16%
Status cytogenetyczny na początku badania ^a	CCyR 6%
	PCyR 25%
	mniej niż PCyR 62%
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie dazatynibem lub nilotynibem ^a	MaHR lub lepiej 43%
	MCyR lub lepiej 27%
	Większa odpowiedź molekularna 17%
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	PONA podawany doustnie raz dziennie w 28-dniowym cyklu.
Dawkowanie	45 mg (możliwe zmniejszenie do 30 mg lub 15 mg w przypadku wystąpienia AE)
Kointerwencje ^c	Najlepsza opieka medyczna, w tym transfuzje krwi lub jej składników
Interwencje niedozwolone ^c	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapeutyki, immunoterapia, modyfikatory odpowiedzi biologicznej, radioterapia, operacja i/lub systemowa terapia hormonalna inne leki lub wyroby badane preparaty powodujące <i>Torsades de Pointes</i>, środki ziołowe lub preparaty wydawane bez recepty zawierające składniki ziołowe w przebiegu 2 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki operacje w trybie planowym wymagające pobytu w szpitalu
Okres interwencji	Do stwierdzenia progresji choroby lub do wystąpienia AE prowadzącego do przerwania leczenia. Mediana (zakres): 2,7 mies. (0,1–39,3)
Okres obserwacji ^c	Okres interwencji + 30 (±7) dni
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IVA
I-rzędowy punkt końcowy	MaHR w przebiegu pierwszych 6 mies. leczenia.
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo – 32 pacjentów, którzy zostali poddani terapii PONA.
Utrata pacjentów z badania	Utrata z badania: <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby 18/32 (56%), działania niepożądane 3/32 (9%), śmierć 5/32 (16%), brak skuteczności 4/32 (12%), decyzja pacjenta 1/32 (3%), przeprowadzenie SCT 1/32 (3%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak

PACE	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź cytogenetyczna (CCyR lub PCyR z MCyR) – zgodnie z kryteriami Kantarjian 2006, Talpaz 2006 i NCCN 2012, • odpowiedź hematologiczna (MaHR) – zgodnie z kryteriami Talpaz 2006, O'Brien 2003 i Kantarjian 2010, • analiza transkryptu BCR-ABL, • badanie pod kątem mutacji T315I, • czas do osiągnięcia odpowiedzi, • przeżycie wolne od progresji – czas od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do progresji lub wystąpienia zgonu, • przeżycie wolne od choroby – czas od uzyskania odpowiedzi do progresji choroby, • przeżycie całkowite – czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu, • bezpieczeństwo (CTCAE v4.0).
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania^b	Badanie wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Niemcy, Francja, Holandia, Australia, Belgia, Włochy, Korea Południowa, Wielka Brytania, Hiszpania, Szwecja)
Sponsor badania	Ariad Pharmaceuticals

a) Dane pochodzą z publikacji Cortes 2013.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2013.

c) Dane pochodzą z protokołu badania PACE z rejestru clinicaltrials.

Ocena wiarygodności badania PACE w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

B.5. SCHOLAR-3

SCHOLAR-3

Retrospektywny przegląd danych na poziomie indywidualnych pacjentów z ukończonych badań klinicznych zagregowanych w ramach bazy *Medidata Enterprise Data Store* (przegląd kart choroby pacjentów z badań klinicznych prowadzonych w latach 2010–2017), oceniający rzeczywiste dane dotyczące skuteczności SoC (BLINA, INO i ST).

W ramach badania przeprowadzona została jedna analiza, dla której mOB: 18,6 mies. (*cut-off*: 23 lipca 2021 roku) – w zidentyfikowanych dokumentach nie sprecyzowano czy wartość ta odnosi się do populacji ITT czy mITT. Dostępna jest informacja wskazująca że mOB dla populacji mITT BLINA/INO(-) wynosiła 24 mies.

Analizy miały na celu wyłącznie ocenę skuteczności SoC. Zostały przeprowadzone w 6 populacjach:

- populacja ITT:
 - BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii BLINA lub INO,
 - BLINA/INO(+) – pacjenci poddawani wcześniej terapii BLINA lub INO,
 - BLINA/INO(+/-) – populacja łączna pacjentów nie poddawanych i poddawanych wcześniej terapii BLINA lub INO,
 - populacja mITT:
 - BLINA/INO(-) – pacjenci nie poddawani wcześniej terapii BLINA lub INO,
 - BLINA/INO(+) – pacjenci poddawani wcześniej terapii BLINA lub INO,
 - BLINA/INO(+/-) – populacja łączna pacjentów nie poddawanych i poddawanych wcześniej terapii BLINA lub INO.
- Dostępne charakterystyki pacjentów odnoszą się wyłącznie do populacji mITT.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Rozpoznana oporna lub nawrotowa B-ALL. 3) Interwencja w ramach badania obejmowała BLINA, INO oraz ST zdefiniowaną jako schematy HIDAC, FLAG lub oparte na mitoksantronie, metotreksacie albo klofarabinie.

Kryteria wykluczenia

bd

POPULACJA	BLINA/INO(-) ^a	BLINA/INO(+) ^a	BLINA/INO(+/-) ^a
Liczebność populacji	20	20	40
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	45 (20–72)	46 (19–70)	45 (19–72)
Płeć (% kobiet)	40%	45%	43%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	35%
	1	65%	65%
Obecność chromosomu Ph (%)	15%	20%	18%
Choroba pozaszpikowa (%)	5%	15%	10%
Liczba przebytych linii leczenia (%)	≤ 2	80%	53%
	> 2	20%	47%
Przebyte allo-SCT (%)	35%	35%	35%
Choroba pierwotnie oporna na leczenie (%)	30%	35%	33%
Nacieczenie szpiku kostnego: mediana (zakres)	38% (0–100)	78% (0–94)	63% (0–100)

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

Aneks C. Pozostałe wyniki badania ZUMA-3

C.1. Ekspozycja na leczenie w ZUMA-3

Tabela 122.
Ekspozycja na leczenie w badaniu ZUMA-3

Kontynuowanie terapii	Faza I	Faza II	Faza I + II
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci włączeni do badania, którzy poddani zostali leukaferizie	28/28 (100%) ^a	71/71 (100%)	99/99 (100%) ^a
Pacjenci, dla których przygotowano BREX	bd ^b	65/71 (92%)	bd
Pacjenci, dla których przygotowano BREX i poddani zostali leczeniu kondycjonującemu	bd ^b	57/71 (80%)	bd
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie BREX oraz chemioterapię pomostową ^c	bd ^b	51/71 (93%)	bd
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie BREX	23/28 (82%) ^a	55/71 (77%)	78/99 (79%) ^a
Pacjenci, którzy otrzymali ponowną infuzję BREX	bd ^b	2/71 (3%) ^d	bd

bd – brak danych.

a) Dane pochodzą z raportu NICE 2023.

b) Brak odrębnych danych odnośnie ekspozycji na leczenie dla 28 pacjentów z fazy I badania ZUMA-3, którzy mieli otrzymać BREX w ustalonej dawce docelowej.

c) . Wśród dozwolonych schematów terapii pomostowej znajdowały się: winkrystyna (liposomalna lub nieliposomalna) + deksametazon +/- doksorubicyna, merkaptopuryna, hydroksymocznik, deksametazon + winkrystyna + metotreksat + 6-merkaptopuryna, fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów +/- idarubicyna, cyklofosfamid + deksametazon + winkrystyna, metotreksat + cytarabina.

d) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

Tabela 123.
Utrata z badania u pacjentów w badaniu ZUMA-3

Utrata z badania	Faza I	Faza II	Faza I + II
	n/N (%)	n/N (%) ^b	n/N (%) ^c
Zgon ogółem	bd ^a	20/55 (36%)	43/78 (55%)
Zgon z powodu progresji choroby	bd ^a	13/55 (24%)	bd
Pacjenci, u których wystąpił zgon	Zgony związane z AE i uznane za niezwiązane z BREX	5/55 (9%)	bd
	Zgony związane z AE i uznane za związane z BREX i przebytą chemioterapią limfodeplecyjną	bd ^a	1/55 (2%)
	Zgony związane z AE i uznane za związane z BREX	bd ^a	1/55 (2%)
Pacjenci utraceni z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	bd ^a	0/55 (0%)	bd

bd – brak danych.

a) Brak odrębnych danych odnośnie wystąpienia zgonów w populacji 23 pacjentów z fazy I badania ZUMA-3, którzy otrzymali BREX w ustalonej dawce docelowej.

b) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

C.2. Estymowane odsetki OS i RFS w populacji ITT

Tabela 124.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji ITT ramach fazy II badania ZUMA-3^a

N	mOB	Czas od włączenia do badania	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
71	bd ^c	24 mies.	49% [36; 61]
	bd ^b	18 mies.	52% [38; 64]
		12 mies.	62% [49; 73]

mOB – mediana okresu obserwacji.

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) *Cut-off*: 09.09.2020, mOB dla populacji mITT wynosiła 16,4 mies.

c) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

Tabela 125.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby u osób z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji ITT ramach fazy II badania ZUMA-3^a

N	mOB	Czas od włączenia do badania	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI] ^b
71	bd ^d	18 mies.	29% [17; 42]
	bd ^c	12 mies.	45% [31; 57]

mOB – mediana okresu obserwacji.

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

b) Nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych.

c) *Cut-off*: 09.09.2020, mOB dla populacji mITT wynosiła 16,4 mies.

d) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

C.3. Remisja choroby w populacji ITT

Tabela 126.

Ocena remisji choroby według oceny niezależnej komisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL będących w wieku ≥ 18 lat w populacji ITT ramach II fazy badania ZUMA-3^a

mOB	Punkt końcowy	n/N (%)
bd ^b	Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	39/71 (55%)
	Całkowita remisja (CR)	31/71 (44%)
	Całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi)	8/71 (11%)
	Hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (BFBM)	4/71 (6%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	11/71 (15%)
	Nieznane lub niemożliwe do oceny (NE)	17/71 (24%)

bd – brak danych, BFBM – hipoplazja lub aplazja szpiku kostnego bez komórek blastycznych (ang. *blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow*)
 CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*), CRi – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete hematological recovery*), mOB – mediana okresu obserwacji, OCR – ogólna remisja całkowita (ang. *overall complete remission*).

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

b) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

Tabela 127.

Czas trwania remisji u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL będących w wieku ≥ 18 w populacji ITT ramach II fazy badania ZUMA-3^a

N	mOB	Mediana [95% CI]	
		Cenzorowanie pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT	Bez cenzorowania pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT
71 ^b	bd ^c	14,6 mies. [9,4; NE] ^d	bd

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*).

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2022a.

b) Brak informacji o liczbie pacjentów, którzy zostali poddani cenzorowaniu po allo-SCT, podano liczbę pacjentów ogółem w populacji ITT.

c) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.d) W dokumencie źródłowym nie sprecyzowano czy wynik odnosi się do pacjentów cenzorowanych w momencie przeprowadzenia allo-SCT czy niecenzorowanych, jednakże biorąc pod uwagę wyniki dla populacji mITT prezentowane w ramach tego samego dokumentu źródłowego i tego samego *cut-off* wartość wskazuje na wynik dla pacjentów cenzorowanych i tak przyjęto.

C.4. Analiza w podgrupach

Tabela 128.

Przeżycie całkowite w podgrupach pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w ramach badania ZUMA-3

Analizowana populacja	Faza II				Faza I + II			
	mITT		ITT		mITT			
	N	mOB: 38,8 mies. Mediana [95% CI]	mOB: 26,8 mies. ^a Mediana [95% CI]	N	mOB: bd ^b Mediana [95% CI]	N	mOB: 41,6 mies. ^f Mediana [95% CI]	mOB: 29,7 mies. ^a Mediana [95% CI]
Ogółem	55	26,0 mies. [16,2; NE] ^c	25,4 mies. [16,2; NE]	71	23,1 mies. [10,4; NE] ^d	78	25,6 mies. [16,2; 47,0]	25,4 mies. [16,2; NE]
Przebyte allo-SCT przed BREX ^d	23	bd	25,4 mies. [14,2; NE]	28	26,8 mies. [10,4; NE]	29	bd	25,4 mies. [14,2; NE]
Nie przebyte allo-SCT przed BREX ^d	32	bd	NR [9,0; NE]	43	19,2 mies. [8,5; NE]	49	bd	47,0 mies. [10,9; NE]
Przebyta 1 linia terapii przed BREX	10	NR [2,1; NE] ^e	NR [2,1; NE]		bd	15	bd	NR [7,6; NE]
Przebyta >1 linia terapii przed BREX	45	25,6 mies. [14,2; 38,9] ^e	25,4 mies. [14,2; NE]		bd	63	bd	25,4 mies. [15,9; NE]
Przebyta uprzednio terapia BLINA	25	14,2 mies. [3,2; 26,0] ^e	14,2 mies. [3,2; 26,0]		bd	38	15,9 mies. [8,3; 26,0]	15,9 mies. [8,3; 25,4]
Nie przebyta terapia BLINA	30	NR [18,6; NE] ^e	NR [18,6; NE]		bd	40	47 mies. [18,6; NE]	47,0 mies. [18,6; NE]
Przebyta uprzednio terapia INO	12	bd	15,9 mies. [0,5; NE]		bd	17	bd	8,8 mies. [2,2; NE]
Nie przebyta terapia INO	43	bd	26,0 mies. [18,6; NE]		bd	61	bd	47,0 mies. [18,6; NE]

bd – brak danych, mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*), NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Populacja ITT – analiza uwzględniająca wszystkich pacjentów włączonych do badania i poddanych leukaferizie.

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

a) Dane pochodzą z publikacji Shah 2023d.

b) *Cut-off*: 23.07.2021, mOB dla populacji mITT wynosiła 26,8 mies.

c) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Hadjivassileva 2023.

d) Dane pochodzą z raportu EMA 2022.

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Shah 2023b.

f) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Shah 2023c.

Tabela 129.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL w populacji mITT ramach badania ZUMA-3, przy cenzorowaniu pacjentów w momencie przeprowadzenia allo-SCT

Analizowana populacja	Faza II			Faza I + II		
	N	mOB: 38,8 mies. ^a	mOB: 26,8 mies. ^d	N	mOB: 41,6 mies. ^a	mOB: 29,7 mies. ^d
		Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]		Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]
Ogółem	44 ^b	11,6 mies. [2,7; 20,5]	11,7 mies. [6,1; 20,5]	63 ^c	11,7 mies. [6,1; 20,5]	11,6 mies. [2,7; 20,5]
Przebyte allo-SCT przed BREX	23	bd	12,3 mies. [2,7; 20,5]	29	bd	11,7 mies. [0; 20,5]
Nie przebyte allo-SCT przed BREX	32	bd	10,3 mies. [2,7; NE]	49	bd	6,1 mies. [2,2; NE]
Przebyta 1 linia terapii przed BREX	10	bd	6,1 mies. [2,8; NE]	15	bd	5,6 mies. [0; NE]
Przebyta >1 linia terapii przed BREX	45	bd	11,7 mies. [2,7; 20,5]	63	bd	11,0 mies. [1,8; 15,5]
Przebyta uprzednio terapia BLINA	25	11,6 mies. [0,0; 25,4]	7,3 mies. [0; 15,5]	38	7,3 mies. [0,0; 15,5]	11,6 mies. [0; 25,4]
Nie przebyta terapia BLINA	30	11,7 mies. [2,8; 22,1]	11,7 mies. [6,1; NE]	40	11,7 mies. [6,1; NE]	11,7 mies. [2,8; 22,1]
Przebyta uprzednio terapia INO	12	bd	2,2 mies. [0; 12,3]	17	bd	4,2 mies. [0; 12,3]
Nie przebyta terapia INO	43	bd	14,2 mies. [6,1; 25,4]	61	bd	14,2 mies. [2,7; 25,4]

mOB – mediana okresu obserwacji, NE – niemożliwe do oceny (ang. *not estimable*).

Populacja mITT – analiza uwzględniająca pacjentów, którzy otrzymali infuzję BREX.

a) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Shah 2023c.

b) W abstrakcie konferencyjnym Hadjivassileva 2023 podano, że 20% spośród 55 pacjentów z populacji mITT przebyło allo-SCT po terapii BREX, na tej podstawie obliczono liczbę osób, które zostały włączone do analizy przeżycia wolnego od nawrotu choroby z cenzorowaniem pacjentów poddanych allo-SCT w momencie jego przeprowadzenia.

c) Przyjęto na podstawie informacji z Shah 2022a o 15 osobach, które przebyły allo-SCT po terapii BREX w ramach populacji łącznej fazy I + II badania ZUMA-3.

d) Dane pochodzą z publikacji Shah 2023d.

Aneks D. Doniesienia dot. efektywności rzeczywistej terapii

Opisana poniżej praca Roloff 2023 [183] została opublikowana wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, nie spełniając tym kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej.

D.1. Charakterystyka badania

Charakterystyka	Roloff 2023 [183]	
Cel badania	Ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii BREX	
Schemat leczenia	BREX	
Typ badania	Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne	
Kryteria włączenia	1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Otrzymanie BREX w ramach terapii opornej lub nawrotowej B-ALL w okresie od października 2021 roku w jednym 13 ośrodków na terenie Stanów Zjednoczonych.	
Kryteria wykluczenia	bd	
Liczebność populacji	76	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	44 (18–81)	
Płeć (% kobiet)	46%	
Rasa (%)	Biała	57%
	Hiszpańska	25%
Obecność chromosomu Ph (%)	29%	
Liczba przebytych linii leczenia: mediana (zakres)	4 (1–9)	
Poprzednio stosowane leczenie (%)	BLINA	53%
	INO	37%
Choroba nawrotowa lub oporna na leczenie po allo-SCT (%)	46%	
>5% blastów w szpiku kostnym (%)	69%	
Obecność klinicznych objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego oraz komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym (%)	11%	
Status MRD (%)	Wykrywalne MRD	19%
	Brak MRD	12%
Przebycie allo-SCT po infuzji BREX (%)	15%	
Stosowane schematy chemioterapii limfodeplecyjnej (%)	Fludarabina i cyklofosfamid	88%
	Cyklofosfamid i kladrybina	7%
	Cyklofosfamid	1%

Charakterystyka	Roloff 2023 [183]
Kladrybina	1%
Bendamustyna	1%
Okres interwencji, mediana	Mediana czasu od przeprowadzenia leukaferozy do infuzji BREX wynosiła 31 dni
Okres obserwacji	bd dla populacji ogółem która otrzymała BREX, mOB wśród pacjentów pozostających przy życiu w momencie odcięcia danych wynosiła 196,5 dni (8,3 mies.)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (13 szpitali w Stanach Zjednoczonych)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	OCR, minimalna choroba resztkowa, osiągnięcie braku obecności klinicznych objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego oraz komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym, bezpieczeństwo
Sponsor badania	Brak sponsora

D.2. Wyniki

Tabela 130.

Ocena remisji choroby wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL, u których oceniono odpowiedź na leczenie po ≥ 28 dniach od infuzji BREX (N=65) oraz u wszystkich leczonych BREX (N=76) w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogólna remisja całkowita (OCR = CR + CRi)	59/65 (91%)
	59/76 (78%)

Tabela 131.

Odsetek osób uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową oceniony wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL, u których oceniono odpowiedź na leczenie po ≥ 28 dniach od infuzji BREX (N=65) oraz u wszystkich leczonych BREX (N=76) w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogólna negatywna MRD (na poziomie $<10^{-4}$)	49/65 (75%)
	49/76 (64%)

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

a) W dokumencie źródłowym wynik podano w przeliczeniu na osoby, które uzyskały OCR ocenioną po ≥ 28 dniach od infuzji BREX, tj. 59 osób.

Tabela 132.

Estymowane odsetki pacjentów z 6-miesięcznym przeżyciem całkowitym u osób z oporną lub nawrotową B- w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]

N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
76	87% [76; 93]

Tabela 133.

Estymowane odsetki pacjentów z 6-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]

N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
76	59% [45; 71]

Tabela 134.

Estymowane odsetki pacjentów z nawrotem choroby lub wystąpieniem zgonu w trakcie remisji w 180. dniu od infuzji BREX w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]

Punkt końcowy	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
Nawrót choroby	76	32% [20; 44]
Zgon	76	9% [4; 18]

Tabela 135.

Utrata z badania u pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]

Utrata z badania	n/N (%)
Zgon ogółem	13/76 (17%)
Zgon z powodu B-ALL	7/76 (9%)
Zgony związane z AE (neurotoksyczność lub wystąpienie infekcji)	6/76 (8%)

Tabela 136.

Zdarzenia niepożądane (AE) zareportowane wśród pacjentów z oporną lub nawrotową B-ALL leczonych BREX w ramach badania efektywności rzeczywistej Roloff 2023 [183]

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	3–4. stopień
CRS	62/76 (82%)	5/76 (7%)
Neurotoksyczność związana z terapią CAR-T	45/76 (59%)	29/76 (39%)

Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

EMA (ADDREPORTS)

Tabela 137.
Zestawienie AE zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na październik 2023 roku) [184]

AE	BREX	INO	BLINA	PONA	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron	Filgrastym	Pegfilgrastym	Cyklofosfamid	Winkrystyna	Dokсорubicyna	Deksametazon	Metotreksat
Ogólna liczba AE	505	987	3 946	3 516	10 718	24 727	3 018	8 203	11 183	73 301	30 926	40 834	46 735	113 730

RAPORTY WHO / VIGIBASE

Tabela 138.
Zestawienie liczby AE po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2023 roku) [185]

AE	Całkowita liczba AE danego typu														
	BREX	INO	BLINA	PONA	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron	Filgrastym	Pegfilgrastym	Cyklofosfamid	Winkrystyna	Dokсорubicyna	Deksametazon	Metotreksat	
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2018	2010	2013	2011	1991	1970	1984	1990	2003	1968	1968	1974	1968	1969	

AE	Całkowita liczba AE danego typu													
	BREX	INO	BLINA	PONA	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron	Filgrastym	Pegfilgrastym	Cyklofosfamid	Winkrystyna	Dokсорubicyna	Deksametazon	Metotreksat
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	98	398	604	895	4 816	21 266	2 015	2 898	3 915	47 186	17 298	30 031	12 085	24 534
Zaburzenia serca	67	25	208	906	807	2 537	838	834	670	5 820	2 778	6 589	5 937	4 545
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	4	20	55	91	264	41	110	36	552	382	454	282	761
Zaburzenia słuchu i błędnika	2	4	19	78	62	160	15	98	187	717	360	507	625	1 247
Zaburzenia endokrynologiczne	3	8	13	79	80	162	17	61	32	596	405	347	984	644
Zaburzenia wzroku/oka	8	10	84	460	309	854	83	280	411	1 669	845	1 094	4 741	3 874
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	59	222	385	1 755	1 762	7 362	669	2 478	3 466	26 886	10 263	22 599	16 700	36 426
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	266	358	2 080	3 526	3 976	10 699	1 334	7 008	12 691	27 532	12 477	22 881	24 538	70 455
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	10	260	177	344	884	2 150	198	296	149	4 256	2 434	2 011	1 851	10 253
Zaburzenia układu immunologicznego	481	53	650	309	2 099	800	100	744	682	3 368	1 100	1 988	3 099	10 941
Infekcje i infestacje	115	293	734	1 217	5 268	8 741	1 219	2 224	2 328	18 743	10 469	12 072	17 287	32 303
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	35	139	1 120	1 584	1 706	2 400	357	2 604	33 383	7 937	4 173	6 926	9 830	17 192
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	86	272	729	1 924	1 551	6 794	775	2 397	4 234	16 866	6 392	9 980	11 504	23 979
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	53	94	217	584	643	2 311	225	742	1 002	7 063	3 591	5 953	8 839	5 762
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	29	49	285	1 128	394	1 299	165	3 968	5 696	5 758	2 370	5 227	5 684	18 876
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	77	235	712	1 194	2 052	2 550	1 111	1 170	917	9 577	5 084	7 225	7 508	13 512
Zaburzenia układu nerwowego	455	134	1 538	1 503	1 804	5 547	596	2 151	2 873	12 967	8 218	9 922	14 231	18 641
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	bd	bd	3	10	11	127	13	132	25	686	316	686	527	735

AE	Całkowita liczba AE danego typu													
	BREX	INO	BLINA	PONA	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron	Filgrastym	Pegfilgrastym	Cyklofosfamid	Winkrystyna	Dokсорubicyna	Deksametazon	Metotreksat
Problemy z produktem	2	2	172	37	11	31	13	251	24 383	89	48	108	968	1 726
Zaburzenia psychiczne	71	48	390	469	376	958	142	513	1 118	2 577	1 125	1 971	7 517	5 890
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	37	64	119	383	962	1 917	206	533	467	4 757	1 957	2 651	3 798	7 293
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	8	8	126	111	172	58	153	185	1 335	240	998	833	1 412
Zaburzenia układu oddechowego	78	89	279	905	1 783	4 123	567	1 984	2 226	10 507	5 022	9 392	13 246	17 242
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	11	46	169	1 566	943	4 771	388	2 181	3 115	13 769	3 290	13 528	11 628	20 715
Okoliczności społeczne	2	2	11	51	20	84	16	67	165	182	89	133	225	1 256
Procedury chirurgiczne i medyczne	14	4	115	767	138	464	65	540	1 308	830	500	495	777	2 537
Zaburzenia naczyniowe	87	113	276	933	841	2 668	344	1 111	1 163	5 287	2 832	5 138	7 702	5 743

Aneks F. Formularze stosowane w analizie

F.1. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 139.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	/8

F.2. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją

Tabela 140.

Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: <input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
<input type="text"/>	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.