

Analiza Kliniczna

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 0.99 – ostatnia aktualizacja dnia 17 lutego 2025 r.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	20
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	22
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	23
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	23
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	23
2.2 Ocena bezpieczeństwa	24
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	24
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	24
2.5 Analiza statystyczna	25
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	26
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	27
5 Blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej vs standardowa terapia konsolidująca – badanie RCT <i>E1910</i>	29
5.1 Opis metodyki włączonych badań	29
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	36
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	36
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	41
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane.....	43
5.4 Wiarygodność zewnętrzna.....	46
5.5 Skuteczność kliniczna.....	51
5.5.1 Przeżycie całkowite	51
5.5.1.1 Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach	54
5.5.2 Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS)	57

5.5.2.1	Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) – analiza w podgrupach	60
5.5.3	Przeciwciała przeciwko Blin	63
5.5.4	Przeszczepienie allogeniczne	63
5.6	Bezpieczeństwo	64
5.6.1	Faza terapii indukcyjnej i intensyfikacja leczenia	64
5.6.2	Faza leczenia konsolidującego	65
5.6.2.1	Poszczególne kategorie AEs	65
5.6.2.2	Poszczególne AEs	66
5.6.2.3	Poszczególne TEAEs	68
5.6.2.4	Poszczególne TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia	71
5.6.2.5	Przyspieszone (<i>expedited</i>) AEs	73
5.6.2.6	AEs specjalnego zainteresowania	77
5.6.2.7	AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin	80
5.6.2.8	AEs prowadzące do zgonu	84
5.6.2.9	Zgony	86
5.6.3	AEs w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali alloSCT	87
5.6.4	Faza terapii podtrzymującej	87
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	89
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	98
8	Badania w toku	101
9	Wyniki	102
10	Dyskusja	110
11	Ograniczenia	114
12	Wnioski końcowe	116
13	Załączniki	117
13.1	Ocena ROB2 badania E1910	117
13.2	Szczegółowa charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu E1910	119
13.3	Charakterystyka wyjściowa podgrupy MRD-	121
13.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	123
13.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	123
13.4.2	Skala Jadad	128
13.4.3	Skala AMSTAR 2	128

13.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	136
13.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 136	
13.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	138
13.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	138
13.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	139
13.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	140
	Wkład autorów w opracowanie raportu	150
	Spis Tabel	151
	Spis Wykresów	154
	Piśmiennictwo	155

Wykaz skrótów

AACR	<i>American Association for Cancer Research</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (z ang. <i>Acute Lymphoblastic Leukaemia</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systemtic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
BCP	<i>B-Cell Precursor</i>
bd.	Brak danych
BLIN	Blinatumomab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CTH	Chemioterapia
EACR	<i>European Association for Cancer Research</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECCO	<i>European Cancer Organisation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
GGN	Górna granica normy
HIV	<i>Human Immunodeficiency Viruses</i>

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQL	Jakość życia związana ze zdrowiem
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cells Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LBL	<i>Lymphoblastic Lipoma</i>
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
per	Procentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe oraz rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RFS	Przeżycie bez nawrotu choroby (z ang. <i>Relapse-Free Survival</i>)
ROB	<i>Risk of Bias</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (z ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisji, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL] w ramach programu lekowego.

Blincyto posiada status leku sierocego (EU/3/09/650), stosowanego w chorobie rzadkiej (ALL).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny blinatumomabu w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej;
 - stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
 - ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
 - brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia;
 - ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
 - pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych).
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego BLINCYTO (Blin+CTH).
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowa terapia konsolidująca (standardowe

protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką) (CTH)

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):**
 - przeżycie całkowite (OS);
 - przeżycie bez nawrotu choroby (RFS);
 - odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii;
 - wystąpienie przeciwciał przeciwko blinatumomabowi;
 - jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta;
 - bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane [AEs] ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [TEAEs], zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne).
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; nieopublikowane materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących

z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który spełniłby kryteria włączenia założone w niniejszym raporcie.

Blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej vs standardowa terapia konsolidująca – badanie RCT E1910

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją, w którym porównano stosowanie blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii w odniesieniu do schematu leczenia opartego tylko na chemioterapii – próbę E1910. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów w wieku 30-70 lat z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką limfoblastyczną linii B, bez chromosomu Philadelphia (Ph-, inaczej brak fuzji BCR::ABL1). Badanie pierwotnie obejmowało pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji). Najpierw 488 chorych otrzymało leczenie indukcyjne, które składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji (333 chorych), która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego. Następnie, w fazie terapii konsolidującej uwzględniono 286 pacjentów. W ramach tej fazy następowała randomizacja, w wyniku której włączono 224 (78,3%) pacjentów MRD- (112

zostało przypisanych do Blin+CTH i 112 do CTH) oraz 44 (15,4%) chorych MRD+ (22 zostało przypisanych do Blin+CTH i 22 do CTH). W związku z przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przez FDA 29 marca 2018 r., 18 pacjentów z obecną minimalną chorobą resztkową zostało przydzielonych bezpośrednio do terapii Blin+CTH już bez randomizacji. Wiązało się to z wysokim wskaźnikiem nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów MRD+ i przewidywaniami, że wzrósłby on po decyzji FDA, co spowodowałoby brak możliwości oceny blinatumomabu w tej populacji zgodnie z pierwotnym protokołem próby. Spowodowało to też skupienie się autorów badania na ocenie w populacji MRD- i takie właśnie wyniki zaprezentowano w populacji głównej do opisywanej próby. Niemniej jednak rejestracja EMA odnośnie blinatumomabu w terapii konsolidującej, jak i analiza EPAR dotyczą populacji bez względu na status MRD, co ma również wpływ na zapisy wnioskowanego programu lekowego. Dlatego w niniejszej analizie najpierw opisano wyniki w populacji ogółem (które prezentowano w danych źródłowych do badania jako analizy *post-hoc*), a następnie z podziałem na status minimalnej choroby resztkowej. Po otrzymaniu leczenia konsolidującego pacjenci przechodzili na terapię podtrzymującą, która była kontynuowana przez 2,5 roku od rozpoczęcia fazy intensyfikacji.

Pierwotnymi głównymi celami badania było porównanie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) między grupami terapii Blin+CTH vs CTH w podgrupie MRD+, MRD- i populacji ogólnej badania. Po zatwierdzeniu blinatumomabu w leczeniu pacjentów MRD+ przez FDA głównym punktem końcowym analizowanego badania stała się ocena przeżycia całkowitego, które zdefiniowano jako czas od momentu

randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, w podgrupie pacjentów z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową (MRD-, z ang. *MRD-negative status*), którzy otrzymywali terapię blinatumomabem w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii w odniesieniu do schematu leczenia opartego tylko na chemioterapii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały analizę przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, z ang. *relapse-free survival*), które określono jako czas między randomizacją, a nawrotem choroby lub zgonem, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze, u pacjentów MRD-, jak i ocenę OS i RFS u pacjentów z minimalną chorobą resztkową. Dodatkowo jako analizę *post-hoc* przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej próby, czyli MRD- i MRD+. W ramach niniejszej analizy przedstawiono najpierw informacje o populacji ogólnej, a następnie o pacjentach z MRD- lub MRD+.

W opisie badania uwzględniono publikację *Litzow 2024*, w której zaprezentowano dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące. Dodatkowo w tej samej publikacji, jak i w dokumencie *CSR 2023* oraz *ChPL Blincyto 2025* i *EPAR Blincyto 2025* odnaleziono informacje z okresu obserwacji o medianie 58 miesięcy (data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r.). Do opisu włączono także cztery doniesienia konferencyjne: *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Przy medianie okresu obserwacji 58 miesięcy, w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) przeżycie całkowite była znacznie dłuższe w grupie blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej w porównaniu do samej terapii konsolidującej: HR = 0,47 (95% CI: 0,30; 0,74), [REDACTED]. Mediany OS nie zostały

osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie przeżycie całkowite wyniosło [REDACTED] vs [REDACTED].

Podobnie było w populacji MRD-, gdyż w grupie Blin+CTH przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w porównaniu do grupy kontrolnej: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,73), $p = 0,002$ (okres obserwacji 43 miesiące). Wynik ten spełnił przyjęte w badaniu kryterium zakończenia analizy skuteczności (*stopping boundary for efficacy*) w momencie trzeciej analizy pośredniej, czyli p dwustronnego wynoszącego 0,007. W dłuższym okresie obserwacji – o medianie wynoszącej 58 miesięcy – wartość HR wskazywała na podobne wnioski i wyniosła 0,44 (95% CI: 0,25; 0,76), $p = 0,001$. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie przeżycie całkowite wyniosło [REDACTED] vs [REDACTED].

Natomiast w populacji MRD+ wartość HR dla OS wyniosła 0,40 (95% CI: 0,14; 1,12), [REDACTED] i wskazywała liczbowo na największe wydłużenie przeżycia całkowitego, ale wynik nie przekroczył progu znamienności statystycznej (była to najmniejsza liczbowo podgrupa). Mediana OS nie została osiągnięta w Blin+CTH, w grupie standardowej terapii konsolidacyjnej wyniosła 1,9 miesiąca. Sześćioletnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W populacji MRD- przeprowadzono także analizę wieloczynnikową, z uwzględnieniem dopasowania z uwagi na płeć, liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny, liczby blastów krwi obwodowej, wyniku ECOG i kategorii łączonego ryzyka molekularnego. HR dla OS uzyskany w tej analizie wyniósł 0,44 (95% CI: 0,23; 0,81). W dodatkowej analizie wrażliwości, w której za zmienną towarzyszącą zależną od czasu (*time-varying covariate*) przyjęto

otrzymanie przeszczepienia, hazard względny wyniósł 0,43 (95% CI: 0,24; 0,79).

Pod względem kierunku obserwowanego efektu wyniki odnotowane w wyodrębnionych podgrupach były spójne z wynikiem głównym wśród chorych z MRD-ujemnym. Istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat, z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym, z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1, jak i bez planowanego przeszczepienia. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Podoltsev 2024* odnaleziono informacje na temat 3-letniego OS w podgrupie osób starszych (≥ 55 lat) u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej i z minimalną chorobą resztkową, które także wskazywały na spójny kierunek efektu, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

Przeżycie bez nawrotu choroby. Wykazano, że w łącznej populacji MRD- i MRD+ przeżycie bez nawrotu choroby było istotnie dłuższe podczas terapii z udziałem Blin, HR = 0,53 (95% CI: 0,35; 0,81), $p = 0,003$. Mediany RFS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup (mediana obserwacji 58 miesięcy). Siedmioletnie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

Podobnie było w podgrupie MRD-, zarówno w krótszym: HR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,87), jak i dłuższym, okresie obserwacji: HR = 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), $p = 0,013$. Mediany RFS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W najmniej licznej podgrupie chorych MRD+ HR wyniósł 0,37 (95% CI: 0,13; 1,03) i wskazywał na silny trend na korzyść terapii z udziałem

Blin+CTH, choć wyniki nie osiągnęły progu znaczącości statystycznej. Mediana RFS nie została osiągnięta w grupie Blin+CTH, w standardowym leczeniu konsolidującym wyniosła 0,6 miesiąca. Sześciolateńne RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W populacji MRD- przeprowadzono także analizę wieloczynnikową, z uwzględnieniem dopasowania z uwagi na płeć, liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny, liczby blastów krwi obwodowej, wyniku ECOG i kategorii łączonego ryzyka molekularnego. HR dla OS uzyskane w tej analizie wyniosło 0,57 (95% CI: 0,33; 0,98). W dodatkowej analizie wrażliwości, w której za zmienną towarzyszącą zależną od czasu (*time-varying covariate*) przyjęto otrzymanie przeszczepienia, HR ten wyniósł 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91).

Pod względem kierunku obserwowanego efektu wyniki odnotowane w wyodrębnionych podgrupach były zbliżone do rezultatu odnotowanego dla populacji ogólnej chorych z MRD-. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat, z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym, z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1, jak i bez planowanego przeszczepienia. Spójny kierunek efektu wśród osób starszych w podgrupie MRD-, jak i MRD+ potwierdza także analiza z doniesienia konferencyjnego *Podoltsev 2024*, choć wyniki nie przekroczyły progu znaczącości statystycznej.

Przeciwciała przeciwko Blin. U żadnego z pacjentów uwzględnionych w analizie immunogenności nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał przeciwko blinatumomabowi.

Przeszczepienie allogeniczne. W populacji MRD- w okresie badania przeszczepienie wykonano u 22 chorych w każdej z ocenianych grup. Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji. Mediana czasu do przeszczepienia allogenicznego od momentu rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej wyniosła 3,7 (zakres: 3-27) miesiąca w grupie Blin+CTH i 2,3 (zakres: 1-65) miesiąca w grupie chemioterapii konsolidującej.

Bezpieczeństwo

Po włączeniu do badania chorzy zostali poddani terapii indukcyjnej, a następnie intensyfikacji leczenia. Później, do fazy konsolidującej z wykorzystaniem blinatumomabu włączono 286 chorych – randomizacji w ramach tej fazy zostało poddanych 224 chorych z MRD- i 44 z MRD+, poza tym bezpośrednio do grupy Blin+CTH włączono 18 pacjentów. Spośród nich co najmniej jedną dawkę leczenia określonego w protokole otrzymało 147 chorych z grupy Blin+CTH i 128 pacjentów z grupy samej chemioterapii – stanowili oni ogólną populację oceny bezpieczeństwa terapii konsolidującej (*Safety Analysis Set*, odpowiednio w podgrupie MRD- 112 i 112 pacjentów, a w podgrupie MRD+ 40 i 22 chorych). Po konsolidacji wdrożono terapię podtrzymującą. Poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla leczenia konsolidującego, aby skróciły opis wyników skupiał się na terapii, która jest głównym celem analizy.

Faza leczenia konsolidującego

Poszczególne kategorie AEs. W populacji MRD- i MRD+ istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii z udziałem blinatumomabu dotyczyło przyspieszonych AEs ([REDACTED]), a znacząco niższe AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia

([REDACTED]). W przypadku pozostałych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic między Blin+CTH, a CTH.

W populacji MRD- nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi terapiami pod względem częstości występowania jakichkolwiek AEs i AEs w ≥ 3 . Stopniu nasilenia. Z kolei ryzyko występowania przyspieszonych (*expedited*) AEs, zdarzeń niepożądanych w ≥ 4 . Stopniu nasilenia i AEs prowadzących do zgonu było znacznie, odpowiednio o 39%, 10% i 96% mniejsze podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej – RR wyniosły odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

Z kolei w populacji MRD+ nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między Blin+CTH, a CTH.

Poszczególne AEs. Do najczęstszych takich zdarzeń w populacji MRD- należały: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia. Odnotowano, że podczas terapii Blin+CTH ryzyko występowania anemii (RR = 0,56 [95% CI: 0,36; 0,87], NNT = 7 [4; 23], $p = 0,0097$), leukopenii (RR = 0,57 [95% CI: 0,41; 0,79], NNT = 5 (3; 10), $p = 0,0007$), neutropenii (RR = 0,67 [95% CI: 0,56; 0,80], NNT = 4 (3; 6), $p < 0,0001$), limfopenii (RR = 0,46 [95% CI: 0,25; 0,87], NNT = 8 (5; 36); $p = 0,0165$) i trombocytopenii (RR = 0,71 [95% CI: 0,57; 0,90], NNT = 6 [4; 15], $p = 0,0035$) jest istotnie mniejsze w porównaniu do leczenia samą chemioterapią. Stwierdzono tylko jedno zdarzenie, które doprowadziło do zgonu pacjentów – było to po jednym przypadku posocznicy w obu grupach interwencji.

Dodatkowo podano, że związane z leczeniem AEs neurologiczne lub psychiatryczne ≥ 3 .

Stopnia nasilenia odnotowano u 23% ze 111 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie blinatumomabem i u 5% ze 112 chorych, którzy otrzymywali tylko chemioterapię ($p < 0,001$; RR obliczony przez autorów raportu wyniósł: 4,20 [95% CI: 1,79; 9,85], NNH = 6 [95% CI: 4; 12], $p = 0,0009$).

Poszczególne TEAEs. Dla populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii z udziałem blinatumomabu dotyczyło zaburzeń układu nerwowego ([REDACTED]), a znacznie niższe obniżonej liczby białych krwinek ([REDACTED]).

W populacji MRD- w większości przypadków nie odnotowano znamiennych różnic między Blin+CTH, a CTH, a istotne różnice na niekorzyść terapii blinatumomabem dotyczyły: zaburzeń żołądkowo-jelitowych ([REDACTED]), biegunki ([REDACTED]) i zaburzeń układu nerwowego ([REDACTED]).

Wśród chorych MRD+ odnotowano istotnie mniejsze ryzyko występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego, anemii oraz obniżoną liczbę płytek w grupie Blin+CTH w odniesieniu do CTH, odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Poszczególne TEAEs w ≥ 3 . Stopniu nasilenia. W populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia.

Wśród pacjentów MRD- w większości przypadków nie stwierdzono znamienych różnic między Blin+CTH, a CTH, a istotne różnice na korzyść terapii blinatumomabem dotyczyły: zaburzeń krwi i układu limfatycznego ([REDACTED] [REDACTED]).

Z kolei w podgrupie MRD+ odnotowano, że obniżona liczba neutrofilów była znamienne, prawie 2-krotnie częstsza podczas leczenia BLIN+CTH, [REDACTED] [REDACTED] .

Przyspieszone (*expedited*) AEs. W populacji ogółem badania znamienne częściej podczas leczenia Blin+CTH zaobserwowano: zaburzenia krwi i układu limfatycznego ([REDACTED] [REDACTED]), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ([REDACTED] [REDACTED]), gorączkę ([REDACTED] [REDACTED]), zakażenia i zarażenia ([REDACTED] [REDACTED]), zaburzenia w badaniach laboratoryjnych ([REDACTED] [REDACTED]), obniżoną liczbę neutrofilów ([REDACTED] [REDACTED]), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ([REDACTED] [REDACTED]), zaburzenia układu nerwowego ([REDACTED] [REDACTED]), afazję ([REDACTED] [REDACTED]), zaburzenia psychiatryczne ([REDACTED] [REDACTED]) i zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ([REDACTED] [REDACTED]).

Wśród pacjentów MRD- odnotowano natomiast, że istotnie częściej podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do CTH występowały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ([REDACTED] [REDACTED]), gorączka ([REDACTED] [REDACTED]),

[REDACTED]), zakażenia i zarażenia ([REDACTED] [REDACTED]), zakażenia związane z urządzeniem ([REDACTED] [REDACTED]), zaburzenia w badaniach laboratoryjnych ([REDACTED] [REDACTED]), obniżona liczba neutrofilów ([REDACTED] [REDACTED]), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ([REDACTED] [REDACTED]), zaburzenia układu nerwowego ([REDACTED] [REDACTED]), afazja ([REDACTED] [REDACTED]) i zaburzenia psychiatryczne ([REDACTED] [REDACTED]).

Z kolei w populacji MRD+ znamienne częściej podczas terapii Blin+CTH odnotowano tylko zaburzenia krwi i układu limfatycznego, [REDACTED] [REDACTED] .

AEs specjalnego zainteresowania. W populacji ogółem badania znamienne częściej podczas leczenia Blin+CTH odnotowano: jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania ([REDACTED] [REDACTED]), zespół uwalniania cytokin ([REDACTED] [REDACTED]), zdarzenia neurologiczne ([REDACTED] [REDACTED]), drżenie ([REDACTED] [REDACTED]) i bezsenność ([REDACTED] [REDACTED]).

W podgrupie MRD- odnotowano natomiast, że istotnie częściej podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do CTH występowały: jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania ([REDACTED] [REDACTED]), zespół uwalniania cytokin ([REDACTED] [REDACTED]), zdarzenia neurologiczne ([REDACTED] [REDACTED]).

), drżenie (),
 bezsenność () i afazja ().

Z kolei w populacji MRD+ nie odnotowano znaczących różnic w ocenie opisywanego punktu końcowego.

AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin.

),
),
),
),
),
),
),
).

),
),
),
),
),
),
),
).

AEs prowadzące do zgonu. W żadnej z analizowanych populacji (ogółem, MRD- i MRD+) nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia w ocenie AEs prowadzących do zgonu.

Zgony. W większości rozpatrywanych przypadków dla populacji MRD- nie odnotowano istotnych różnic między Blin+CTH, a grupą kontrolną. Jedynie w populacji ogólnej z MRD- oraz w podgrupie pacjentów starszych stwierdzono, że wśród wszystkich odnotowanych zgonów w grupie pacjentów otrzymujących

blinatumomab w porównaniu do chorych otrzymujących tylko chemioterapię częstsze były zgony niezwiązane z nawrotem choroby, odpowiednio RR = 3,03 (95% CI: 1,35; 6,79), p = 0,0073, NNH = 3 (95% CI: 2; 12) i RR = 5,12 (95% CI: 1,26; 20,83), p = 0,0227, NNH = 3 (95% CI: 2; 8).

Wnioski

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), zaliczana do chorób rzadkich, to nowotwór wywodzący się z komórek prekursorowych limfocytów B lub T. Schorzenie charakteryzuje się nagłym początkiem i szybkim przebiegiem. W fazie początkowej dotyczy to głównie nieprawidłowości w badaniach krwi oraz powiększenia węzłów chłonnych lub śledziony. Z czasem jednak, występują powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni. Tak duże obciążenie objawami, niekorzystne rokowania, toksyczność leczenia oraz długotrwała hospitalizacja w celu zarządzania chorobą lub reakcjami niepożądanymi wywierają głęboki wpływ na fizyczną, społeczną i emocjonalną jakość życia związaną ze zdrowiem pacjentów, poważnie ograniczając ich codzienne aktywności.

Blinatumomab, mający status leku sierocznego, jest przeciwciałem bispecyficznym, wiążącym się swoiście z antygenem CD19, ulegającym ekspresji na prekursorach linii B oraz z antygenem CD3 ulegającym ekspresji na powierzchni limfocytów T, aktywując w ten sposób endogenne limfocyty T. Wyniki wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją wskazują, że blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej jest skuteczniejszy niż standardowa chemioterapia konsolidująca u pacjentów

z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką limfoblastyczną linii B i Ph-, z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej będących w pierwszej remisji całkowitej, prowadząc do znamienego wydłużenia przeżycia całkowitego, jak i przeżycia bez progresji choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co odpowiada na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z ALL.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (z ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisji, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL] w ramach programu lekowego.

Blinicyto posiada status leku sierocego (EU/3/09/650), stosowanego w chorobie rzadkiej (ALL).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 03.02.2025 r.):

- ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) z lat 2020-2024;
- AACR (*American Association for Cancer Research*) z lat 2020-2024;
- ASH (*American Society of Hematology*) z lat 2020-2024;
- EHA (*European Hematology Association*) z lat 2021-2024;
- ASTRO (*American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*) z lat 2020-2024;
- EACR (*European Association for Cancer Research*): z lat 2020-2024;
- ECCO (*European Cancer Organization*) do 2024 roku;
- ESMO (*European Society for Medical Oncology*) z lat 2020-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	blinatumomab[all] OR blinatumomab[nm]
2	"acute lymphoblastic leukemia"[all] OR "acute lymphoblastic leukaemia"[all]
3	consolidation[tw]
4	#1 AND #2 AND #3

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

Nr	Kwerendy
1	('blinatumomab'/exp OR blinatumomab) AND [embase]/lim
2	('acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukaemia') AND [embase]/lim
3	consolidation AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3

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

Nr	Kwerendy
1	blinatumomab
2	"acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukaemia"
3	consolidation
4	#1 AND #2 AND #3

Wyszukiwanie przeprowadzono do 11.02.2025 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Blincyto 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej; - stan sprawności 0-2 według skali ECOG; - ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; - brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; - ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu; - pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych)	- dzieci lub młodzież (wiek <18 lat); - obecność genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; - nieosiągnięcie pierwszej całkowitej remisji; - obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego BLINCYTO (Blin+CTH)	Blinatumomab stosowany w ramach innej terapii niż konsolidująca lub niestanowiący części terapii konsolidującej
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Standardowa terapia konsolidująca (standardowe protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką) (CTH)	Inne schematy leczenia nie wskazane jako komparator.
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS); - przeżycie bez nawrotu choroby (RFS); - odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii; - wystąpienie przeciwciał przeciwko blinatumomabowi; - jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta; - bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane [AEs] ogółem, najczęściej występujące AEs, ciężkie AEs, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [TEAEs], zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne)	- farmakokinetyka i farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały	- badania wczesnej, I/II fazy - badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - analizy ekonomiczne, badania kosztów - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	(doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; nieopublikowane materiały dostarczone przez Wnioskodawcę	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

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

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 11.02.2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 82 w Pubmed, 409 w Embase i 66 w Cochrane (łącznie 557, w tym 110 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 101 opracowań wtórnych, spośród których 5 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających blinatumomab stosowany w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19.

Ostatecznie do niniejszego raportu nie włączono żadnych przeglądów systematycznych, ponieważ żadne z analizowanych opracowań nie spełniało kryteriów przeglądu systematycznego (przyczyny wykluczeń poszczególnych publikacji zamieszczono w załączniku).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 11.02.2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 82 w Pubmed, 409 w Embase i 66 w Cochrane (łącznie 557, w tym 110 duplikaty).

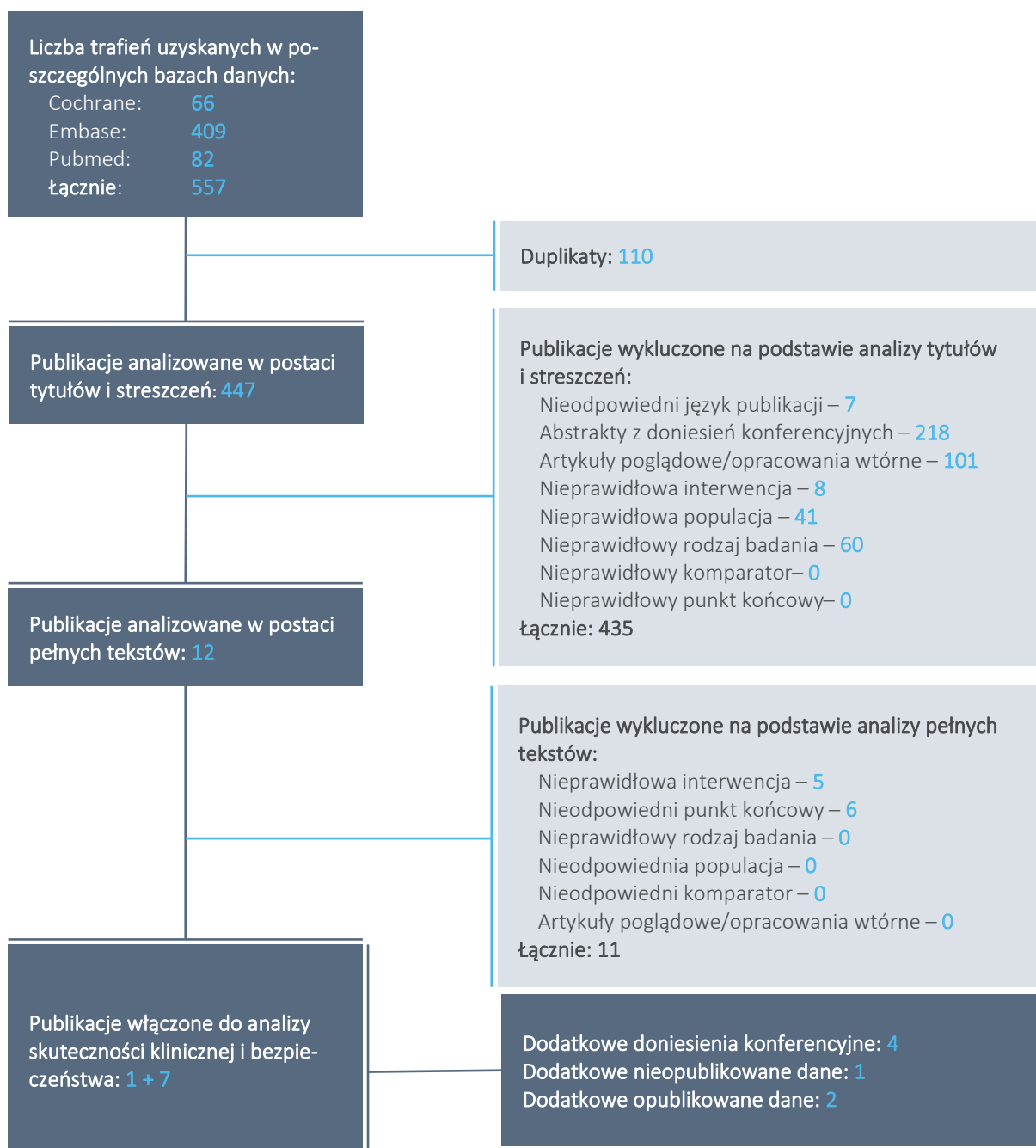
Analiza tytułów i streszczeń objęła 447 pozycji, spośród których 384 wykluczono na tym etapie – 7 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 190 było doniesieniami konferencyjnymi, a 90 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 53 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 5 oceniało niewłaściwą interwencję, a 39 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 7 publikacji, spośród których 6 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 1 publikacji nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych, a w 5 zastosowano nieodpowiednią interwencję. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 1 publikację zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania – badanie RCT – *E1910*, na podstawie pełnotekstowej publikacji *Litzow 2024*. Ponadto włączono także cztery doniesienia konferencyjne: *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*.

Uwzględniono również nieopublikowane dane do tej próby, dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny z dokumentu *CSR 2023*, jak i informacje przedstawione w *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* na stronie EMA.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 11 lutego 2025 roku.

5 Blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej vs standardowa terapia konsolidująca – badanie RCT *E1910*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją, w którym porównano stosowanie blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii (Blin+CTH) w odniesieniu do schematu leczenia konsolidującego opartego tylko na chemioterapii (CTH) – próbę *E1910*. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów w wieku 30-70 lat z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką limfoblastyczną linii B, bez chromosomu Philadelphia (Ph-, inaczej brak fuzji BCR::ABL1).

Badanie pierwotnie obejmowało pacjentów zarówno z MRD+, jak i MRD-. Najpierw 488 chorych otrzymało leczenie indukcyjne, które składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji (333 chorych), która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Następnie, w fazie terapii konsolidującej uwzględniono 286 pacjentów. W ramach tej fazy następowała randomizacja, w wyniku której włączono 224 (78,3%) pacjentów MRD- (112 zostało przypisanych do Blin+CTH i 112 do CTH) oraz 44 (15,4%) chorych MRD+ (22 zostało przypisanych do Blin+CTH i 22 do CTH). W związku z przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przez FDA 29 marca 2018 r., 18 pacjentów z obecną minimalną chorobą resztkową zostało przydzielonych bezpośrednio do terapii Blin+CTH już bez randomizacji. Wiązało się to z wysokim wskaźnikiem nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów MRD+ i przewidywaniami, że wzrósłby on po decyzji FDA, co spowodowałoby brak możliwości oceny blinatumomabu w tej populacji zgodnie z pierwotnym protokołem próby. Spowodowało to też skupienie się autorów badania na ocenie w populacji MRD- i takie właśnie wyniki zaprezentowano w populacji głównej do opisywanej próby. Niemniej jednak, rejestracja EMA odnośnie blinatumomabu w terapii konsolidującej, jak i analiza EPAR dotyczą populacji bez względu na status MRD, co ma również wpływ na zapisy wnioskowanego programu lekowego. Dlatego w niniejszej analizie najpierw opisano wyniki w populacji ogółem (które prezentowano w danych źródłowych do badania jako analizy *post-hoc*), a następnie z podziałem na status minimalnej choroby resztkowej. Po otrzymaniu leczenia konsolidującego pacjenci przechodzili na terapię podtrzymującą, która była kontynuowana przez 2,5 roku od rozpoczęcia fazy intensyfikacji.

Pierwotnymi głównymi celami badania było porównanie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) między grupami terapii Blin+CTH vs CTH w podgrupie MRD+, MRD- i populacji ogólnej badania. Po zatwierdzeniu blinatumomabu w leczeniu pacjentów MRD+ przez FDA głównym punktem końcowym analizowanego badania stała się ocena przeżycia całkowitego, które zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, w podgrupie pacjentów z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową (MRD-, z ang. *MRD-negative status*), którzy otrzymywali terapię blinatumomabem w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii w odniesieniu do schematu leczenia opartego tylko na chemioterapii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały analizę przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, z ang. *relapse-free survival*), które określono jako czas między randomizacją, a nawrotem choroby lub zgonem, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze, u pacjentów MRD-, jak i ocenę OS i RFS u pacjentów z minimalną chorobą resztkową. Dodatkowo jako analizę *post-hoc* przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej próby, czyli MRD- i MRD+. W ramach niniejszej analizy przedstawiono najpierw informacje o populacji ogólnej, a następnie o pacjentach z MRD- lub MRD+.

Badanie rozpoczęło się w grudniu 2013 r., a przyjęte cele dotyczące włączenia pacjentów spełnione zostały w październiku 2019 r. Przeprowadzono go na terenie Kanady, Izraela i Stanów Zjednoczonych Ameryki. Próba była sponsorowana grantami *the National Cancer Institute of the National Institutes of Health, the National Institute of General Medical Sciences of the National Institutes of Health i the Canadian Cancer Society* oraz częściowo przez firmę Amgen. Badanie zostało zarejestrowane na stronie www.clinicaltrials.gov i otrzymało numer NCT02003222.

We wrześniu 2022 r. komitet do spraw danych i bezpieczeństwa ECOG-ACRIN dokonał oceny wyników trzeciej analizy pośredniej (*interim*) przy medianie obserwacji wynoszącej 43 miesiące i zalecił ich opublikowanie – dane te znalazły się w publikacji głównej do próby, *Litzow 2024*. Dodatkowo w tej samej publikacji, jak i w dokumencie *CSR 2023* oraz *ChPL Blincyto 2025* i *EPAR Blincyto 2025* odnaleziono informacje z okresu obserwacji o medianie 58 miesięcy (data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r.). Do opisu włączono także cztery doniesienia konferencyjne: *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*.

Szczegóły metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania E1910, Blin+CTH vs CTH (*Litzow 2024*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Superiority	IIA/3 (R2; B0; W1)	Mediana: 58 miesięcy^	Tak	Ocena skuteczności:			
				Populacja ogółem (MRD- i MRD+): Blin+CTH: 152 CTH: 134			granty the National Cancer Institute of the National Institutes of Health, the National Institute of General Medical Sciences of the National Institutes of Health i the Canadian Cancer Society oraz częściowo przez firmę Amgen
				Populacja MRD-: Blin+CTH: 112 CTH: 112	Analiza skuteczności: populacja ITT		
				Populacja MRD+: Blin+CTH: 40 CTH: 22	Analiza bezpieczeństwa: populacja chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę Blin+CTH lub CTH	Wieloośrodkowe (Kanada, Izrael i USA)	
				Ocena bezpieczeństwa:			
				Populacja ogółem (MRD- i MRD+): Blin+CTH: 147 CTH: 128			
				Populacja MRD-: Blin+CTH: 111 CTH: 112			
				Populacja MRD+: Blin+CTH: 36 CTH: 16			

[^] najdłuższy dostępny okres obserwacji dla daty odciążenia danych 23 czerwca 2023 r. (publikacja *Litzow 2024* i dokumenty CSR 2023, ChPL *Blincyto 2025* i *EPAR Blincyto 2025*).

Włączeni pacjenci, którzy osiągnęli CR lub CRi oraz otrzymali intensyfikację leczenia po terapii indukcyjnej, zostali poddani randomizacji do dwóch grup w stosunku 1:1, otrzymując w ramach terapii konsolidującej odpowiednio blinatumomab i chemioterapię lub wyłącznie chemioterapię. Randomizacja była stratyfikowana według wieku pacjenta (30 do 54 lat lub ≥ 55 lat), statusu CD20 (pozytywny lub negatywny), stosowania rytuksymabu (tak lub nie) i tego, czy było planowane przeszczepienie (tak lub nie) – przed zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu pacjentów MRD+ przez FDA stratyfikacji obejmowała także status MRD (dodatni lub ujemny). W badaniu nie zastosowano zaślepienia, ale wykonywano zaślepioną ocenę MRD.

W pierwotnym projekcie badania założono, że w celu kontroli ogólnego błędzie typu I na poziomie 0,025, przeżycie całkowite będzie najpierw testowane w podgrupie pacjentów MRD+ przy jednostronnym błędzie typu I wynoszącym 0,02. Jeśli wynik będzie istotny, przeżycie całkowite miało być testowane w podgrupie MRD- przy jednostronnym błędzie typu I wynoszącym 0,025, a jeśli nieznamienny, przeżycie całkowite testowano by w populacji całkowitej badania przy jednostronnym błędzie typu I wynoszącym

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

0,005. Wstępnie założono, że do badania zostanie włączonych 360 pacjentów, a na podstawie badania E2993, założono, że 88% uwzględnionych chorych osiągnie CR lub CRi po chemioterapii indukcyjnej, a 10% zrezygnuje z udziału pomiędzy osiągnięciem CR lub CRi, a randomizacją. Dlatego też przewidywano, że randomizacji do grup Blin+CTH i CTH zostanie poddanych 285 pacjentów.

Po zatwierdzeniu blinatumomabu w leczeniu pacjentów MRD+ przez FDA, przyjęto natomiast, że do badania musi zostać włączonych 488 pacjentów z Ph- ostrą białaczką limfoblastyczną linii B, przy założeniu, że u 190 z nich (39%) minimalna choroba resztkowa będzie niewykrywalna (MRD-) i zostaną oni poddani randomizacji. Przyjęto dla nich 35% wskaźnik wyleczenia długoterminowego (*long-term cure rate*) oraz 13-miesięczną medianę OS w grupie niewyleczonej (*non-cured*) otrzymujących tylko CTH. W ten sposób, biorąc pod uwagę dopasowanie z uwagi na monitorowanie sekwencyjne, próba będzie mieć 80% moc statystyczną, by wykryć o 45% niższe ryzyko wystąpienia zgonu w grupie Blin+CTH w porównaniu do CTH, przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank z poziomem istotności statystycznej wynoszącym 0,025, założeniu 2-letniego okresu obserwacji, co jest równoważne wykryciu poprawy 3-letniego OS z 45% do 64% i określeniu liczby zgonów niezbędnych do przeprowadzenia analizy na 94.

Przeływ pacjentów leczonych blinatumomabem i chemioterapią lub wyłącznie chemioterapią w ramach badania E1910 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przeływ pacjentów w badaniu E1910; Blin+CTH vs CTH.

Status	n (%)
Skryning	766
Faza leczenia indukcyjnego	
Włączenie	488
Brak wdrożenia intensyfikacji leczenia	155 (31,8%*)
Brak rozpoczęcia terapii w ramach fazy leczenia indukcyjnego	8 (1,6%*)
Brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełnym wyzdrowieniem (with incomplete count recovery)	67 (13,7%*)
Wystąpienie AEs, efektów ubocznych czy innego schorzenia mającego wpływ na wyniki	14 (2,9%*)
Wybór alternatywnej terapii	16 (3,3%*)
Progresja lub nawrót choroby	22 (4,5%*)
Zgon	3 (0,6%*)
Wycofanie zgody lub wycofanie decyzją lekarza	11 (2,3%*)
Brak spełnienia wymogów kwalifikacji do fazy intensyfikacji terapii	14 (2,9%*)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Status	n (%*)
Faza intensyfikacji leczenia	
Włączenie	333
Brak wdrożenia leczenia konsolidującego	47 (14,1%*)
Brak rozpoczęcia terapii w ramach fazy leczenia indukcyjnego	2 (0,6%*)
Wystąpienie AEs, efektów ubocznych czy innego schorzenia mającego wpływ na wyniki	6 (1,8%*)
Wybór alternatywnej terapii	12 (3,6%*)
Progresja lub nawrót choroby	19 (5,7%*)
Wycofanie zgody lub wycofanie decyzją lekarza	8 (2,4%*)
Faza leczenia konsolidującego	
Włączenie	286
Pacjenci z niewykrywalną chorobą resztkową (<i>MRD-negative status</i>)	224, poddanych randomizacji do Blin+CTH lub CTH (po 112 pacjentów)
Pacjenci z MRD+	62, w tym 44 poddanych randomizacji do Blin+CTH lub CTH (po 22 pacjentów) i 18 przypisanych bezpośrednio do grupy Blin+CTH
Faza leczenia podtrzymującego	
Włączenie	151
Brak wdrożenia leczenia podtrzymującego	135 (47,2%*)
Brak wdrożenia terapii konsolidującej	11 (3,8%*)
Wystąpienie AEs, efektów ubocznych czy innego schorzenia mającego wpływ na wyniki	9 (3,1%*)
Wybór alternatywnej terapii lub poddanie przeszczepieniu allogenicznemu	75 (26,2%*)
Zgon	5 (1,7%*)
Progresja lub nawrót choroby	18 (6,3%*)
Wycofanie zgody lub wycofanie decyzją lekarza	13 (4,5%*)
Nieznana przyczyna	4 (1,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach wstępnego skryningu do badania włączono 766 chorych, z czego terapię indukcyjną otrzymało 488 pacjentów (63,7%) – najczęstszą przyczyną niewdrożenia tego typu leczenia było posiadanie chromosomu Philadelphia. Do fazy intensyfikacji leczenia włączono 333 chorych (68,2%). Najczęstszymi przyczynami niewłączenia pacjentów do wspomnianej fazy były: brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełnym wyzdrowieniem (*with incomplete count recovery*) (13,7%) oraz progresja i nawrót choroby (4,5%). Do fazy konsolidującej z wykorzystaniem blinatumomabu włączono 286 chorych (85,8%) – głównymi przyczynami braku podjęcia takiej formy leczenia u pacjentów były: progresja lub nawrót choroby (5,7%) bądź wybór terapii alternatywnej (3,6%). Randomizacji w ramach tej fazy zostało

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

poddanych 224 chorych z MRD- i 44 z MRD+, poza tym bezpośrednio do grupy Blin+CTH włączono 18 pacjentów – w ten sposób populację ogólnej analizowaną w ramach skuteczności terapii konsolidującej (*Analysis Set*) stanowiło 152 pacjentów w grupie Blin+CTH i 134 chorych w grupie CTH (odpowiednio w podgrupie MRD- 112 i 112 pacjentów, a w podgrupie MRD+ 40 i 22 chorych). Spośród nich co najmniej jedną dawkę leczenia określonego w protokole otrzymało 147 chorych z grupy Blin+CTH i 128 pacjentów z grupy samej chemioterapii – stanowili oni populację oceny bezpieczeństwa (*Safety Analysis Set*, odpowiednio w podgrupie MRD- 112 i 112 pacjentów, a w podgrupie MRD+ 40 i 22 chorych). Główną przyczyną nierozpoczęcia terapii konsolidującej (5 pacjentów w grupie Blin+CTH i 6 pacjentów w grupie chemioterapii) była progresja choroby lub nawrót choroby przed wdrożeniem leczenia (u 4 pacjentów). Fazę terapii podtrzymującej rozpoczęło 151 chorych (52,8%) – taka terapia nie została wdrożona u analizowanych pacjentów głównie z powodu wyboru terapii alternatywnej lub poddaniu przeszczepieniu allogenicznemu (26,2%) albo z uwagi na progresję lub nawrót choroby (6,3%). Spośród 224 pacjentów z ujemnym statusem MRD, którzy zostali poddani randomizacji, u 22 chorych w każdej z wyróżnionych grup wykonano przeszczepienie allogeniczne w trakcie trwania badania. W momencie daty odcięcia danych przypadającej na 23 czerwca 2023 r. 94 (61,8%) pacjentów z grupy Blin+CTH i 70 (52,2%) chorych z grupy tylko CTH ukończyło terapię zgodnie z protokołem, a 186 poddanych randomizacji wciąż uczestniczyło w badaniu (115 [75,7%] pacjentów w grupie Blin+CTH i 71 [53%] chorych w grupie CTH. Żaden z pacjentów nie ukończył badania (*Litzow 2024 i EPAR Blincyto 2025*).

Jakość próby *E1910* oceniano wg skali Jadad. Randomizację przeprowadzono i opisano w sposób prawidłowy, przedstawiono opis wykluczeń pacjentów z badania. Punktów nie przyznano z powodu braku zaślepienia (badanie *open-label*). W związku z powyższym, badanie *E1910* zostało ocenione na 3 punkty na 5 możliwych – szczegółowe informacje w tym zakresie prezentuje kolejna tabela.

Tabela 7. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *E1910*.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>E1910</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja do dwóch grup w stosunku 1:1 – blinatumomab i chemioterapię (grupa Blin+CTH) i wyłącznie chemioterapię (grupa CTH); Randomizacja była stratyfikowana według wieku pacjenta (30 do 54 lat lub ≥ 55 lat), statusu CD20 (pozytywny lub negatywny), stosowania rytuksymabu (tak lub nie) i tego, czy było planowane przeszczepienie (tak lub nie)	Brak (<i>open-label</i>), ale wykonywano zaślepioną ocenę MRD	Tak, przedstawiono na wykresie

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Bardziej szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu *E1910* przeprowadzono za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych według tego narzędzia przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółową ocenę zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 8. Podsumowanie oceny jakości badania *E1910* według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
RFS	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Bezpieczeństwo	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

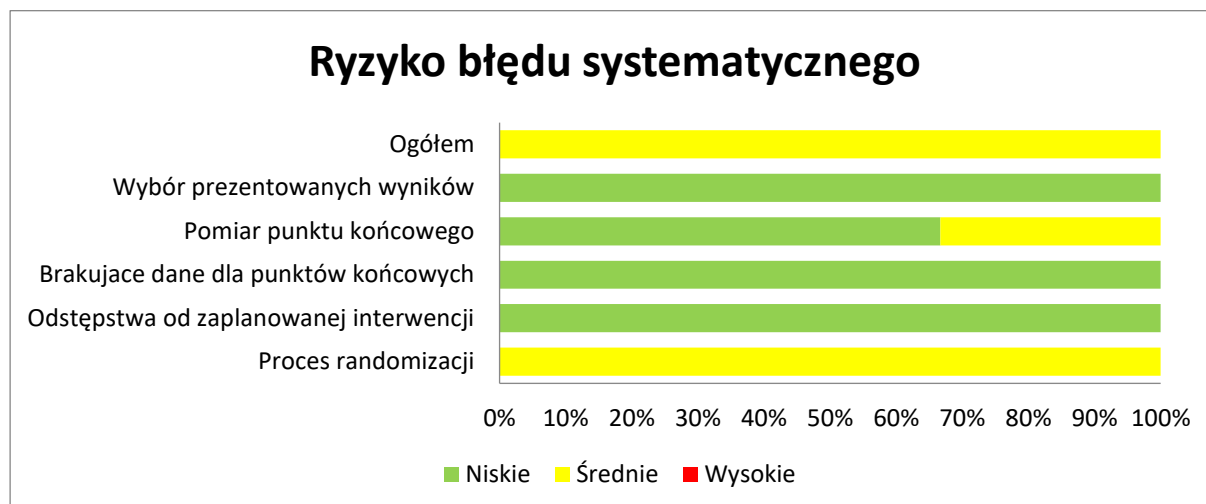
Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1. Wprowadzono również stratyfikację randomizacji względem następujących czynników: wiek pacjenta (30 do 54 lat lub ≥ 55 lat), status CD20 (pozytywny lub negatywny), stosowanie rytuksymabu (tak lub nie) oraz fakt, czy planowane było przeszczepienie (tak lub nie). Z uwagi na ograniczony opis randomizacji – prawidłową metodę jej przeprowadzenia, ale brak informacji o utrzymaniu utajnienia procesu randomizacji, ryzyko wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na średnie. Jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji. Pomimo braku zaślepienia pacjentów i badaczy, przypadki odstępstw od zaplanowanej interwencji, niezgodnych z protokołem badania, były nieliczne, najczęściej nie wynikały one z przyczyn typowych dla badania klinicznego. Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono zgodnie z zasadą ITT – pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli OS, analizowano w populacji chorych MRD-, którzy zostali poddani randomizacji. Z obserwacji nie utracono żadnego pacjenta. Pomimo braku zaślepienia w badaniu ryzyko związane z oceną głównych punktów końcowych oceniono jako niskie – OS i RFS są obiektywnymi punktami końcowymi. W przypadku oceny bezpieczeństwa ryzyko określono jako średnie. Nie stwierdzono również, by przedstawione zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół badania i plan analizy statystycznej, które były przestrzegane oraz dokument *CSR 2023* – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. Ogółem ryzyko występowania błędu systematycznego w opisywanym badaniu określono jako średnie.

Ocenę jakości badania według narzędzia ROB2 podsumowano również na wykresie poniżej.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania E1910 według skali ROB2.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu E1910 kryteria selekcji osób przedstawiono w formie kryteriów włączenia, bez definiowania kryteriów wykluczenia – opisano informacje z protokołu próby po zmianach, datowanego na 20 stycznia 2023 r.

Biorąc pod uwagę fazę leczenia indukcyjnego, do badania E1910 włączono pacjentów w wieku 30-70 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną linii B, nowo zdiagnozowaną z użyciem immunofenotypowania szpiku kostnego lub krwi obwodowej, przy czym kwalifikowano także pacjentów z ekspresją antygenu mieloidnego, ale jednoznacznym immunofenotypem limfoidalny. Biopsja szpiku kostnego i aspiracja przed rozpoczęciem badania musiały zostać wykonane ≤ 1 tydzień przed włączeniem do badania. Wymagano, by u pacjentów nie występował chromosom Philadelphia, który musiał zostać potwierdzony z użyciem konwencjonalnej cytogenetyki, FISH i/lub PCR – chorzy, u których w konwencjonalnej cytogenetyce potwierdzono brak chromosomu Philadelphia, musieli mieć wykonane badanie FISH lub PCR w celu wykrycia BCR/ABL, aby wykluczyć ukryte translokacje. Stopień sprawności ECOG pacjentów uwzględnionych w próbie musiał mieścić się przed włączeniem do fazy terapii indukcyjnej w zakresie 0-3. Wymagano, aby pacjenci charakteryzowali się prawidłowymi badaniami laboratoryjnymi, jak i określonym typem HLA. U chorych nie mogły występować: inna, aktywna choroba nowotworowa, współistniejące uszkodzenia narządów lub problemy medyczne, które mogą wpływać na wynik leczenia, wcześniejsze schorzenia hematologiczne, zawału mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), niekontrolowana

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowana arytmia serca, istotne patologie ośrodkowego układu nerwowego, takie jak padaczka czy ciężkie urazy mózgu, nieprawidłowa frakcja wyrzutowa serca, aktywne i niekontrolowane zakażenie. Pacjenci z potwierdzonym zakażeniem wirusem HIV byli włączani do badania po spełnieniu określonych warunków. Kobiety włączane do fazy terapii indukcyjnej nie mogły być w ciąży ani karmić piersią, a zarówno kobiety, jak i mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym musiały stosować dwie wysoce skuteczne formy antykoncepcji.

Następnie do fazy intensyfikacji leczenia włączano chorych, którzy osiągnęli CR lub CRi, łącznie z zachowanymi dowodami takiej odpowiedzi z krwi obwodowej. Ich stopień sprawności wg ECOG musiał mieścić się w zakresie 0-2. Dodatkowymi kryteriami były: ujemny wynik badania ośrodkowego układu nerwowego/płynu mózgowo-rdzeniowego na białaczkę, brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym oraz z prawidłowymi wynikami wyróżnionych badań laboratoryjnych.

W przypadku leczenia konsolidującego u pacjentów musiano stwierdzić remisję w oparciu o badanie krwi obwodowej oraz CR lub CRi, potwierdzone w ponownym badaniu aspiracyjnym i biopsji szpiku kostnego. Wymagano stopnia sprawności wg ECOG 0-2, braku jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym oraz prawidłowych wartości poszczególnych badań laboratoryjnych. Konieczne były również dostarczenie aspiratów szpiku kostnego w celu centralnej oceny MRD, którą przeprowadza *ECOG-ACRIN Leukemia Translational Research Laboratory* – jej wyniki musiały trafić do placówki je nadsyłającej.

Natomiast terapię podtrzymującą stosowano u pacjentów z dowodami na remisję, pochodzącymi z krwi obwodowej, a także z CR i CRi, które potwierdzone zostały w ponownym badaniu aspiracyjnym i biopsji szpiku kostnego. Dodatkowo u chorych musiał występować stopień sprawności 0-3 wg ECOG i brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym.

Cześć pacjentów mogła mieć wykonane przeszczepienie allogeniczne. W tym celu musiano zidentyfikować odpowiedniego dawcę – nie stosowano ograniczeń dotyczących typu dawcy i mógł on być rodzeństwem pacjenta bądź zgodnym lub niezgodnym dawcą spokrewnionym czy zgodnym haplotypem rodzinnym lub dawcą krwi pępowinowej (pojedynczy lub podwójny). Konieczne było również spełnienie wymogów fazy leczenia konsolidującego, a pacjenci musieli przestrzegać schematu leczenia i okresu obserwacji oraz mieć niezbędne wsparcie społeczne, by umożliwić tę zgodność.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów do badania *E1910* podsumowano w tabeli poniżej.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 9. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badania E1910 (Litzow 2024).

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Faza leczenia indukcyjnego		
Jednostka chorobowa	- Nowo zdiagnozowana ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) linii B w oparciu o immunofenotypowanie szpiku kostnego lub krwi obwodowej (kwalifikowano także pacjentów z ekspresją antygenu mieloidalnego, ale jednoznacznym immunofenotypem limfoidalnym) - Dojrzała (<i>mature</i>) ALL linii B (białaczka podobna do Burkitta) nie była uwzględniana w badaniu - Biopsja szpiku kostnego i aspiracja przed rozpoczęciem badania musiały zostać wykonane ≤ 1 tydzień przed uwzględnieniem w próbie - Analizę cytogenetyczną należy wykonać z diagnostycznego szpiku kostnego (preferowane) lub w przypadku niewystarczającej liczby krążących blastów z krwi obwodowej; zalecane jest badanie FISH w kierunku znanych nieprawidłowości ALL linii B, w tym t(9;22) (<i>BCR/ABL1</i>), t(12;21) (<i>ETV6/RUNX1</i>), t(1;19) (<i>PBX1/TCF3</i>), +4,+10,+17, (Cen4/Cen10/Cen17), t(11q23;var), (<i>MLL</i>), del(9p) (<i>CDKN2A/Cen9</i>) i t(14;var) (<i>IGH</i>); pacjent może zgłosić się do badania, nawet jeśli ma mało lub nie ma krążących blastów i nie można uzyskać odpowiedniej próbki szpiku kostnego do analizy cytogenetycznej - Brak chromosomu Philadelphia (inaczej brak fuzji <i>BCR::ABL1</i>), który musiał zostać potwierdzony z użyciem konwencjonalnej cytogenetyki, FISH i/lub PCR - Chorzy, u których w konwencjonalnej cytogenetyce potwierdzono brak chromosomu Philadelphia, musieli mieć wykonane badanie FISH lub PCR w celu wykrycia <i>BCR/ABL</i>, aby wykluczyć ukryte translokacje	Nie zdefiniowano
Kryteria ogólne	- Pacjenci w wieku ≥ 30 i ≤ 70 lat - Stan sprawności wg ECOG 0-3	Nie zdefiniowano
Pozostałe kryteria	- Brak, innej aktywnej choroby nowotworowej w trakcie leczenia - Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane ≤ 48 godzin przed uwzględnieniem w próbie: - Bezpośrednia bilirubina w surowicy < 2 mg/dl - Całkowita bilirubina w surowicy ≤ 3 mg/dl - Kreatynina w surowicy < 2 mg/dl - Zalecenie dotyczące prawidłowego funkcjonowania wątroby nie obowiązują, jeśli dysfunkcja tego organu jest spowodowana naciekaniami białaczki - Pacjenci powinni mieć określony typ HLA (A, B, C, DR i DQ) w fazie terapii indukcyjnej lub posiadać pisemne oświadczenie, dlaczego nie powinni być poddawani typowaniu HLA (zawieszone na schemacie przepływu)	Nie zdefiniowano

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- Brak współistniejących uszkodzeń narządów lub problemów medycznych, które mogą wpływać na wynik leczenia, np. zaburzenia psychiczne, nadużywanie narkotyków czy ciąża - Pacjenci z potwierdzonym zakażeniem wirusem HIV są włączani do badania, jeśli spełniają wszystkie następujące kryteria: - Brak powikłań związanych z AIDS w wywiadzie poza niską liczbą komórek CD4+ T ($<200/\text{mm}^3$) przed rozpoczęciem skojarzonej terapii antyretrowirusowej; liczba komórek CD4+ T może nie być informacyjna ze względu na białaczkę i nie powinna być stosowana jako kryterium wykluczenia, jeśli jest niska - Dobry stan zdrowia chorego z HIV z wysokim prawdopodobieństwem prawie normalnego życia, gdyby nie obecność białaczki - Wiremia HIV < 200 kopii/mm^3 - Leczenie skojarzoną terapią przeciwwirusową z minimalnymi interakcjami farmakokinetycznymi z analizowanym leczeniem i minimalnie nakładającą się toksycznością z badaną terapią - Brak terapii inhibitorami proteazy lub stosowanymi codziennie preparatami zawierającymi kobicistat, stawudynę lub schematów zawierających stawudynę lub zydowudynę - Zaleca się stosowanie schematu leczenia inhibitorem integrazy bądź dolutegrawirem w połączeniu z fumaranem dizoproksylu/emtrycytabiną lub dolutegrawirem w połączeniu z alafenamidem tenofowiru/emtrycytabiną - Brak wcześniejszych schorzeń hematologicznych - Brak w wywiadzie niedawnego zawału mięśnia sercowego (w ciągu 3 miesięcy), niekontrolowanej zastoinowej niewydolności serca i niekontrolowanej arytmii serca - Brak w wywiadzie ani obecności klinicznie istotnej patologii ośrodkowego układu nerwowego, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie urazu mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza lub inne, istotne nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego - Prawidłowa frakcja wyrzutowa serca w badaniu MUGA przed leczeniem lub echokardiogramem w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania (frakcja wyrzutowa w spoczynku $\geq 40\%$ lub $\geq 5\%$ wzrostu podczas wysiłku), frakcja skrócenia w badaniu echokardiograficznym $\geq 24\%$ lub w zakresie wartości prawidłowych dla danej placówki - Brak aktywnego, niekontrolowanego zakażenia - Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią z powodu podawania teratogenicznej chemioterapii i nie mogą zająć w ciążę ani karmić piersią podczas analizowanej terapii i przez co najmniej 3 miesiące po jej zakończeniu; kobiety w wieku rozrodczym musiały powstrzymać się od aktywności seksualnej lub stosować dwie wysoce skuteczne metody antykoncepcji przez cały czas trwania analizowanej terapii i przez	

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	co najmniej 3 dodatkowe miesiące po ostatniej dawce leczenia	
	- Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonane badanie z krwi lub moczu w ciągu 2 tygodni przed rejestracją, aby wykluczyć ciążę; kobiety w wieku rozrodczym zdefiniowano jako każdą kobietę, niezależnie od orientacji seksualnej lub tego, czy przeszła podwiązanie jajowodów, która spełnia następujące kryteria: - Nie przeszła histerektomii ani obustronnej owariektomii - Nie była naturalnie po menopauzie przez przynajmniej 24 kolejne miesiące (tj. miała miesiączkę w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 24 miesięcy) - Mężczyźni, którzy mają partnerkę w wieku rozrodczym, muszą stosować dwie wysoce skuteczne formy antykoncepcji przez cały czas trwania analizowanej terapii i przez co najmniej 3 dodatkowe miesiące po ostatniej dawce leczenia; z kolei mężczyźni, którzy mają partnerkę w ciąży, we wspólnym okresie muszą stosować prezerwatywę podczas aktywności seksualnej - Wyrażenie świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu	
Faza intensyfikacji leczenia		
Jednostka chorobowa	Osiągnięcie CR lub CRi, łącznie z zachowanymi dowodami takiej odpowiedzi z krwi obwodowej	Nie zdefiniowano
Kryteria ogólne	Stan sprawności wg ECOG 0-2	Nie zdefiniowano
Pozostałe kryteria	- Ujemny wynik badania ośrodkowego układu nerwowego/płynu mózgowo-rdzeniowego na białaczkę - Brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym - Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane ≤ 48 godzin przed uwzględnieniem w próbie: - Kreatynina w surowicy < 2 mg/dl - Bezpośrednia bilirubina w surowicy < 2 mg/dl - Całkowita bilirubina w surowicy ≤ 3 mg/dl - AST i ALT < 3×GGN	Nie zdefiniowano
Faza leczenia konsolidującego		
Jednostka chorobowa	Dowody na remisję pochodzące z krwi obwodowej i CR lub CRi, potwierdzone w ponownym badaniu aspiracyjnym i biopsji szpiku kostnego	Nie zdefiniowano
Kryteria ogólne	Stan sprawności wg ECOG 0-2	Nie zdefiniowano
Pozostałe kryteria	- Brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym - Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane ≤ 48 godzin przed uwzględnieniem w próbie: - Całkowita bilirubina < 1,5×GGN (chyba, że jest związana z zespołem Gilberta lub MeulengraCTHa) - Kreatynina w surowicy < 1,5×GGN	Nie zdefiniowano

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dostarczenie aspiratów szpiku kostnego w celu centralnej oceny MRD, którą przeprowadza <i>ECOG-ACRIN Leukemia Translational Research Laboratory</i>, której wyniki muszą trafić do placówki je nadsyłającej	
Przeszczepienie allogeniczne		
Ogółem	- Identyfikacja odpowiedniego dawcy – brak ograniczeń dotyczących typu dawcy, w tym zgodne rodzeństwo, zgodny lub niezgodny dawca niespokrewniony, zgodny haplotyp rodzinny lub dawca krwi pępowinowej (pojedynczy lub podwójny) - Spełnienie kryteriów dotyczących fazy leczenia konsolidującego - Od pacjentów wymagano przestrzegania schematu leczenia i okresu obserwacji oraz posiadania niezbędnego wsparcia społeczne, by umożliwić tę zgodność	Nie zdefiniowano
Terapia podtrzymująca		
Jednostka chorobowa	Dowody na remisję pochodzące z krwi obwodowej i CR lub CRI, potwierdzone w ponownym badaniu aspiracyjnym i biopsji szpiku kostnego	Nie zdefiniowano
Kryteria ogólne	Stan sprawności wg ECOG 0-3	Nie zdefiniowano
Pozostałe kryteria	Brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym	Nie zdefiniowano

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu *E1910* były zbliżone w analizowanych grupach. W poniższej tabeli zamieszczono dane na temat charakterystyk wyjściowych populacji ogólnej próby (MRD- i MRD+), pochodzące z dokumentu *EPAR Blincyto 2025* i *ChPL Blincyto 2025*. Informacje o chorych z populacji MRD- z publikacji głównej *Litzow 2024* podsumowano w sposób tabelaryczny w załączniku.

Do grupy Blin+CTH włączono 152 chorych (40 MRD+ [26,3%] i 122 MRD- [73,7%]), natomiast do CTH 134 pacjentów (22 MRD+ [16,4%] i 112 MRD- [83,6%]). Ogółem spośród 286 pacjentów włączonych do etapu 3 badania (faza konsolidacji) 224 było MRD-, a 62 MRD+. Tych 224 chorych MRD- w wyniku randomizacji zostało rozdzielonych do grupy Blin+CTH i CTH (po 112 pacjentów), natomiast w przypadku chorych MRD+ 44 podlegało randomizacji (po 22 do każdej z grup), a kolejny 18 po zmianie protokołu i rejestracji blinatumomabu w MRD+ zostało włączonych bezpośrednio na blinatumomab.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Mediana wieku w grupie Blin+CTH wynosiła 51,0 roku, a w grupie kontrolnej 50,5 roku. Odsetek kobiet i mężczyzn wynosił około 50%. Najczęściej (57,2% w grupie Blin+CTH i 60,4% w grupie CTH) pacjenci wykazywali obecność objawów choroby, które nie utrudniały chodzenia i wykonywania lekkiej pracy – stopień 1 wg skali ECOG. Średni wzrost wynosił 170 cm, a średnia masa ciała około 87 kg. Zaangażowanie szpiku kostnego stwierdzono u 6,6% pacjentów z grupy blinatumomabu i 0,7% z grupy samej chemioterapii. Najczęstszym statusem MRD był ujemny, odpowiednio 73,7% i 83,6%. Wcześniejszą operację przeszło ogółem 4,5% pacjentów, a radioterapię 2,8% chorych.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji ogólnej (MRD- i MRD+), Blin+CTH vs CTH, badanie E1910 (EPAR Blincyto 2025 i ChPL Blincyto 2025).

Charakterystyka wyjściowa		Blin+CTH, N = 152 N = 40 MRD+; N = 112 MRD-	CTH, N = 134 N = 22 MRD+; N = 112 MRD-
Wiek [lata]			
Mediana (zakres), średnia (SD)		51,0 (30-69), 49,6 (11,0)	50,5 (30-70), 50,2 (12,0)
Podgrupa wiekowa, n (%)	<55	92 (60,5%)	76 (56,7%)
	≥55	60 (39,5%)	58 (43,3%)
Płeć, n (%)			
Kobiety		83 (54,6%)	64 (47,8%)
Mężczyźni		69 (45,4%)	70 (52,2%)
Stan sprawności w skali ECOG¹, n (%)			
0		57 (37,5%)	49 (36,6%)
1		87 (57,2%)	81 (60,4%)
2		8 (5,3%)	4 (3,0%)
Wzrost [cm]			
Mediana (zakres)		170,20 (62,7-1193,0)	170,00 (117,9-193,0)
Średnia (SD)		169,47 (13,03)	170,00 (10,82)
Masa ciała [kg]			
Mediana (zakres)		85,60 (35,5-157,4)	83,20 (49,2-182,4)
Średnia (SD)		86,44 (22,47)	87,38 (21,90)
Zaangażowanie szpiku kostnego			
Tak		10 (6,6%)	1 (0,7%)
Nie		137 (90,1%)	132 (98,5%)
Nieokreślone		5 (3,3%)	1 (0,7%)
Status MRD (%)			
+		40 (26,3%)	22 (16,4%)
-		112 (73,7%)	112 (83,6%)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka wyjściowa	Blin+CTH, N = 152 N = 40 MRD+; N = 112 MRD-	CTH, N = 134 N = 22 MRD+; N = 112 MRD-
Wcześniejsza operacja (%)		
Tak	6 (3,9%)	7 (5,2%)
Nie	146 (96,1%)	127 (94,8%)
Wcześniejsza radioterapia (%)		
Tak	4 (2,6%)	4 (3,0%)
Nie	148 (97,4%)	130 (97,0%)

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostali poddane osoby badane

Chemioterapię wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993, którą otrzymywali chorzy włączeni do badania *E1910*, ustalono na podstawie wcześniejszego badania *E2993* (Goldstone 2008, Rowe 2005). Wprowadzono modyfikacje mające na celu jej upodobnienie do terapii stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. Polegały one na: zmniejszeniu dawki daunorubicyny, zastąpieniu asparaginazy pochodzącej od *Escherichia coli* pegaspargazą (z jej pominięciem w dwóch cyklach terapii indukcyjnej i zmniejszeniem dawki w fazach intensyfikacji i konsolidacji u pacjentów w wieku ≥ 55 lat), stosowanie deksametazonu zamiast prednizonu, wydłużeniu 2. cyklu terapii indukcyjnej z 28 do 42 dni, a w kolejnej poprawce do protokołu opcjonalne dodanie terapii rytuksymabem, jeśli pacjent był CD20-dodatni.

Leczenie indukcyjne składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji, która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego.

Następnie, po regeneracji liczby komórek po leczeniu intensyfikującym, przeprowadzano ocenę szpiku kostnego w ramach analizy centralnej za pomocą sześciokolorowej cytometrii przepływowej. Pacjenci z remisją morfologiczną z MRD wynoszącą $< 0,01\%$ komórek białaczkowych w szpiku kostnym byli uznawani za pacjentów MRD- i losowo przydzielani do grupy kontrolnej, w której otrzymali 4 cykle chemioterapii konsolidacyjnej (grupa CTH) lub grupy blinatumomabu (Blin+CTH), w której chorzy otrzymywali te same 4 cykle chemioterapii, do których dodano 4 cykle leczenia blinatumomabem. Pacjenci z drugiej grupy otrzymywali dwa cykle Blin w dawce 28 μg dziennie przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą między cyklami, a następnie 3 cykle chemioterapii, 1 cykl blinatumomabu, 1 cykl chemioterapii i 1 cykl blinatumomabu. W pierwotnym protokole próby pacjenci z MRD+ również byli poddawani randomizacji.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

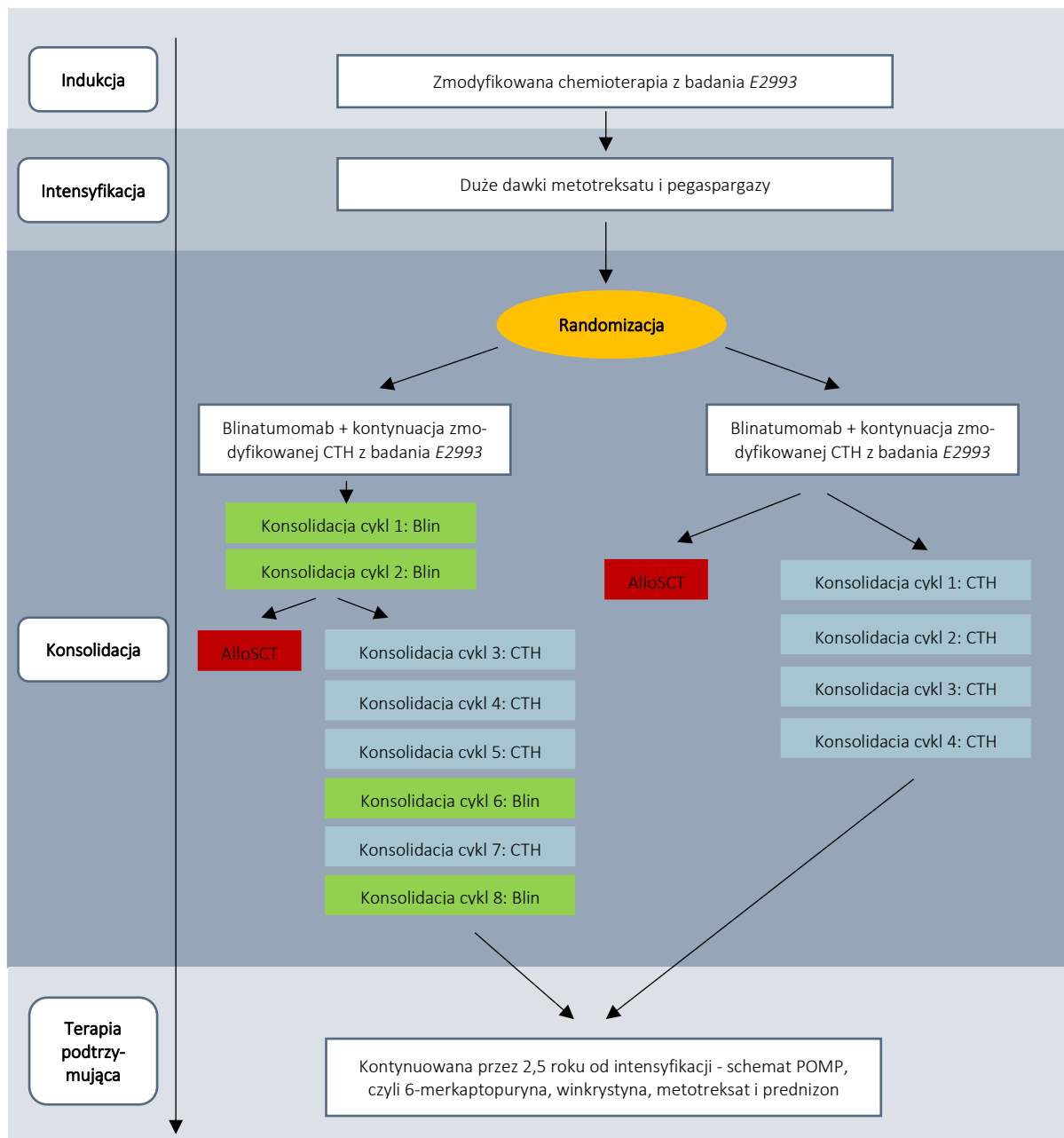
Natomiast po zatwierdzeniu terapii blinatumomabem u pacjentów z MRD+, dodano poprawkę do protokołu, na podstawie której chorzy z MRD+ byli przydzielani bezpośrednio do grupy Blin. W doniesieniu konferencyjnym *Luger 2023* podano, że w grupie Blin+CTH 12 pacjentów otrzymało 1 cykl Blin (11%), 32 pacjentów 2 cykle (29%), 4 pacjentów 3 cykle (4%), a 63 chorych 4 cykle (57%). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Podoltsev 2024* podano, że w podgrupie pacjentów starszych (≥ 55 lat) wśród pacjentów MRD- odsetki te wyniosły odpowiednio 13,3%, 31,1%, 4,4% i 51,1% (na 93 pacjentów), a wśród chorych MRD+ 2 cykle otrzymało 63,6% pacjentów, a 4 36,4% chorych (na 25 pacjentów). W *ChPL Blincyto 2025* przedstawiono dodatkowo, że średnia liczba cykli Blin u pacjentów, którzy otrzymali alloSCT wyniosła w podgrupie MRD+ 1,93 ($n = 15$), a w podgrupie MRD- 1,95 ($n = 22$). Natomiast wśród chorych bez alloSCT wartości te wyniosły odpowiednio 2,90 ($n = 21$) i 3,30 ($n = 89$). Co więcej w *EPAR Blincyto 2025* podano, że średnia/mediana liczby ukończonych cykli w grupie Blin+CTH w populacji ogólnej wyniosła 2,9/3,0 (SD: 1,1, zakres: 1-4, $n = 135$), a poszczególne cykle ukończyło: 135 (91,8%) chorych cykl 1, 122 (83,0%) pacjentów cykl 2, 75 (51,0%) chorych cykl 3 i 64 (43,5%) pacjentów cykl 4.

Po otrzymaniu leczenia konsolidującego pacjenci przechodzili na terapię podtrzymującą, która była kontynuowana przez 2,5 roku od rozpoczęcia fazy intensyfikacji. Planowany czas trwania badania był taki sam w obu wyodrębnionych grupach. Obejmowała ona schemat POMP, czyli 6-merkaptopurynę, winkrystynę, metotreksat i prednizon.

Pacjenci uwzględnieni w analizowanym badaniu mieli zgodę na otrzymanie przeszczepienia allogenicznego od dowolnego dawcy i zastosowanie dowolnego schematu kondycjonującego po co najmniej dwóch cyklach blinatumomabu w grupie Blin lub w dowolnym momencie po rozpoczęciu chemioterapii konsolidacyjnej w grupie kontrolnej. Spośród 224 pacjentów z ujemnym statusem MRD, którzy zostali poddani randomizacji, u 22 chorych w każdej z wyróżnionych grup wykonano przeszczepienie allogeniczne w trakcie trwania badania. Natomiast po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu i przejściu na terapię alternatywną, przeszczepienie allogeniczne otrzymało dodatkowo 6 chorych w grupie Blin+CTH i 10 pacjentów z grupy chemioterapii.

Szczegółowa charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *E1910* została przedstawiona w tabeli zamieszczonej w załączniku, a graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 3. Schemat procedur stosowanych w badaniu E1910.



Odnaleziono także szczegółowe informacje o przyczynach zakończenia leczenia w dwóch wyróżnionych grupach terapii konsolidującej – dotyczyło to 67 chorych z grupy Blin+CTH i 57 pacjentów z grupy CTH. Zamieszczono je w tabeli poniżej – w większości przypadków były one częstsze podczas terapii Blin+CTH, jedynie odsetek chorych z progresją lub nawrotem choroby podczas terapii był wyższy w grupie leczenia tylko chemioterapią.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 11. Szczegółowe przyczyny zakończenia leczenia konsolidującego; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

Przyczyna zakończenia leczenia	Blin+CTH, N = 67	CTH, N = 57
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)		
Zdarzenia niepożądane/komplikacje	6 (9%)	2 (3,5%)
Alternatywna terapia	4 (6%)	3 (5,3%)
Zgon	3 (4,5%)	2 (3,5%)
Progresja lub nawrót choroby podczas terapii	7 (10%)	11 (19,3%)
Inne	2 (3%)	10 (17,5%)
Brak leczenia z powodu komplikacji wynikających z innej choroby	1 (1,5%)	0 (0%)
Wycofanie zgody przez pacjenta	7 (10%)	2 (3,5%)
Zakończenie terapii zgodnie z kryteriami z protokołu	37 (55%)	27 (47,4%)

5.4 Wiarygodność zewnętrzna

W kolejnej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (na zielono zaznaczono zgodność z badaniem E1910).

Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego*	Kryteria w badaniu E1910	Zgodność/uwagi
ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B	Nowo zdiagnozowana ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) linii B w oparciu o immunofenotypowanie szpiku kostnego lub krwi obwodowej (kwalifikowano także pacjentów z ekspresją antygenu mieloidalnego, ale jednoznacznym immunofenotypem limfoidalnym)	zgodne
wiek 18 lat i powyżej;	Pacjenci w wieku ≥ 30 i ≤ 70 lat	częściowo zgodne, ale zapadalność na ALL u dorosłych wzrasta ponownie >55 rż
stan sprawności 0-2 według skali ECOG;	Stan sprawności wg ECOG 0-2**	zgodne
ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;	Nowo zdiagnozowana ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) linii B w oparciu o immunofenotypowanie szpiku kostnego lub krwi obwodowej (kwalifikowano także pacjentów z ekspresją antygenu mieloidalnego,	zgodne, do PL włączani są chorzy w pierwszej remisji, czyli nowo zdiagnozowani po leczeniu indukującym

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego*	Kryteria w badaniu E1910	Zgodność/uwagi
	ale jednoznacznym immunofenotypem limfoidalnym)	
brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia;	Brak chromosomu Philadelphia (inaczej brak fuzji BCR::ABL1), który musiał zostać potwierdzony z użyciem konwencjonalnej cytogenetyki, FISH i/lub PCR	zgodne
ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;	W badaniu sprecyzowano, że włączono białaczkę z linii B w oparciu o immunofenotypowanie szpiku kostnego lub krwi obwodowej	zgodne, rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z linii B wymaga potwierdzenia ekspresji antygenu CD19
pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych);	Dowody na remisję pochodzące z krwi obwodowej i CR lub CRi, potwierdzone w ponownym badaniu aspiracyjnym i biopsji szpiku kostnego	zgodne
brak cech aktywnej, klinicznie znaczącej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;	Brak w wywiadzie ani obecności klinicznie istotnej patologii ośrodkowego układu nerwowego, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie urazu mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza lub inne, istotne nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego	zgodne
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;	- Brak współistniejących uszkodzeń narządów lub problemów medycznych, które mogą wpływać na wynik leczenia, np. zaburzenia psychiczne, nadużywanie narkotyków czy ciąża - Pacjenci z potwierdzonym zakażeniem wirusem HIV są włączani do badania, jeśli spełniają określone kryteria - Brak wcześniejszych schorzeń hematologicznych - Brak w wywiadzie niedawnego zawału mięśnia sercowego (w ciągu 3 miesięcy), niekontrolowanej zastoinowej niewydolności serca i niekontrolowanej arytmii serca - Brak w wywiadzie ani obecności klinicznie istotnej patologii ośrodkowego układu	zgodne

Kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego*	Kryteria w badaniu E1910	Zgodność/uwagi
	nerwowego, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie urazu mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza lub inne, istotne nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego • Prawidłowa frakcja wyrzutowa serca w badaniu MUGA przed leczeniem lub echokardiogramem w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania (frakcja wyrzutowa w spoczynku $\geq 40\%$ lub $\geq 5\%$ wzrostu podczas wysiłku), frakcja skrócenia w badaniu echokardiograficznym $\geq 24\%$ lub w zakresie wartości prawidłowych dla danej płci • Ujemny wynik badania ośrodkowego układu nerwowego/płynu mózgowo-rdzeniowego na białaczkę • Brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym • Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane ≤ 48 godzin przed uwzględnieniem w próbie: – Bezpośrednia bilirubina w surowicy < 2 mg/dl – Całkowita bilirubina w surowicy ≤ 3 mg/dl – Kreatynina w surowicy < 2 mg/dl – Zalecenie dotyczące prawidłowego funkcjonowania wątroby nie obowiązują, jeśli dysfunkcja tego organu jest spowodowana naciekaniem białaczki • AST i ALT $< 3 \times \text{GGN}$	
• nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;	• Brak aktywnego, niekontrolowanego zakażenia	• zgodne
• wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;	• Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią z powodu podawania teratogennej chemioterapii i nie mogą zająć w ciążę ani karmić piersią podczas	• zgodne

Kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego*	Kryteria w badaniu E1910	Zgodność/uwagi
	analizowanej terapii i przez co najmniej 3 miesiące po jej zakończeniu • Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonane badanie z krwi lub moczu w ciągu 2 tygodni przed rejestracją, aby wykluczyć ciążę	
• zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;	• Kobiety w wieku rozrodczym musiały powstrzymywać się od aktywności seksualnej lub stosować dwie wysoce skuteczne metody antykoncepcji przez cały czas trwania analizowanej terapii i przez co najmniej 3 dodatkowe miesiące po ostatniej dawce leczenia • Mężczyźni, którzy mają partnerkę w wieku rozrodczym, muszą stosować dwie wysoce skuteczne formy antykoncepcji przez cały czas trwania analizowanej terapii i przez co najmniej 3 dodatkowe miesiące po ostatniej dawce leczenia; z kolei mężczyźni, którzy mają partnerkę w ciąży, we wspomnianym okresie muszą stosować prezerwatywę podczas aktywności seksualnej	• zgodne

* kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie;

** faza leczenia konsolidującego.

Wnioskowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego odpowiadają wskazaniu rejestracyjnemu i kryteriom włączenia do badania E1910, w którym pacjenci po indukcji z całkowitą remisją hematologiczną (CR) lub CR z częściową odnową liczby komórek krwi obwodowej (CRi) (pierwszą całkowitą remisją) kontynuowali badanie i otrzymywali chemioterapię intensyfikującą, a następnie byli randomizowani do grupy otrzymującej produkt BLINCYTO w monoterapii w ramach terapii konsolidującej (pacjenci otrzymywali dwa cykle blinatumomabu w dawce 28 µg dziennie przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą między cyklami, a następnie 3 cykle chemioterapii, 1 cykl leczenia blinatumomabem, 1 cykl chemioterapii i 1 cykl blinatumomabu – w sumie 4 cykle chemioterapii i 4 cykle leczenia blinatumomabem) lub grupy chemioterapii konsolidacyjnej (w której chorzy otrzymywali te same 4 cykle chemioterapii, do których dodano 4 cykle leczenia blinatumomabem). Do badania włączono pacjentów w wieku od 30 do 70 lat, natomiast proponowany program lekowy dotyczy populacji dorosłych. Niemniej ostra białaczka szpikowa ma dwa szczyty wiekowe występowania, w większości dotyczy dzieci (75%), gdzie mediana

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

wieku wynosi 14 lat, natomiast dorośli stanowią około 20%, a zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 rż. (Hołowiecki 2024).

Należy zaznaczyć, że początkowo protokół badania *E1910* zakładał włączenie do badania i poddanie randomizacji zarówno chorych MRD-, jak i MRD+, jednak w związku z uzyskaniem w marcu 2018 r. przez blinatumomab przed FDA przyspieszonej rejestracji (*accelerated approval*) w populacji chorych na ALL MRD+ dokonano zmian w protokole badania, na podstawie których chorzy MRD+ byli przydzielani bezpośrednio do grupy blinatumomabu. Z tego względu, w głównej publikacji do badania *E1910* (Litzow 2024) przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych z MRD-, pomimo iż badanie to oraz oparte o nie dopuszczenie do obrotu obejmuje całą populację chorych na ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 – dane dla tej populacji odnaleziono w dokumentach: *CSR 2023*, który został dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny, *ChPL Blincyto 2025* ze strony Komisji Europejskiej oraz *EPAR Blincyto 2025* na stronie EMA.

5.5 Skuteczność kliniczna

We wrześniu 2022 r. komitet do spraw danych i bezpieczeństwa ECOG-ACRIN dokonał oceny wyników trzeciej analizy pośredniej (*interim*) badania *E1910* przy medianie obserwacji wynoszącej 43 miesiące i zalecił ich opublikowanie. W publikacji *Litzow 2024* przedstawiono właśnie rezultaty tej analizy dla populacji MRD-. Dodatkowo w tej samej publikacji, jak i w dokumencie *CSR 2023* oraz w *ChPL Blincyto 2025* i *EPAR Blincyto 2025* odnaleziono informacje z okresu obserwacji o medianie wynoszącej 58 miesięcy (data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r.) u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej i z minimalną chorobą resztkową.

5.5.1 Przeżycie całkowite

Ocena przeżycia całkowitego (z ang. *overall survival*), zdefiniowanego jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek powodu, wśród chorych z MRD-, była pierwszorzędnym punktem końcowym badania *E1910*. Mediana okresu obserwacji w tej analizie wyniosła 4,5 roku dla obu wyróżnionych w badaniu grup leczenia. Odnaleziono także informacje na temat oceny OS w populacji chorych MRD+ oraz, w ramach analizy *post-hoc*, w populacji ogólnej badania *E1910*, czyli chorych MRD- i MRD+. Dla pierwszej z nich mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 roku dla grupy Blin+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii, a dla drugiej 4,5 roku dla obu wyróżnionych w badaniu grup leczenia.

Pacjenci, którzy pozostawali przy życiu w momencie przeprowadzania analizy, byli cenzorowani. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera. Do porównania OS między wyróżnionymi grupami użyto dwustronnego testu log-rank z wiekiem, statusem CD20, stosowaniem rytuksymabu lub nie oraz planowaniem otrzymania przeszczepienia bądź nie jako czynnikami stratyfikacji.

Pozyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+); Blin+CTH vs CTH; badanie *E1910*.

Punkt końcowy	Blin+CTH	CTH	HR (95% CI)
Populacja ogólna (MRD- i MRD+; N = 152 vs N = 134)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (<i>CSR 2023</i> i <i>EPAR Blincyto 2025</i>)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); [redacted]	no. (4,2.; no.); [redacted]	0,47 (0,30; 0,74), [redacted]
Liczba zdarzeń:	30 (19,7%)	53 (39,6%)	
Półroczne OS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Punkt końcowy	Blin+CTH	CTH	HR (95% CI)
1-roczone OS (95% CI)			
2-letnie OS (95% CI)			
3-letnie OS (95% CI)			
4-letnie OS (95% CI)			
5-letnie OS (95% CI)	79,1% (71,4%; 85,0%)	58,3% (48,8%; 66,7%)	
6-letnie OS (95% CI)			
7-letnie OS (95% CI)^			
Populacja MRD- (N = 112 vs N = 112)			
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	bd.	bd.	
Liczba zdarzeń:	17 (15,2%*)	40 (35,7%*)	0,41 (0,23; 0,73), p = 0,002#
3-letnie OS	85%	68%	
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (Litzow 2024, CSR 2023 i EPAR Blincyto 2025)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); min: 0,1, max: 3,5	no. (5,5; no.); min: 0,1, max: 6,0	
Liczba zdarzeń:	19 (17,0%)	40 (35,7%)	
Półroczne OS (95% CI)	98,2% (93,0%; 99,5%)	99,1% (93,8%; 99,9%)	
1-roczone OS (95% CI)	96,4% (90,7%; 98,6%)	90,0% (82,6%; 94,3%)	
2-letnie OS (95% CI)	90,1% (82,8%; 94,4%)	81,5% (72,8%; 87,6%)	0,44 (0,25; 0,76), p = 0,001^^
3-letnie OS (95% CI)	85,5% (77,5%; 90,9%)	70,0% (60,3%; 77,7%)	
4-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	64,1% (53,9%; 72,7%)	
5-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	62,5% (52,0%; 71,3%)	
6-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	53,3% (37,8%; 66,5%)	
7-letnie OS (95% CI)^	82,4% (73,7%; 88,4%)	53,3% (37,8%; 66,5%)	
Populacja MRD+ (N = 40 vs N = 22)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR Blincyto 2025)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); 1,9 (0,6; no.);		
Liczba zdarzeń:	11 (27,5%)	13 (59,1%)	
Półroczne OS (95% CI)			
1-roczone OS (95% CI)			0,40 (0,14; 1,12), **
2-letnie OS (95% CI)			
3-letnie OS (95% CI)			
4-letnie OS (95% CI)			
5-letnie OS (95% CI)	70,1% (52,0%; 82,5%)	37,8% (17,8%; 57,7%)	

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Punkt końcowy	Blin+CTH	CTH	HR (95% CI)
6-letnie OS (95% CI)			
7-letnie OS (95% CI) [^]			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniu konferencyjnym *Litzow 2023* podano, że HR wyniósł 0,39 (95% CI: 0,14; 1,10), $p = 0,066$, a mediana OS odpowiednio nie osiągnięta vs 22,4 miesiąca;

[^] przeżycie całkowite 8-, 9- i 10-letnie nie zostało oszacowane;

^{^^} w *ChPL Blincyto 2025* i *EPAR Blincyto 2025* podano na wykresie wartość $p = 0,001$, natomiast we wcześniejszej publikacji *Litzow 2024* podano $p = 0,003$;

w doniesieniach konferencyjnych *Litzow 2022* i *Litzow 2023* podano wartość HR wynoszącą 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75), $p = 0,003$, przy liczbie zdarzeń odpowiednio 17 i 39; dodatkowo w abstrakcie *Litzow 2023* podano, że mediana OS odpowiednio nie została osiągnięta vs 71,4 miesiąca.

W okresie obserwacji o medianie 43 miesiące, w populacji MRD- odnotowano 17 zdarzeń w grupie Blin+CTH i 40 w CTH. W grupie Blin+CTH przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,73), $p = 0,002$. Wynik ten spełnił przyjęte w badaniu kryterium zakończenia analizy skuteczności (*stopping boundary for efficacy*) w momencie trzeciej analizy pośredniej, czyli p dwustronnego wynoszącego 0,007.

W okresie o medianie 58 miesięcy w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) odnotowano odpowiednio 30 i 50 zdarzeń, HR wyniósł 0,47 (95% CI: 0,30; 0,74), [REDACTED] i wskazywał na znamienne różnice w przeżyciu całkowitym na korzyść blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie przeżycie całkowite wyniosło [REDACTED] vs [REDACTED]. W populacji MRD-, wartość HR wskazywała na podobne wnioski i wyniosła 0,44 (95% CI: 0,25; 0,76), $p = 0,001$. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie przeżycie całkowite wyniosło 82,4% (95% CI: 73,7%; 88,4%) vs 53,3% (95% CI: 37,8%; 66,5%). Natomiast w populacji MRD+ wartość HR dla OS wyniosła 0,40 (95% CI: 0,14; 1,12), [REDACTED] i wskazywała liczbowo na największe wydłużenie przeżycia całkowitego, ale wynik nie przekroczył progu znamienności statystycznej (była to najmniejsza liczbowo podgrupa). Mediana OS nie została osiągnięta w Blin+CTH, w grupie standardowej terapii konsolidacyjnej wyniosła 1,9 miesiąca. Sześcioletnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W populacji MRD- przeprowadzono także analizę wieloczynnikową, z uwzględnieniem dopasowania z uwagi na płeć, liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny, liczby blastów krwi obwodowej, wyniku ECOG i kategorii łączonego ryzyka molekularnego. HR dla OS uzyskany w tej analizie wyniósł 0,44 (95% CI: 0,23; 0,81). W dodatkowej analizie wrażliwości, w której za zmienną towarzyszącą zależną od czasu (*time-varying covariate*) przyjęto otrzymanie przeszczepienia allogenicznego, hazard względny wyniósł 0,43 (95% CI: 0,24; 0,79).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Dodatkowo w dokumencie *CSR 2023* i *EPAR Blincyto 2025* podano, że nie ma istotnych różnic w przeżyciu całkowitym wśród pacjentów, którzy byli MRD- od początku leczenia konsolidującego w odniesieniu do chorych, którzy brak minimalnej choroby resztkowej uzyskali dopiero po 2 cyklach takiej terapii – odpowiednio HR dla tego porównania wyniósł 0,96 (95% CI: 0,26; 3,48), [REDACTED] w grupie Blin+CTH i 0,69 (95% CI: 0,09; 5,25), [REDACTED] w grupie CTH. W podgrupie pacjentów, którzy w czasie terapii konsolidującej otrzymali przeszczepienie allogeniczne (37 w Blin+CTH i 28 w CTH) zgony wystąpiły u 6/37 (16,2%) chorych w grupie Blin+CTH i 7/28 (25,0%) pacjentów w grupie CTH – HR wyniósł 0,55 (95% CI: 0,19; 1,64), $p = 0,286$. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z podgrup. [REDACTED]

W doniesieniu konferencyjnym *Luger 2023* nie wykazano istotnych różnic w populacji chorych z MRD-, którzy otrzymali 1-2 cykli Blin+CTH w odniesieniu do samej CTH, HR = 0,62 (95% CI: 0,28; 1,34), $p = 0,22$, jak i dla porównania pacjentów, którzy otrzymali 1-2 cykle Blin w odniesieniu do tych, którzy otrzymali 4 cykle tej terapii, HR = 0,39 (95% CI: 0,12; 1,16), $p = 0,076$.

5.5.1.1 Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat analizy OS, którą przeprowadzono w wybranych podgrupach populacji MRD- wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych, klinicznych. Pod względem kierunku obserwowanego efektu wyniki odnotowane w wyodrębnionych podgrupach były spójne z wynikiem odnotowanego dla całej populacji chorych z MRD-ujemnym. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat, z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym, z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1, jak i bez planowanego przeszczepienia allogenicznego.

Tabela 1. Przeżycie całkowite – ocena w podgrupach, populacja MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

Podgrupa	Blin+CTH (N = 112)	CTH (N = 112)	HR (95% CI)
Ogółem	17/112	40/112	0,41 (0,23; 0,73)
Wiek [lata]			
< 55 lat [^]	4/66	21/65	0,16 (0,05; 0,47)[#]
≥ 55 lat ^{^^}	13/46	19/47	0,66 (0,33; 1,35) [#]
Łączone ryzyko molekularne (post-hoc)			
Sprzyjające	0/19	6/28	0,00

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Podgrupa	Blin+CTH (N = 112)	CTH (N = 112)	HR (95% CI)
Średnie	2/22	5/19	0,32 (0,06; 1,65)
Niekorzystne	12/50	24/45	0,39 (0,19; 0,78)
Genotyp podobny do BCR::ABL1			
Tak	2/16	7/15	0,28 (0,06; 1,36)
Nie	15/96	33/97	0,40 (0,22; 0,74)
Planowane przeszczepienie			
Tak	6/36	13/35	0,40 (0,15; 1,05)
Nie	11/76	27/77	0,37 (0,18; 0,75)
Status CD20			
Dodatni	7/45	16/46	0,43 (0,18; 1,04)
Ujemny	1/26	7/26	0,13 (0,02; 1,05)
Stosowanie rytuksymabu			
Tak	5/33	14/36	0,38 (0,14; 1,06)
Nie	3/38	9/36	0,28 (0,08; 1,03)
MRD w momencie randomizacji*			
Niewykrywalna (n = 187)	bd.	bd.	0,51 (0,27; 0,97), p = 0,038**
Między niewykrywalną, a 0,01% (n = 37)	bd.	bd.	0,35 (0,06; 1,94), p = 0,16**

* dane z doniesienia konferencyjnego *Litzow 2023*;

** w pierwszej podgrupie mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup interwencji, a w drugiej nie została osiągnięta w grupie Blin+CTH, a w grupie kontrolnej wyniosła 38,0 miesiąca;

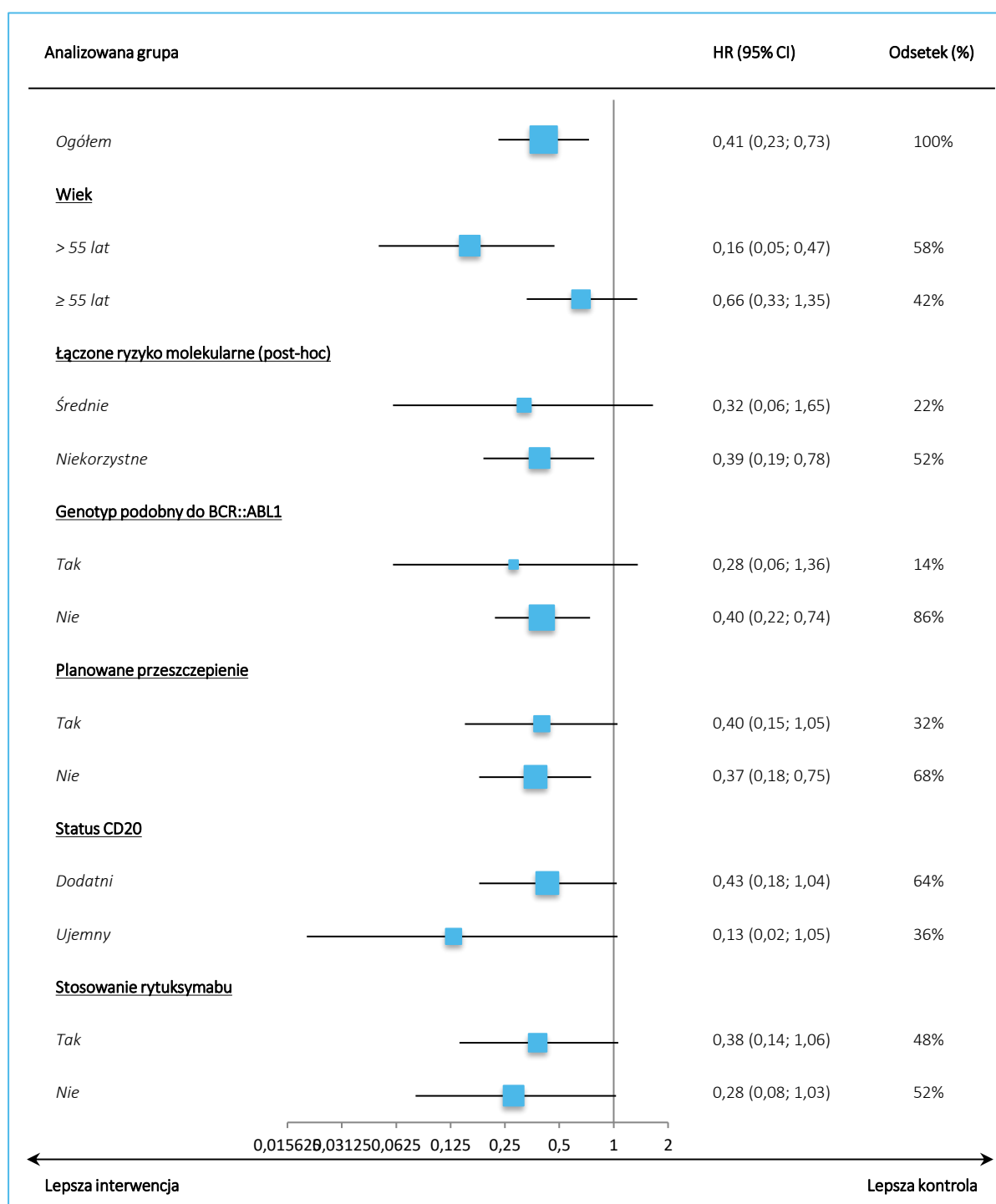
^ 3-letnie OS w tej podgrupie wyniosło 95% dla Blin+CTH i 70% dla CTH;

^^ 3-letnie OS w tej podgrupie wyniosło 70% dla Blin+CTH i 65% dla CTH;

w doniesieniu konferencyjnym *Litzow 2023* podano, że HR dla podgrupy < 55 lat (n = 132) wyniósł 0,18 (95% CI: 0,06; 0,52), p < 0,001, a dla podgrupy > 55 lat (n = 92) 0,77 (95% CI: 0,37; 1,58), p = 0,47; w pierwszej podgrupie mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup interwencji, a w drugiej nie została osiągnięta w grupie Blin+CTH, a w grupie kontrolnej wyniosła 71,4 miesiąca.

Dane te zaprezentowano także w formie graficznej na wykresie poniżej.

Wykres 4. Przeżycie całkowite – ocena w podgrupach, populacja MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.



BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Podoltsev 2024* odnaleziono informacje na temat 3-letniego OS w podgrupie osób starszych (≥ 55 lat) u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej i z minimalną chorobą resztkową. W populacji MRD- wartości te wyniosły 71% w grupie blinatumomau w ramach terapii konsolidującej i 67% w klasycznym leczeniu konsolidującym, natomiast w przypadku pacjentów MRD+ odpowiednio 66% i 44%, przy medianie okresie obserwacji wynoszącej 54,6 miesiąca. Wyniki w tak zdefiniowanej podgrupie były spójne z analizą główną, ale nie osiągnęły znamienności statystycznej, w MRD-: HR = 0,75 (95% CI: 0,37; 1,50) w analizie jednoczynnikowej i 0,56 (95% CI: 0,25; 1,27) w analizie wieloczynnikowej, natomiast w MRD+: HR = 0,66 (95% CI: 0,12; 3,64) w analizie jednoczynnikowej.

5.5.2 Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS)

Przeżycie bez nawrotu choroby (z ang. *Relapse-Free Survival*), zdefiniowano jako czas od włączenia pacjenta do trzeciego etapu badania, czyli randomizacji, aż do momentu wystąpienia nawrotu choroby lub śmierci bez udokumentowanego nawrotu. Pacjenci bez takich zdarzeń w dniu analizy byli cenzorowani.

Ocenę wykonano zarówno w populacji ogólnej badania, czyli chorych MRD- i MRD+ (mediana okresu obserwacji dla nich wyniosła 4,5 roku w obu wyróżnionych grupach leczenia), pacjentów MRD- (mediana okresu obserwacji także wyniosła 4,5 roku zarówno dla Blin+CTH, jak i CTH) oraz chorych MRD+ (mediana okresu obserwacji wyniosła w tej analizie 4,6 roku dla grupy Blin+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii).

Dane dotyczące oceny RFS w badaniu *E1910* prezentuje poniższa tabela.

Tabela 14. Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie *E1910*; Blin+CTH vs CTH; badanie *E1910*.

Punkt końcowy	Blin+CTH	CTH	HR (95% CI)
Populacja ogólna (MRD- i MRD+; N = 152 vs N = 134)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR <i>Blinicyto</i> 2025)			
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	no. (3,7; no.);	
Liczba zdarzeń:	36 (23,7%),	56 (41,8%),	0,53 (0,35; 0,81), p = 0,003
Półroczne RFS (95% CI)			
1-roczone RFS (95% CI)			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Punkt końcowy	Blin+CTH	CTH	HR (95% CI)
2-letnie RFS (95% CI)			
3-letnie RFS (95% CI)			
4-letnie RFS (95% CI)			
5-letnie RFS (95% CI)	75,6% (67,8%; 81,8%)	57,2% (47,9%; 65,4%)	
6-letnie RFS (95% CI)			
7-letnie RFS (95% CI)^			
Populacja MRD- (N = 112 vs N = 112)			
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)			
Mediana RFS (95% CI) [miesiące]	bd.	bd.	
Liczba zdarzeń	24 (21,4%*)	43 (38,4%*)	0,53 (0,32; 0,87)**
3-letnie RFS	80%	64%	
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (Litzow 2024, CSR 2023 i EPAR Blincyto 2025)			
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	no. (5,1; no.);	
Liczba zdarzeń:	25 (22,3%),	43 (38,4%),	
Półroczne RFS (95% CI)			
1-roczone RFS (95% CI)			0,53 (0,32; 0,88)^, p = 0,013
2-letnie RFS (95% CI)			
3-letnie RFS (95% CI)			
4-letnie RFS (95% CI)			
5-letnie RFS (95% CI)	77,0% (67,8%; 83,8%)	60,5% (50,1%; 69,4%)	
6-letnie RFS (95% CI)			
7-letnie RFS (95% CI)^			
Populacja MRD+ (N = 40 vs N = 22)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR Blincyto 2025)			
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	0,6 (0,2; no.);	
Liczba zdarzeń:	11 (27,5%),	13 (59,1%),	
Półroczne RFS (95% CI)			0,37 (0,13; 1,03), p = 0,056
1-roczone RFS (95% CI)			
2-letnie RFS (95% CI)			
3-letnie RFS (95% CI)			
4-letnie RFS (95% CI)			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Punkt końcowy	Blin+CTH	CTH	HR (95% CI)
5-letnie RFS (95% CI)	71,8% (54,8%; 83,3%)	39,4% (19,3%; 59,0%)	
6-letnie RFS (95% CI)			
7-letnie RFS (95% CI) ^{^^}			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniu konferencyjnym *LitZow 2023* podano, że HR wyniósł 0,46 (95% CI: 0,27; 0,78), $p = 0,004$, a mediana RFS odpowiednio nie osiągnięta vs 71,4 miesiąca;

[^] w dokumencie *CSR 2023*, jak i *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* podano, że wartość ta wyniosła 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), w dwóch pierwszych podano wartość $p = 0,013$, a w ostatnim $p = 0,006$; w publikacji *LitZow 2024* podano wartość 0,53 (95% CI: 0,31; 0,89), dla której odnaleziono wartość $p = 0,015$ na stronie strony *clinicaltrials.gov*;

^{^^} przeżycie bez nawrotu choroby 8-, 9- i 10-letnie nie zostało oszacowane.

Wykazano, że w populacji MRD- i MRD+ przeżycie bez nawrotu choroby było istotnie dłuższe podczas terapii z udziałem Blin, HR = 0,53 (95% CI: 0,35; 0,81), $p = 0,003$. Mediany RFS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup (mediana obserwacji 58 miesięcy). Siedmioletnie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED]. Podobnie było w podgrupie MRD-, gdyż zarówno w dłuższym, jak i krótszym okresie obserwacji, HR wyniósł 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88) i 0,53 (95% CI: 0,31; 0,89). Mediany RFS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED]. Wśród chorych MRD+ HR wyniósł 0,37 (95% CI: 0,13; 1,03) i wskazywał na silny trend na korzyść terapii z udziałem Blin. Mediana RFS nie została osiągnięta w grupie Blin+CTH, w standardowym leczeniu konsolidującym wyniosła 0,6 miesiąca. Sześciolatecznie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W populacji MRD- przeprowadzono także analizę wieloczynnikową, z uwzględnieniem dopasowania z uwagi na płeć, liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny, liczby blastów krwi obwodowej, wyniku ECOG i kategorii łączonego ryzyka molekularnego. HR dla OS uzyskane w tej analizie wyniosło 0,57 (95% CI: 0,33; 0,98). W dodatkowej analizie wrażliwości, w której za zmienną towarzyszącą zależną od czasu (*time-varying covariate*) przyjęto otrzymanie przeszczepienia, HR ten wyniósł 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91).

Dodatkowo w dokumencie *CSR 2023* i *EPAR Blincyto 2025* podano, że nie ma istotnych różnic w przeżyciu bez nawrotu choroby wśród pacjentów, którzy byli MRD- od początku leczenia konsolidującego w odniesieniu do chorych, którzy brak minimalnej choroby resztkowej uzyskali dopiero po 2 cyklach takiej terapii – odpowiednio HR dla tego porównania wyniósł 1,52 (95% CI: 0,44; 5,25), [REDACTED] w grupie Blin+CTH i 0,73 (95% CI: 0,10; 5,47), [REDACTED] w grupie CTH. W podgrupie pacjentów, którzy w czasie terapii konsolidującej otrzymali przeszczepienie allogeniczne (37 w Blin+CTH i 28 w CTH) zdarzenia zgonów lub nawrotów wystąpiły u 6/37 [REDACTED] chorych w grupie Blin+CTH i 8/28 [REDACTED] pacjentów

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

w grupie CTH – HR wyniósł 0,49 (95% CI: 0,17; 1,41), [REDACTED] Mediany RFS nie zostały osiągnięte w żadnej z podgrup. [REDACTED]

5.5.2.1 Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) – analiza w podgrupach

Poniżej zamieszczono informacje na temat RFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych, klinicznych i molekularnych chorych uwzględnionych w badaniu *E1910* w populacji MRD-. Pod względem kierunku obserwowanego efektu wyniki odnotowane w wyodrębnionych podgrupach były zbliżone do rezultatu odnotowanego dla populacji ogólnej chorych z MRD-. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat, z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym, z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1, jak i bez planowanego przeszczepienia.

Tabela 12. Przeżycie bez nawrotu choroby – ocena w podgrupach, populacja MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie *E1910*.

Podgrupa	Blin+CTH (N = 112)	CTH (N = 112)	HR (95% CI)
Ogółem	24/112	43/112	0,53 (0,32; 0,87)
Wiek [lata]			
< 55 lat^	8/66	22/65	0,31 (0,14; 0,69)
≥ 55 lat^^	16/46	21/47	0,74 (0,39; 1,43)
Łączone ryzyko molekularne (post-hoc)			
Sprzyjające	1/19	6/28	0,23 (0,03; 1,90)
Średnie	3/22	8/19	0,29 (0,08; 1,08)
Niekorzystne	14/50	24/45	0,46 (0,24; 0,88)
Genotyp podobny do BCR::ABL1			
Tak	3/16	7/15	0,38 (0,10; 1,49)
Nie	21/96	36/97	0,52 (0,30; 0,89)
Planowane przeszczepienie			
Tak	9/36	14/35	0,56 (0,24; 1,29)
Nie	15/76	29/77	0,47 (0,25; 0,87)
Status CD20			
Dodatni	10/45	19/46	0,52 (0,24; 1,12)
Ujemny	4/26	7/26	0,49 (0,14; 1,68)
Stosowanie rytuksymabu			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

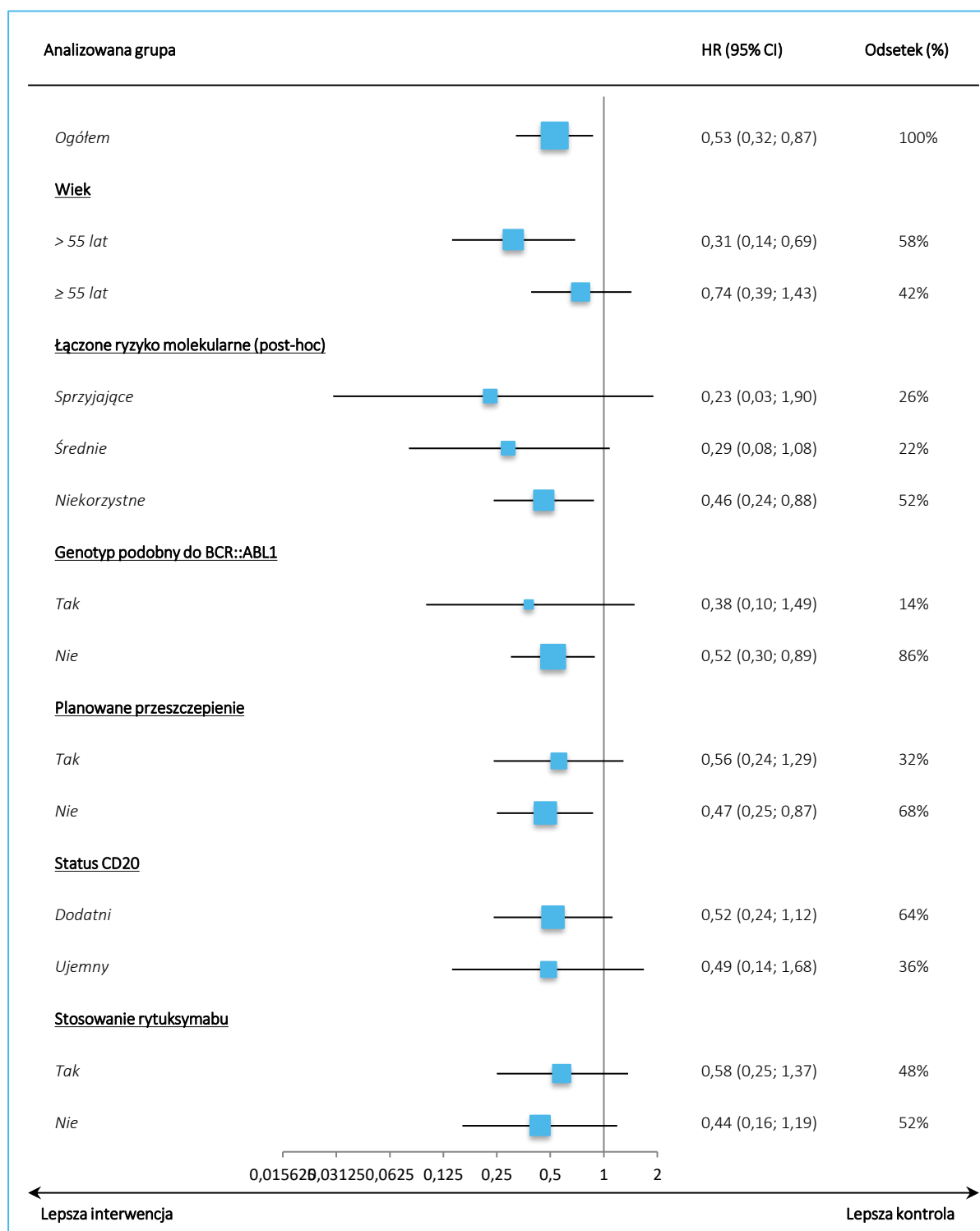
Podgrupa	Blin+CTH (N = 112)	CTH (N = 112)	HR (95% CI)
Tak	8/33	15/36	0,58 (0,25; 1,37)
Nie	6/38	11/36	0,44 (0,16; 1,19)

^ 3-letnie RFS w tej podgrupie wyniosło 87% dla Blin+CTH i 70% dla CTH;

^^ 3-letnie RFS w tej podgrupie wyniosło 69% dla Blin+CTH i 57% dla CTH.

Dane te zaprezentowano także w formie graficznej na wykresie poniżej.

Wykres 5. Przeżycie bez nawrotu choroby – ocena w podgrupach, populacja MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.



Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Podoltsev 2024* odnaleziono informacje na temat 3-letniego RFS w podgrupie osób starszych (≥ 55 lat) wśród chorych MRD-, które dla Blin+CTH i standardowej

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

chemioterapii konsolidującej wyniosły 69% i 59% oraz wśród pacjentów MRD+, odpowiednio 64% i 31% (przy medianie okresie obserwacji wynoszącej 54,6 miesiąca). Choć wyniki były spójne z analizą główną, nie przekroczyły progu znamienności: HR wyniosło 0,75 (95% CI: 0,39; 1,45) w analizie jednoczynnikowej i 0,67 (95% CI: 0,32; 1,42) w analizie wieloczynnikowej w przypadku MRD- oraz 0,64 (95% CI: 0,15; 2,74) w analizie jednoczynnikowej w MRD+.

5.5.3 Przeciwciała przeciwko Blin

W analizie immunogenności blinatumomabu uwzględniono 147 pacjentów, spośród których 107 chorych miało wyniki w trakcie badania (*on-study results*) – wśród nich znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę blinatumomabu zgodnie z protokołem, z wyłączeniem tych, którzy otrzymali taką terapię poza protokołem. U 101 z tych 107 chorych był dostępny co najmniej jeden wynik po rozpoczęciu badania. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał przeciwko temu lekowi (*EPAR Blincyto 2025*).

5.5.4 Przeszczepienie allogeniczne

W poniższej tabeli zamieszczono informacje o odsetkach chorych bez minimalnej choroby resztkowej, u których wykonano przeszczepienie allogeniczne. Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji. Mediana czasu do przeszczepienia allogenicznego od momentu rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej wyniosła 3,7 (zakres: 3-27) miesiąca w grupie Blin+CTH i 2,3 (zakres: 1-65) miesiąca w grupie tylko chemioterapii.

Tabela 15. Przeszczepienie allogeniczne, MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

Przeszczepienie allogeniczne	Blin+CTH, N = 112	CTH, N = 112	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (<i>Litzow 2024</i>)				
Brak	84 (75,0%)	80 (71,4%)	1,05 (0,90; 1,23) p = 0,5465	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5458
Przeszczepienie zgodnie z protokołem (podczas trwania badania)	22 (19,6%)	22 (19,7%)	1,00 (0,59; 1,70) p = 1,0000	0,00 (-0,10; 0,10) p = 1,0000
Przeszczepienie niezgodne z protokołem**	6 (5,4%)	10 (8,9%)	0,60 (0,23; 1,59) p = 0,3058	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,2982

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** po zaprzestaniu leczenia stosowanego w badaniu i przejściu na terapię alternatywną.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

5.6 Bezpieczeństwo

Po włączeniu do badania chorzy zostali poddani terapii indukcyjnej, a następnie intensyfikacji leczenia, których bezpieczeństwo opisano skrótowo. Później, do fazy konsolidującej z wykorzystaniem blinatumomabu włączono 286 chorych – randomizacji w ramach tej fazy zostało poddanych 224 chorych z MRD- i 44 z MRD+, poza tym bezpośrednio do grupy Blin+CTH włączono 18 pacjentów. Spośród nich co najmniej jedną dawkę leczenia określonego w protokole otrzymało 147 chorych z grupy Blin+CTH i 128 pacjentów z grupy samej chemioterapii – stanowili oni ogólną populację oceny bezpieczeństwa terapii konsolidującej (*Safety Analysis Set*, odpowiednio w podgrupie MRD- 112 i 112 pacjentów, a w podgrupie MRD+ 40 i 22 chorych). Po konsolidacji wdrożono terapię podtrzymującą, którą opisano poniżej nieco szerzej niż indukcję i intensyfikację, gdyż analizowana interwencja może mieć wpływ na bezpieczeństwo kolejnej linii.

Zaznaczenia wymaga fakt, że dane na temat bezpieczeństwa terapii konsolidującej z badania *E1910* dotyczącej daty odcięcia danych z 23 czerwca 2023 r. znaleziono zarówno w dokumencie *CSR 2023*, jak i *EPAR Blincyto 2025*. Jednakże z uwagi na to, że liczebności i odsetki pacjentów z poszczególnymi rodzajami zdarzeń niepożądanych były mniejsze w drugim źródle, zdecydowano, aby konserwatywnie przedstawić dane z dokumentu *CSR 2023*, zwłaszcza, że odnosi się on bezpośrednio do badania *E1910*, które w *EPAR Blincyto 2025* opisano jako jedną z wielu wyodrębnionych prób w zbiorczej analizie toksyczności Blin.

5.6.1 Faza terapii indukcyjnej i intensyfikacja leczenia

W dokumencie *EPAR Blincyto 2025* podano, że wśród 480 chorych poddanych leczeniu indukcyjnemu oraz intensyfikacji terapii, zdarzenia niepożądane podczas indukcji odnotowano u 477 pacjentów (99,4%). Wśród nich stwierdzono: przyspieszone (*expedited*; ciężkie [*serious*] zdarzenia niepożądane wymagające przyspieszonego zgłoszenia za pośrednictwem *Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System*) AEs u 145 chorych (30,2%), zdarzenia niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia u 473 pacjentów (98,5%), AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia u 469 chorych (97,7%) i AEs prowadzące do zgonu u 16 chorych (3,3%). Natomiast podczas intensyfikacji terapii zdarzenia niepożądane stwierdzono u 241 chorych (50,2%), w tym: przyspieszone (*expedited*) AEs u 21 chorych, zdarzenia niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia u 186 pacjentów i AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia u 84 chorych. Nie odnotowano żadnego przypadku AEs prowadzące do zgonu w fazie intensyfikacji leczenia.

5.6.2 Faza leczenia konsolidującego

5.6.2.1 Poszczególne kategorie AEs

W dokumencie *CSR 2023* odnaleziono dane na temat poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii konsolidującej w populacji ogólnej badania, czyli MRD- i MRD+, jak i u pacjentów z MRD- oraz chorych MRD+. Zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 16. Poszczególne kategorie AEs w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie *E1910*.

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (<i>CSR 2023</i>)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Jakiegokolwiek AEs				
Przyspieszone (<i>expedited</i>) AEs^				
AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia				
AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia				
AEs prowadzące do zgonu				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Jakiegokolwiek AEs				
Przyspieszone (<i>expedited</i>) AEs^				
AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia				
AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia				
AEs prowadzące do zgonu				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Jakiegokolwiek AEs				

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Przyspieszone (<i>expedited</i>) AEs [^]				
AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia				
AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia				
AEs prowadzące do zgonu				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przyspieszone AEs to ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wymagające przyspieszonego zgłoszenia za pośrednictwem *Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System*.

W populacji MRD- i MRD+ istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii z udziałem blinatumomabu dotyczyło przyspieszonych AEs (), a znamienne niższe AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia ().

W populacji MRD- nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi terapiami pod względem częstości występowania jakichkolwiek AEs i AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia. Z kolei ryzyko występowania przyspieszonych (*expedited*) AEs, zdarzeń niepożądanych w ≥ 4 . stopniu nasilenia i AEs prowadzących do zgonu było znamienne, odpowiednio o 39%, 10% i 96% mniejsze podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej – RR wyniosły odpowiednio , , .

Z kolei w populacji MRD+ nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między Blin+CTH, a CTH w ocenie punktów końcowych bezpieczeństwa wymienionych w powyższej tabeli.

5.6.2.2 Poszczególne AEs

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat częstości występowania poszczególnych AEs 3-5 stopnia nasilenia, które stwierdzono u co najmniej 3% pacjentów MRD- w którejkolwiek z grup. Do najczęstszych takich zdarzeń należały: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia. Odnotowano, że podczas terapii Blin+CTH ryzyko występowania anemii (RR = 0,56 [95% CI: 0,36; 0,87], NNT = 7 [4; 23], p = 0,0097), leukopenii (RR = 0,57 [95% CI: 0,41; 0,79], NNT = 5 (3; 10), p = 0,0007), neutropenii (RR = 0,67 [95% CI: 0,56; 0,80], NNT = 4 (3; 6), p < 0,0001), limfopenii (RR = 0,46 [95% CI: 0,25; 0,87], NNT = 8 (5; 36); p = 0,0165) i trombocytopenii (RR = 0,71 [95% CI: 0,57; 0,90], NNT = 6 [4; 15], p = 0,0035)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

jest istotnie mniejsze w porównaniu do leczenia samą chemioterapią. Jedno z wymienionych zdarzeń doprowadziło do zgonu pacjentów – było to po jednym przypadku posocznicy w obu grupach interwencji.

Tabela 17. Poszczególne AEs 3-5 stopnia nasilenia w populacji MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

AEs	Blin+CTH, N = 112^	CTH, N = 112	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)				
Anemia	23 (20,5%)*	41 (36,6%)*	0,56 (0,36; 0,87) p = 0,0097	-0,16 (-0,28;-0,04) NNT = 7 (4; 23) p = 0,0068
Leukopenia	34 (30,4%)*	60 (53,6%)*	0,57 (0,41; 0,79) p = 0,0007	-0,23 (-0,36;-0,11) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0003
Neutropenia	65 (58,0%)*	97 (86,6%)*	0,67 (0,56; 0,80) p < 0,0001	-0,29 (-0,40;-0,17) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Limfopenia	12 (10,7%)*	26 (23,2%)*	0,46 (0,25; 0,87) p = 0,0165	-0,13 (-0,22;-0,03) NNT = 8 (5; 36) p = 0,0115
Trombocytopenia	55 (49,1%)*	77 (68,8%)*	0,71 (0,57; 0,90) p = 0,0035	-0,20 (-0,32;-0,07) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0023
Gorączka neutropeniczna	19 (17,0%)*	26 (23,2%)*	0,73 (0,43; 1,24) p = 0,2464	-0,06 (-0,17; 0,04) p = 0,2416
Sepsa^^	5 (4,5%)*	8 (7,1%)*	0,63 (0,21; 1,85) p = 0,3964	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3905
Hiperglikemia	4 (3,6%)*	9 (8,0%)*	0,44 (0,14; 1,40) p = 0,1663	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1512
Zmęczenie	3 (2,7%)*	4 (3,6%)*	0,75 (0,17; 3,27) p = 0,7020	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7009
Zwiększona aktywność ALT	3 (2,7%)*	7 (6,3%)*	0,43 (0,11; 1,62) p = 0,2107	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1939
Zwiększona aktywność AST	1 (0,9%)*	3 (2,7%)*	0,33 (0,04; 3,16) p = 0,3381	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3118
Hipertriglicerydemia	3 (2,7%)*	4 (3,6%)*	0,75 (0,17; 3,27) p = 0,7020	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7009
Nudności	3 (2,7%)*	1 (0,9%)*	3,00 (0,32; 28,41) p = 0,3381	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3118
Wymioty	2 (1,8%)*	3 (2,7%)*	0,67 (0,11; 3,91) p = 0,6534	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6509
Ból głowy	3 (2,7%)*	6 (5,4%)*	0,50 (0,13; 1,95) p = 0,3182	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,3063
Zawroty głowy	3 (2,7%)*	3 (2,7%)*	1,00 (0,21; 4,85) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

AEs	Blin+CTH, N = 112 [^]	CTH, N = 112	RR (95% CI), p [*]	RD (95% CI), p [*]
Inne zakażenia	3 (2,7%)*	3 (2,7%)*	1,00 (0,21; 4,85) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Zakażenie związane z cewnikiem	1 (0,9%)*	4 (3,6%)*	0,25 (0,03; 2,20) p = 0,2117	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1730
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,9%)*	3 (2,7%)*	0,33 (0,04; 3,16) p = 0,3381	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3118

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przyjęto liczebność podaną w tabeli 2 z publikacji *Litzow 2024*, choć zgodnie z opisem przepływu pacjentów z dokumentu *EPAR Blincyto 2025* populacja oceny bezpieczeństwa (*Safety Analysis Set*) w grupie Blin+CTH obejmowała 111 chorych, jak zaznaczono w innych rozdziałach dotyczący analizy bezpieczeństwa niniejszego raportu;

^{^^} sepsa doprowadziła do zgonu u jednego chorego w każdej z grup.

Dodatkowo podano, że związane z leczeniem AEs neurologiczne lub psychiatryczne ≥ 3 . stopnia nasilenia odnotowano u 23% ze 111 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie blinatumomabem i u 5% ze 112 chorych, którzy otrzymywali tylko chemioterapię ($p < 0,001$; RR obliczony przez autorów raportu wyniósł: 4,20 [95% CI: 1,79; 9,85], NNH = 6 [95% CI: 4; 12], $p = 0,0009$).

5.6.2.3 Poszczególne TEAEs

W dodatkowym dokumencie *CSR 2023* odnaleziono także informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*). Przedstawiono dane na temat TEAEs, który stwierdzono u $\geq 30\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

Dla populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii z udziałem blinatumomabu dotyczyło zaburzeń układu nerwowego (), a znamienne niższe obniżonej liczby białych krwinek ().

W populacji MRD- w większości przypadków nie odnotowano znamienych różnic między Blin+CTH, a CTH, a istotne różnice na niekorzyść terapii blinatumomabem dotyczyły: zaburzeń żołądkowo-jelitowych (), biegunki () i zaburzeń układu nerwowego ().

Wśród chorych MRD+ odnotowano istotnie mniejsze ryzyko występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego, anemii oraz obniżoną liczbę płytek w grupie Blin+CTH w odniesieniu do CTH, odpowiednio

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

[REDACTED] i [REDACTED].

Szczegółowe dane odnośnie poszczególnych TEAEs zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 18. Poszczególne TEAEs bez względu na stopień nasilenia, raportowane u $\geq 30\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anemia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gorączka neutropeniczna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wymioty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Biegunka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżona liczba neutrofilów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżona liczba płytek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżona liczba białych krwinek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżona liczba leukocytów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zaburzenia układu nerwowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ból głowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Anemia				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Wymioty				
Biegunka				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba limfocytów				
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Wymioty				
Biegunka				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba limfocytów				
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.6.2.4 Poszczególne TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia

W dodatkowym dokumencie *CSR 2023* odnaleziono także informacje na temat częstości występowania TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia. Przedstawiono dane na temat TEAEs, który stwierdzono u $\geq 20\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

W populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia.

Wśród pacjentów MRD- w większości przypadków nie stwierdzono znamienych różnic między Blin+CTH, a CTH, a istotne różnice na korzyść terapii blinatumomabem dotyczyły: zaburzeń krwi i układu limfatycznego ().

Z kolei w podgrupie MRD+ odnotowano, że obniżona liczba neutrofilów była znamienne, prawie 2-krotnie częstsza podczas leczenia BLIN+CTH, .

Szczegółowe dane odnośnie poszczególnych TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia zawiera poniższa tabela.

Tabela 19. Poszczególne TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, raportowane u $\geq 20\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba leukocytów				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba leukocytów				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Anemia	██████	██████	██████	██████
Gorączka neutropeniczna	██████	██████	██████	██████
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych	██████	██████	██████	██████
Obniżona liczba neutrofilów	██████	██████	██████	██████
Obniżona liczba płytek	██████	██████	██████	██████
Obniżona liczba białych krwinek	██████	██████	██████	██████
Obniżona liczba leukocytów	██████	██████	██████	██████

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.6.2.5 Przyspieszone (expedited) AEs

W dokumencie CSR 2023 odnaleziono również dane dotyczące poszczególnych przyspieszonych AEs, czyli ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, które wymagają przyspieszonego zgłoszenia za pośrednictwem *Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System*.

W populacji ogółem badania znamienne częściej podczas leczenia Blin+CTH zaobserwowano: zaburzenia krwi i układu limfatycznego (████████████████████), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (████████████████████), gorączkę (████████████████████), zakażenia i zarażenia (████████████████████), zaburzenia w badaniach laboratoryjnych (████████████████████), obniżoną liczbę neutrofilów (████████████████████), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (████████████████████), zaburzenia układu nerwowego (████████████████████), afazję (████████████████████), zaburzenia psychiatryczne (████████████████████) i zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (████████████████████).

Wśród pacjentów MRD- odnotowano natomiast, że istotnie częściej podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do CTH występowały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (████████████████████), gorączka (████████████████████), zakażenia i zarażenia (████████████████████).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

), zakażenia związane z urządzeniem (), zaburzenia w badaniach laboratoryjnych (), obniżona liczba neutrofilów (), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (), zaburzenia układu nerwowego (), afazja () i zaburzenia psychiatryczne ().

Z kolei w populacji MRD+ znamienne częściej podczas terapii Blin+CTH odnotowano tylko zaburzenia krwi i układu limfatycznego, .

Szczegółowe dane odnośnie poszczególnych przyspieszonych AEs zawiera poniższa tabela.

Tabela 20. Przyspieszone (expedited) AEs – przedstawiono informacje dla zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup danej populacji próby w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka				
Zakażenia i zarażenia				
Posocznica				
Zakażenia związane z urządzeniem				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Obniżona liczba neutrofilów				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe				
Zaburzenia układu nerwowego				
Afazja				
Zaburzenia psychiatryczne				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Nudności				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka				
Zakażenia i zarażenia				
Posocznica				
Zakażenia związane z urządzeniem				

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia układu nerwowego				
Afazja				
Zaburzenia psychiatryczne				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia naczyniowe				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia sercowe				
Tachykardia zatokowa				
Zatrzymanie akcji serca				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Afazja	████	████	██████	██████
Stan splątania	████	████	██████	██████
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	████	████	██████	██████
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania	██████	██████	██████	██████
Zespół uwalniania cytokin	██████	████	██████	██████
Zdarzenia neurologiczne	██████	██████	██████	██████
Ból głowy	██████	██████	██████	██████
Drżenie (<i>tremor</i>)	██████	████	██████	██████
Zawroty głowy	████	████	██████	██████
Bezsenna	██████	██████	██████	██████
Niepokój	██████	██████	██████	██████
Afazja	██████	████	██████	██████
Stan splątania	██████	████	██████	██████
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	████	████	-	-
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania	██████	██████	██████	██████
Zespół uwalniania cytokin	██████	████	██████	██████
Zdarzenia neurologiczne	██████	██████	██████	██████

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ból głowy				
Drżenie (<i>tremor</i>)				
Zawroty głowy				
Bezsenność				
Niepokój				
Afazja				
Stan splątania				
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii				

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.6.2.7 AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin

Dodatkowo w dokumencie CSR 2023 odnaleziono informacje na temat AEs odnotowanych w trakcie terapii Blin (*blinatumomab-emergent adverse events*; w cyklu 1., 2., 4. lub 6. Leczenia konsolidującego) lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki blinatumomabu w danym cyklu. Dane zaprezentowano dla wszystkich trzech populacji wyróżnionych w próbie: MRD-, MRD+ oraz MRD- i MRD+ łącznie.

Tabela 22. AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH – przedstawiono informacje dla zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH; badanie E1910.

AEs	Blin+CTH, MRD- i MRD+, N = 147	Blin+CTH, MRD-, N = 111	Blin+CTH, MRD+, N = 36
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH			
Przyspieszone (<i>expedited</i>) AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH w ≥ 3 . Stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH w ≥ 4 . Stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH prowadzące do zgonu			
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			
Anemia			
Zaburzenia sercowe			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Biegunka			
Ból brzucha			
Wymioty			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka			
Zmęczenie			
Zaburzenia układu immunologicznego			
Zespół uwalniania cytokin			
Zakażenia i zarażenia			
Zakażenia związane z urządzeniem			
Kontuzje, zatrucie i komplikacje procedur			
Zaburzenia laboratoryjne			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

AEs	Blin+CTH, MRD- I MRD+, N = 147	Blin+CTH, MRD-, N = 111	Blin+CTH, MRD+, N = 36
Obniżona liczba neutrofilów	██████	██████	██████
Obniżona liczba płytek	██████	██████	██████
Obniżona liczba limfocytów	██████	██████	██████
Zwiększona aktywność amino- transferazy alaninowej	██████	██████	██████
Obniżona liczba białych krwi- nek	██████	██████	██████
Zwiększona aktywność amino- transferazy asparaginianowej	██████	██████	██████
Zaburzenia metaboliczne i do- tyczące odżywiania	██████	██████	██████
Hiperglikemia	██████	██████	██████
Zaburzenia mięśniowo-szkiele- towe i tkanki łącznej	██████	██████	██████
Ból pleców	██████	██████	██████
Ból mięśni	██████	██████	██████
Zaburzenia układu nerwowego	██████	██████	██████
Ból głowy	██████	██████	██████
Drżenie (<i>tremor</i>)	██████	██████	██████
Afazja	██████	██████	██████
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	██████	██████	██████
Obwodowa neuropatia czu- ciowa	██████	██████	██████
Zaburzenia psychiatryczne	██████	██████	██████
Stan splątania	██████	██████	██████
Zaburzenia nerek i układu mo- czowego	██████	██████	██████
Zaburzenia układu rozrod- czego i piersi	██████	██████	██████
Zaburzenia układu oddecho- wego, klatki piersiowej i śród- piersia	██████	██████	██████
Zaburzenia skóry i tkanki pod- skórnej	██████	██████	██████
Wysypka plamisto-grudkowa	██████	██████	██████
Zaburzenia naczyniowe	██████	██████	██████
Zator	██████	██████	██████
Nadciśnienie	██████	██████	██████

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 23. AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH związane z blinatumomabem – przedstawiono informacje dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH; badanie E1910.

AEs	Blin+CTH, MRD- i MRD+, N = 147	Blin+CTH, MRD-, N = 111	Blin+CTH, MRD+, N = 36
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH związane z blinatumomabem ogółem			
Przyspieszone (<i>expedited</i>) AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH związane z blinatumomabem			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH związane z blinatumomabem w ≥ 3 . Stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH związane z blinatumomabem w ≥ 4 . Stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH związane z blinatumomabem prowadzące do zgonu			
Zaburzenia krwi i układu limfaticznego			
Anemia			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Biegunka			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

AEs	Blin+CTH, MRD- I MRD+, N = 147	Blin+CTH, MRD-, N = 111	Blin+CTH, MRD+, N = 36
Zmęczenie	██████	██████	██████
Zaburzenia układu immunologicznego	██████	██████	██████
Zespół uwalniania cytokin	██████	██████	██████
Zaburzenia laboratoryjne	██████	██████	██████
Obniżona liczba neutrofilów	██████	██████	██████
Obniżona liczba płytek	██████	██████	██████
Obniżona liczba limfocytów	██████	██████	██████
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	██████	██████	██████
Zaburzenia metaboliczne i dotyczące odżywiania	██████	██████	██████
Zaburzenia układu nerwowego	██████	██████	██████
Ból głowy	██████	██████	██████
Drżenie (<i>tremor</i>)	██████	██████	██████
Afazja	██████	██████	██████
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	██████	██████	██████
Zaburzenia psychiatryczne	██████	██████	██████

5.6.2.8 AEs prowadzące do zgonu

W dokumencie CSR 2023 odnaleziono również dane na temat poszczególnych AEs prowadzących do zgonu. Szczegółowe informacje podsumowano w kolejnej tabeli – w żadnej z analizowanych populacji nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia w ocenie AEs prowadzących do zgonu.

Tabela 24. AEs prowadzące do zgonu w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia serca				
Zatrzymanie akcji serca				
Zakażenia i zarażenia				
Sepsa				
Zaburzenia układu nerwowego				
Krwotok wewnętrzny				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia serca			-	-
Zatrzymanie akcji serca			-	-
Zakażenia i zarażenia				
Sepsa				
Zaburzenia układu nerwowego				
Krwotok wewnętrzny				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia serca				
Zatrzymanie akcji serca				
Zakażenia i zarażenia			-	-
Sepsa			-	-
Zaburzenia układu nerwowego			-	-
Krwotok wewnętrzny			-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.6.2.9 Zgony

Kolejna tabela prezentuje informacje na temat przyczyn zgonów odnotowanych u pacjentów z niewykrywalną chorobą resztkową ogółem oraz w podziale na kategorie wiekowe. W większości rozpatrywanych przypadków nie odnotowano istotnych różnic między Blin+CTH, a grupą kontrolną. Jedynie w populacji ogólnej z MRD- oraz w podgrupie pacjentów starszych stwierdzono, że wśród wszystkich odnotowanych zgonów w grupie pacjentów otrzymujących blinatumomab w porównaniu do chorych otrzymujących tylko chemioterapię częstsze były zgony niezwiązane z nawrotem choroby, odpowiednio RR = 3,03 (95% CI: 1,35; 6,79), p = 0,0073, NNH = 3 (95% CI: 2; 12) i RR = 5,12 (95% CI: 1,26; 20,83), p = 0,0227, NNH = 3 (95% CI: 2; 8).

Tabela 25. Zgony w populacji MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.

Zgony	Blin+CTH (%)	CTH (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Pacjenci z MRD- ogółem (Litzow 2024)				
Związane z nawrotem choroby	8/17 (47,1%)	31/40 (77,5%)	0,61 (0,36; 1,03) p = 0,0656	-0,30 (-0,57; -0,03) p = 0,0273
Niezwiązane z nawrotem choroby	9/17 (52,9%)	7/40 (17,5%)	3,03 (1,35; 6,79) p = 0,0073	0,35 (0,09; 0,62) NNH = 3 (2; 12) p = 0,0087
Nieokreślone	0/17 (0%)	2/40 (5,0%)	0,46 (0,02; 9,02) p = 0,6057	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,3529
Pacjenci z MRD- w wieku < 55 lat (Litzow 2024)				
Związane z nawrotem choroby	2/4 (50,0%)	15/21 (71,4%)	0,70 (0,25; 1,93) p = 0,4917	-0,21 (-0,74; 0,31) p = 0,4252
Niezwiązane z nawrotem choroby	2/4 (50,0%)	5/21 (23,8%)	2,10 (0,61; 7,28) p = 0,2421	0,26 (-0,26; 0,78) p = 0,3261
Nieokreślone	0/4 (0%)	1/21 (4,8%)	1,47 (0,07; 30,96) p = 0,8056	-0,05 (-0,33; 0,24) p = 0,7418
Pacjenci z MRD- w wieku ≥ 55 lat (Litzow 2024)				
Związane z nawrotem choroby	6/13 (46,2%)	16/19 (84,2%)	0,55 (0,30; 1,02) p = 0,0567	-0,38 (-0,70; -0,06) p = 0,0185
Niezwiązane z nawrotem choroby	7/13 (53,8%)	2/19 (10,5%)	5,12 (1,26; 20,83) p = 0,0227	0,43 (0,13; 0,74) NNH = 3 (2; 8) p = 0,0052
Nieokreślone	0/13 (0%)	1/19 (5,3%)	0,48 (0,02; 10,86) p = 0,6419	-0,05 (-0,20; 0,10) p = 0,4943

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.6.3 AEs w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali alloSCT

W ramach populacji oceny bezpieczeństwa 87 pacjentów otrzymało alloSCT, w tym chorzy MRD- i MRD+ - 47 pacjentów w grupie Blin+CTH i 40 chorych w grupie samej chemioterapii. W pierwszej grupie, 32 (68,1%) chorych zgłosiło zdarzenia niepożądane podczas alloSCT, w tym: u 6 (12,8%) pacjentów wystąpiły przyspieszone zdarzenia niepożądane, u 32 (68,1%) AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, u 32 (68,1%) chorych zdarzenia w ≥ 4 . stopniu nasilenia, a u żadnego pacjenta zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Najczęstszymi zdarzeniami w grupie Blin+CTH były: zwiększenie liczby neutrofilii (63,8%), obniżenie liczby płytek krwi (63,8%) i obniżenie liczby leukocytów (55,3%). Z kolei w grupie tylko samej chemioterapii, ogółem zdarzenia niepożądane podczas terapii podtrzymującej odnotowano u 23 (57,5%) chorych, w tym: u 1 (2,5%) pacjenta wystąpiły przyspieszone zdarzenia niepożądane, u 23 (57,5%) AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, u 23 (57,5%) chorych zdarzenia w ≥ 4 . stopniu nasilenia, a u 23 (57,5%) chorych zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Najczęstszymi zdarzeniami w grupie CTH były: zwiększenie liczby neutrofilii (50,0%), obniżenie liczby leukocytów (47,5%) i obniżenie liczby płytek krwi (45,0%) (EPAR Blincyto 2025).

5.6.4 Faza terapii podtrzymującej

W dokumencie EPAR Blincyto 2025 podano, że w populacji ogólnej badania E1910 terapię podtrzymującą otrzymało 149 pacjentów – 78 w grupie Blin+CTH i 71 w grupie kontrolnej. Spośród 78 pacjentów z pierwszej grupy, 75 (96,2%) chorych zgłosiło zdarzenia niepożądane podczas leczenia podtrzymującego, w tym: u 30 (38,5%) pacjentów wystąpiły przyspieszone zdarzenia niepożądane, u 71 (91,0%) AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, u 56 (71,8%) chorych zdarzenia w ≥ 4 . stopniu nasilenia, a u 3 (3,8%) chorych zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Najczęstszymi zdarzeniami bez względu na stopień nasilenia w grupie Blin+CTH były: zwiększenie liczby neutrofilii (75,6%), obniżenie liczby płytek krwi (47,4%) i niedokrwistość (43,6%), a w ≥ 3 . stopniu nasilenia: zwiększenie liczby neutrofilii (65,4%), obniżenie liczby leukocytów (33,3%) i obniżenie liczby płytek krwi (29,5%). Z kolei w grupie tylko samej chemioterapii, ogółem zdarzenia niepożądane podczas terapii podtrzymującej odnotowano u 64 (90,1%) chorych, w tym: u 19 (26,8%) pacjentów wystąpiły przyspieszone zdarzenia niepożądane, u 59 (83,1%) AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, u 46 (64,8%) chorych zdarzenia w ≥ 4 . stopniu nasilenia, a u 3 (4,2%) chorych zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Najczęstszymi zdarzeniami bez względu na stopień nasilenia w grupie CTH były: zwiększenie liczby neutrofilii (67,6%), obniżenie liczby płytek krwi (52,1%) i niedokrwistość (52,1%), a w ≥ 3 . stopniu nasilenia: zwiększenie liczby neutrofilii (60,6%), obniżenie liczby leukocytów

(38,0%) i obniżenie liczby płytek krwi (23,9%). Dane zebrano w kolejnej tabeli – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami interwencji w ocenie poszczególnych AEs.

Tabela 26. AEs w trakcie fazy terapii podtrzymującej w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910 (EPAR Blincyto 2025).

AEs	Blin+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Faza terapii podtrzymującej				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 78 vs N = 71)				
Jakiegokolwiek AEs	75 (96,2%)	64 (90,1%)	1,07 (0,98; 1,17) p = 0,1541	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1478
Przyspieszone (<i>expedited</i>) AEs	30 (38,5%)	19 (26,8%)	1,44 (0,89; 2,31) p = 0,1355	0,12 (-0,03; 0,27) p = 0,1243
AEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia	71 (91,0%)	59 (83,1%)	1,10 (0,97; 1,24) p = 0,1562	0,08 (-0,03; 0,19) p = 0,1495
AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia	56 (71,8%)	46 (64,8%)	1,11 (0,89; 1,38) p = 0,3621	0,07 (-0,08; 0,22) p = 0,3580
AEs prowadzące do zgonu	3 (3,8%)	3 (4,2%)	0,91 (0,19; 4,37) p = 0,9064	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9066
Najczęstsze AEs bez względu na stopień nasilenia				
Zwiększenie liczby neutrofili	59* (75,6%)	48* (67,6%)	1,12 (0,91; 1,37) p = 0,2816	0,08 (-0,06; 0,23) p = 0,2763
Obniżenie liczby płytek krwi	37* (47,4%)	37* (52,1%)	0,91 (0,66; 1,26) p = 0,5682	-0,05 (-0,21; 0,11) p = 0,5681
Niedokrwistość	34* (43,6%)	37* (52,1%)	0,84 (0,60; 1,17) p = 0,2987	-0,09 (-0,25; 0,07) p = 0,2966
Najczęstsze AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia				
Zwiększenie liczby neutrofili	51* (65,4%)	43* (60,6%)	1,08 (0,84; 1,38) p = 0,5443	0,05 (-0,11; 0,20) p = 0,5425
Obniżenie liczby leukocytów	26* (33,3%)	27* (38,0%)	0,88 (0,57; 1,35) p = 0,5500	-0,05 (-0,20; 0,11) p = 0,5500
Obniżenie liczby płytek krwi	23* (29,5%)	17* (23,9%)	1,23 (0,72; 2,11) p = 0,4482	0,06 (-0,09; 0,20) p = 0,4434

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Blincyto z dnia 23 stycznia 2025 roku (*ChPL Blincyto 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 1 045).

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (22,6%), zaburzenia neurologiczne (12,2%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (9,1%), zespół uwalniania cytokin (2,7%) i zespół rozpadu guza (0,8%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (70,8%), zakażenia — drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (41,4%), reakcje związane z infuzją (33,4%), ból głowy (32,7%), nudności (23,9%), niedokrwistość (23,3%), małopłytkowość (21,6%), obrzęk (21,4%), neutropenia (20,8%), gorączka neutropeniczna (20,4%), biegunka (19,7%), wymioty (19,0%), wysypka (18,0%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (17,2%), kaszel (15,0%), zakażenia bakteryjne (14,1%), drżenie (14,1%), zespół uwalniania cytokin (13,8%), leukopenia (13,8%), zaparcia (13,5%), obniżenie poziomu immunoglobulin (13,4%), zakażenia wirusowe (13,3%), niedociśnienie (13,0%), ból pleców (12,5%), dreszcze (11,7%), ból brzucha (10,6%), tachykardia (10,6%), bezsenność (10,4%), bóle kończyn (10,1%) i zakażenia grzybicze (9,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 1 045). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 27. Działania niepożądane u chorych stosujących produkt Blincyto (ChPL Blincyto 2025).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne ^{a, b} Zakażenia wirusowe ^{a, b} Zakażenia ^b – drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone ^{a, b}	Posocznica Zapalenie płuc Zakażenia grzybicze ^{a, b}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość ¹ Neutropenia ² Małopłytkowość ³ Leukopenia ⁴	Leukocytoza ⁵ Limfopenia ⁶	Limfadenopatia Histiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin ^a	Nadwrażliwość	Kaskada cytokinowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne ^a	Bezsenna	Stan splątania Dezorientacja	
Zaburzenia układu nerwowego ^a	Ból głowy Drżenie	Encefalopatia Afazja Parestezje Drgawki Zaburzenia poznawcze Osłabienie pamięci Zawroty głowy Senność Niedoczulica Uszkodzenie nerwu czaszkowego ^b Ataksja	Zaburzenia mowy
Zaburzenia serca	Tachykardia ⁷		
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ⁸ Nadciśnienie ⁹	Zaczerwienienie twarzy	Zespół przesiąkania włośniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Kaszel produktywny Niewydolność oddechowa Świszczący oddech	Duszność wysiłkowa Ostra niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty Zaparcie Ból brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia ^{a, 10}	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹¹		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból kończyny	Ból kości	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ¹² Dreszcze Obrzęk ¹³	Ból w klatce piersiowej ¹⁴ Ból	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^{a, 15} Obniżenie poziomu immunoglobulin ¹⁶	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ¹⁷		

a dodatkowe informacje podano w opisie wybranych działań niepożądanych;

b określenia w słowniku MedDRA (słownik MedDRA wersja 23.0);

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

- 1 niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi;
- 2 neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofili;
- 3 trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii;
- 4 leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek;
- 5 leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek;
- 6 limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii;
- 7 tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej, tachykardii, tachykardii przedsionkowej i tachykardii komorowej;
- 8 niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia;
- 9 nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia;
- 10 hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii;
- 11 wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki świądowej, wysypki w miejscu założenia cewnika, wysypki krostkowej, wysypki narządów płciowych, wysypki grudkowej i wysypki pęcherzykowej;
- 12 gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki;
- 13 obrzęk odnosi się do obrzęku szpiku kostnego, obrzęku okołoooczodołowego, obrzęku powiek, obrzęku oczu, obrzęku ust, obrzęku twarzy, obrzęku miejscowego, obrzęku uogólnionego, obrzęku, obrzęku obwodowego, obrzęku w miejscu infuzji, obrzęku nerek, obrzęku moszny, obrzęku narządów płciowych, obrzęku płuc, obrzęku krtani, obrzęku naczynioruchowego, obrzęku wokół ust i obrzęku limfatycznego;
- 14 ból w klatce piersiowej odnosi się do dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu w klatce piersiowej, mięśniowo-szkieletowego bólu w klatce piersiowej i niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej;
- 15 zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego, poprawa wyników testów czynnościowych wątroby oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz;
- 16 obniżenie poziomu immunoglobulin odnosi się do obniżenia poziomu immunoglobulin G we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin A we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin M we krwi, obniżenia poziomu globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz obniżonego poziomu immunoglobulin;
- 17 reakcje związane z infuzją to termin złożony, który odnosi się do reakcji związanej z infuzją oraz następujących zdarzeń, które występują w okresie pierwszych 48 godzin po infuzji oraz zdarzeń o czasie trwania ≤ 2 dni: gorączka, zespół uwalniania cytokin, niedociśnienie, ból mięśni, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie, wysypka, przyspieszony oddech, opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy i wysypka rumieniowa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia neurologiczne

U 66,0% pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) wystąpiło przynajmniej jedno neurologiczne działanie niepożądane (w tym zaburzenia psychiczne), głównie związane z OUN. Ciężkie neurologiczne działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3 . Obserwowano odpowiednio u 11,6% i 12,1% pacjentów, przy czym ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi najczęściej były encefalopatia, drżenie, afazja, i stan splątania. Zaburzenia neurologiczne były w większości (80,5%) odwracalne i ustępowały po przerwaniu podawania produktu BLINCYTO. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Zareportowano jeden przypadek śmiertelnej encefalopatii w jednoramiennym badaniu klinicznym wczesnej fazy II.

Występowanie zaburzeń neurologicznych zgłoszono u 62,2% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia (n = 45). Ciężkie zaburzenia neurologiczne i zaburzenia neurologiczne stopnia ≥ 3 . Zgłoszono u 13,3% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia.

Występowanie zaburzeń neurologicznych zgłoszono u 71,5% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (n = 137), przy czym u 22,6% pacjentów były one ciężkie. Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . I stopnia ≥ 4 . Zgłoszono odpowiednio u 16,1% i 2,2% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B.

Zaburzenia neurologiczne zgłoszono u 61,2% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . I stopnia ≥ 4 . Zgłoszono odpowiednio u 28,6% i 2,0% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji.

Zakażenia

Wśród pacjentów leczonych produktem BLINCYTO zgłaszano przypadki groźnych dla życia lub śmiertelnych (stopnia ≥ 4 .) zakażeń wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Ponadto w badaniu klinicznym fazy II zaobserwowano reaktywację zakażeń wirusowych [ds. poliomawirusem (BK)] u osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19

limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia, u których stopień sprawności według klasyfikacji ECOG wynosił 2, ciężkie zakażenia występowały częściej niż u chorych, u których wynik oceny sprawności wg ECOG wyniósł < 2 .

Zakażenia zgłoszono u 34,7% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . I stopnia ≥ 4 . Zgłoszono odpowiednio u 28,6% i 10,2% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji.

Zespół uwalniania cytokin

U 14,7% pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) występował zespół uwalniania cytokin. Występowanie ciężkich reakcji w postaci zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 2,4% pacjentów, przy czym czas do wystąpienia reakcji wynosił średnio 2 dni.

Występowanie zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 8,9% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia (n = 45), przy czym u 2,2% pacjentów był on ciężki. Nie zgłoszono występowania zdarzeń stopnia ≥ 3 . Ani ≥ 4 .

Występowanie zespołu uwalniania cytokin zgłoszono u 2,9% pacjentów dorosłych z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (n = 137). Występowanie działań niepożądanych stopnia 3. I działań ciężkich zgłoszono po równo u 1,5% pacjentów dorosłych z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B; nie zgłoszono występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 4 .

Zespół uwalniania cytokin zgłoszono u 15,6% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . I stopnia ≥ 4 . Zgłoszono odpowiednio u 4,1% i 0,7% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji. Zespół przesiąkania włócnicek zaobserwowano u jednego pacjenta spośród dorosłych pacjentów

z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w badaniu klinicznym fazy II i u jednego pacjenta spośród dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w badaniu klinicznym fazy II. U żadnego z dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia nie zaobserwowano występowania zespołu przeziębienia w badaniu klinicznym fazy II. Zespół przeziębienia zgłoszono u 1 (0,7%) pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, któremu produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147); było to zdarzenie stopnia 3.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U 22,4% pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia przyjmujących BLINCYTO w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III (n = 267) oraz w jednoramiennym badaniu klinicznym fazy II (n = 189) zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz związane z tym objawy przedmiotowe i podmiotowe. Ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane stopnia ≥ 3 . (takie jak: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi) obserwowano odpowiednio u 1,5% i 13,6% pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosił średnio 4 dni, licząc od daty rozpoczęcia leczenia produktem BLINCYTO.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłoszono u 17,8% dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia (n = 45), przy czym u 2,2% pacjentów było ono ciężkie. Występowanie zdarzeń stopnia ≥ 3 . I stopnia ≥ 4 . Zgłoszono odpowiednio u 13,3% i 6,7% dorosłych pacjentów z 19 nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłoszono u 12,4% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B (n = 137). Występowanie zdarzeń stopnia ≥ 3 . I stopnia ≥ 4 . Zgłoszono odpowiednio u 8,0% i 4,4% dorosłych pacjentów z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłoszono u 15,6% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji, którym produkt BLINCYTO podawano naprzemiennie z chemioterapią (N = 147). Występowanie działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . I stopnia ≥ 4 . Zgłoszono odpowiednio u 8,8% i 2,7% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z ekspresją antygenu CD19 w fazie konsolidacji.

Zasadniczo, hepatologiczne działania niepożądane utrzymywały się krótko i szybko ustępowały, często pomimo kontynuacji leczenia produktem BLINCYTO.

Zapalenie trzustki

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

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu BLINCYTO oceniano u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia w dwóch otwartych badaniach: jednoramiennym badaniu fazy I/II (MT103-205) oraz randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy III (20120215).

Badanie MT103-205 dotyczyło zwiększania/oceny dawki u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B w jednoramiennym badaniu fazy I/II dotyczącym zwiększania/oceny dawki (badanie MT103-205), w którym 70 pacjentów w wieku od 7 miesięcy do 17 lat leczono z zastosowaniem zalecanej dawki i sposobu dawkowania.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały gorączka (11,4%), gorączka neutropeniczna (11,4%), zespół uwalniania cytokin (5,7%), posocznica (4,3%), zakażenia powiązane z zestawem do infuzji (4,3%), przedawkowanie (4,3%), drgawki (2,9%), niewydolność oddechowa (2,9%), hipoksja (2,9%), zapalenie płuc (2,9%) i niewydolność wielonarządowa (2,9%). Działania niepożądane notowane u dzieci i młodzieży leczonych produktem BLINCYTO były podobne do tych stwierdzanych u dorosłych pacjentów. Do działań niepożądanych obserwowanych częściej (różnica $\geq 10\%$) w grupie dzieci i młodzieży w porównaniu z grupą pacjentów dorosłych należały: niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, gorączka, reakcje powiązane z infuzją, zwiększenie masy ciała i nadciśnienie.

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były podobne w różnych podgrupach dzieci i młodzieży (płeć, wiek i region geograficzny).

Po podaniu dawki większej niż zalecana w badaniu MT103-205 odnotowano śmiertelny przypadek niewydolności serca w przebiegu groźnego dla życia zespołu uwalniania cytokin i zespołu rozpadu guza.

Produkt BLINCYTO oceniano również u dzieci i młodzieży w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w randomizowanym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy III (badanie 20120215), w którym 54 pacjentów w wieku od 1 do 18 lat leczono z zastosowaniem zalecanego sposobu dawkowania dla wysokiego ryzyka pierwszego nawrotu ALL z komórek prekursorowych linii B. Profil bezpieczeństwa produktu BLINCYTO w badaniu 20120215 jest zgodny z profilem bezpieczeństwa w badanej populacji dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie ALL z komórek prekursorowych linii B.

Inne poszczególne grupy pacjentów

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

U leczonych produktem BLINCYTO pacjentów w wieku podeszłym z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej może występować większe ryzyko wystąpienia hipogammaglobulinemii w porównaniu z pacjentami młodszymi. U pacjentów w wieku podeszłym w trakcie leczenia produktem BLINCYTO zaleca się monitorowanie poziomu immunoglobulin.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

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

Immunogenność

W badaniach klinicznych u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną u mniej niż 2% pacjentów leczonych produktem BLINCYTO wynik testów na obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi był dodatni. U pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko blinatumomabowi, większość wykazywała aktywność neutralizującą *in vitro*. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie lub nawrotową ALL leczonych blinatumomabem nie wykryto przeciwciał skierowanych przeciwko blinatumomabowi.

Tworzenie się przeciwciał przeciwko blinatumomabowi może wpływać na farmakokinetykę produktu BLINCYTO.

Ogółem całość dowodów klinicznych potwierdza konkluzję, iż obecność przeciwciał przeciwko blinatumomabowi nie jest wskaźnikiem jakiegokolwiek wpływu klinicznego na bezpieczeństwo czy skuteczność produktu BLINCYTO.

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

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono jeden komunikat bezpieczeństwa z 2 listopada 2016 r., skierowany bezpośrednio do lekarzy. Wskazano w nim, że u pacjentów, u których stosowano produkt leczniczy Blincyto w trakcie badań klinicznych oraz w leczeniu po dopuszczeniu leku do obrotu, wystąpiły przypadki zapalenia trzustki z zagrożeniem życia lub zakończone zgonem. Leczenie z zastosowaniem dużych dawek kortykosteroidów mogło, w niektórych przypadkach, przyczynić się do wystąpienia zapalenia trzustki. Wskazano, że pacjenci powinni być uważnie monitorowane pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki, włączając w to badania fizykalne, ocenę wyników laboratoryjnych poziomu stężenia amylazy i lipazy w surowicy krwi oraz badań obrazowych jamy brzusznej. Zaznaczono, że podawanie produktu leczniczego Blincyto powinno zostać wstrzymane w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 3. I wznowione w dawce 9 µg/dobę po uzyskaniu poprawy do stopnia 1. Oraz zwiększone do dawki 28 µg/dobę po 7 dniach, jeśli nie doszło do nawrotu zapalenia trzustki. Dodano, że w przypadku wystąpienia zapalenia trzustki stopnia 4. Należy rozważyć całkowite wstrzymanie podawania produktu leczniczego Blincyto. Niezbędne jest też poinformowanie pacjentów jak rozpoznaje się cechy zapalenia trzustki, takie jak tkliwość w nadbrzuszu i ból (nasilający się w trakcie jedzenia), mdłości i wymioty, gdyż w przypadku wystąpienia powyższych objawów powinni oni zwrócić się o poradę medyczną (URPL 2016).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) oraz *European Medicines Agency* (EMA) również nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC i nie znaleziono dodatkowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa.

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem blinatumomabu są: zakażenia, gorączka, reakcje związane z wlewem (takie, jak gorączka, zmiany ciśnienia krwi i wysypka), ból głowy, gorączka neutropeniczna, zaparcia, nudności, biegunka, wymioty, niedokrwistość, obrzęk, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, badania krwi wskazujące na zmiany w czynności wątroby, drżenie, ból pleców, dreszcze, niskie ciśnienie krwi, niski poziom immunoglobulin, zespół uwalniania cytokin (może powodować gorączkę, wymioty, duszność, ból i niskie ciśnienie krwi), szybkie bicie serca, bezsenność, ból ramion i nóg, ból brzucha, kaszel oraz wysypka. Najpoważniejsze ciężkie AEs obejmowały z kolei: zakażenia, neutropenię z gorączką lub bez, zdarzenia neurologiczne (takie, jak dezorientacja, drżenie, zawroty głowy, drętwienie lub mrowienie), zespół uwalniania cytokin i zespół rozpadu guza (zagrożające życiu powikłanie spowodowane rozpadem komórek nowotworowych) (EMA 2025).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u 20% pacjentów) działania niepożądane, które obejmowały: gorączkę, reakcje związane z wlewem, ból głowy, zakażenie, ból mięśniowo-szkieletowy, neutropenię, nudności, niedokrwistość, trombocytopenię i biegunkę. Dodatkowo podano informacje o zespole uwalniania cytokin zagrażającym życiu lub śmiertelnym, jak i ciężkim, zagrażającym życiu bądź śmiertelnym zespole neurotoksyczności, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących blinatumomab (FDA 2024).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 4939 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem blinatumomabu (stan na 26 stycznia 2025 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podanie (n = 1567; 31,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 1506; 30,5%), zaburzenia układu immunologicznego (n = 1258; 25,5%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (n = 1147; 23,2%) oraz nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (n = 842; 17,0%) (*EudraVigilance* 2025).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono

zgłoszenia o 8418 działaniach niepożądanych u chorych stosujących blinatumomab (stan na 26 stycznia 2025). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podanie (liczba zdarzeń: 2539; 30,2% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (1970; 23,4%) urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1515; 18,0%), zaburzenia układu immunologicznego (1305; 15,5%) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (1110; 13,2%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 grudnia 2024 r.) odnotowano łącznie 8347 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 6429 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1478 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku blinatumomab, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podanie ($n = 2979$; 35,7%), zaburzenia układu nerwowego ($n = 2055$; 24,6%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ($n = 1880$; 22,3%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ($n = 1754$; 21,0%) oraz zakażenia i zarażenia ($n = 1267$; 15,2%) (*FAERS 2024*).

Data ostatniego dostępu: 31 stycznia 2025 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających blinatumomab stosowany w monoterapii w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę („*acute lymphoblastic leukemia OR ALL*) *AND* (*BCR-ABL1-negative OR Philadelphia negative OR Ph-*) *AND blinatumomab AND consolidation therapy*”). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej II fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 4 lutego 2025 r. i otrzymano 25 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 8 wyników w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Nie odnaleziono żadnych badań w toku spełniających przedstawione powyżej kryteria.

9 Wyniki

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który spełniłyby kryteria włączenia założone w niniejszym raporcie.

Blinatumomab w ramach terapii konsolidującej vs standardowa terapia konsolidująca – badanie RCT E1910

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją, w którym porównano stosowanie blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii w odniesieniu do schematu leczenia opartego tylko na chemioterapii – próbę *E1910*. Badanie przeprowadzono wśród pacjentów w wieku 30-70 lat z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką limfoblastyczną linii B, bez chromosomu Philadelphia (Ph-, inaczej brak fuzji BCR::ABL1). Badanie pierwotnie obejmowało pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji). Najpierw 488 chorych otrzymywało leczenie indukcyjne, które składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji (333 chorych), która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego. Następnie, w fazie terapii konsolidującej uwzględniono 286 pacjentów. W ramach tej fazy następowała randomizacja, w wyniku której włączono 224 (78,3%) pacjentów MRD- (112 zostało przypisanych do Blin+CTH i 112 do CTH) oraz 44 (15,4%) chorych MRD+ (22 zostało przypisanych do Blin+CTH i 22 do CTH). W związku z przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przez FDA 29 marca 2018 r., 18 pacjentów z obecną minimalną chorobą resztkową zostało przydzielonych bezpośrednio do terapii Blin+CTH już bez randomizacji. Wiązało się to z wysokim wskaźnikiem nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów MRD+ i przewidywaniami, że wzrósłby on po decyzji FDA, co spowodowałoby brak możliwości oceny blinatumomabu w tej populacji zgodnie z pierwotnym protokołem próby. Spowodowało to też skupienie się autorów badania na ocenie w populacji MRD- i takie właśnie wyniki zaprezentowano w populacji głównej do opisywanej próby. Niemniej jednak rejestracja EMA odnośnie blinatumomabu w terapii konsolidującej, jak i analiza EPAR dotyczą populacji bez względu na status MRD, co ma również wpływ na zapisy wnioskowanego programu lekowego. Dlatego w niniejszej analizie najpierw opisano wyniki w populacji ogółem (które

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

prezentowano w danych źródłowych do badania jako analizy *post-hoc*), a następnie z podziałem na status minimalnej choroby resztkowej. Po otrzymaniu leczenia konsolidującego pacjenci przechodzili na terapię podtrzymującą, która była kontynuowana przez 2,5 roku od rozpoczęcia fazy intensyfikacji.

Pierwotnymi głównymi celami badania było porównanie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) między grupami terapii Blin+CTH vs CTH w podgrupie MRD+, MRD- i populacji ogólnej badania. Po zatwierdzeniu blinatumomabu w leczeniu pacjentów MRD+ przez FDA głównym punktem końcowym analizowanego badania stała się ocena przeżycia całkowitego, które zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, w podgrupie pacjentów z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową (MRD-, z ang. *MRD-negative status*), którzy otrzymywali terapię blinatumomabem w ramach terapii konsolidującej z udziałem chemioterapii w odniesieniu do schematu leczenia opartego tylko na chemioterapii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały analizę przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, z ang. *relapse-free survival*), które określono jako czas między randomizacją, a nawrotem choroby lub zgonem, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze, u pacjentów MRD-, jak i ocenę OS i RFS u pacjentów z minimalną chorobą resztkową. Dodatkowo jako analizę *post-hoc* przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej próby, czyli MRD- i MRD+. W ramach niniejszej analizy przedstawiono najpierw informacje o populacji ogólnej, a następnie o pacjentach z MRD- lub MRD+.

W opisie badania uwzględniono publikację *Litzow 2024*, w której zaprezentowano dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące. Dodatkowo w tej samej publikacji, jak i w dokumencie *CSR 2023* oraz *ChPL Blincyto 2025* i *EPAR Blincyto 2025* odnaleziono informacje z okresu obserwacji o medianie 58 miesięcy (data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r.). Do opisu włączono także cztery doniesienia konferencyjne: *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite. Przy medianie okresu obserwacji 58 miesięcy, w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) przeżycie całkowite było znamienne dłuższe w grupie blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej w porównaniu do samej terapii konsolidującej: HR = 0,47 (95% CI: 0,30; 0,74), [REDACTED]. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie przeżycie całkowite wyniosło [REDACTED] vs [REDACTED].

Podobnie było w populacji MRD-, gdyż w grupie Blin+CTH przeżycie całkowite było istotnie dłuższe w porównaniu do grupy kontrolnej: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,73), $p = 0,002$ (okres obserwacji 43 miesiące).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wynik ten spełnił przyjęte w badaniu kryterium zakończenia analizy skuteczności (*stopping boundary for efficacy*) w momencie trzeciej analizy pośredniej, czyli p dwustronnego wynoszącego 0,007. W dłuższym okresie obserwacji – o medianie wynoszącej 58 miesięcy – wartość HR wskazywała na podobne wnioski i wyniosła 0,44 (95% CI: 0,25; 0,76), $p = 0,001$. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup. Siedmioletnie przeżycie całkowite wyniosło [REDACTED] vs [REDACTED].

Natomiast w populacji MRD+ wartość HR dla OS wyniosła 0,40 (95% CI: 0,14; 1,12), [REDACTED] i wskazywała liczbowo na największe wydłużenie przeżycia całkowitego, ale wynik nie przekroczył progu znamienności statystycznej (była to najmniejsza liczbowo podgrupa). Mediana OS nie została osiągnięta w Blin+CTH, w grupie standardowej terapii konsolidacyjnej wyniosła 1,9 miesiąca. Sześcioletnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W populacji MRD- przeprowadzono także analizę wieloczynnikową, z uwzględnieniem dopasowania z uwagi na płeć, liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny, liczby blastów krwi obwodowej, wyniku ECOG i kategorii łączonego ryzyka molekularnego. HR dla OS uzyskany w tej analizie wyniósł 0,44 (95% CI: 0,23; 0,81). W dodatkowej analizie wrażliwości, w której za zmienną towarzyszącą zależną od czasu (*time-varying covariate*) przyjęto otrzymanie przeszczepienia, hazard względny wyniósł 0,43 (95% CI: 0,24; 0,79).

Pod względem kierunku obserwowanego efektu wyniki odnotowane w wyodrębnionych podgrupach były spójne z wynikiem głównym wśród chorych z MRD-ujemnym. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat, z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym, z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1, jak i bez planowanego przeszczepienia. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Podoltsev 2024* odnaleziono informacje na temat 3-letniego OS w podgrupie osób starszych (≥ 55 lat) u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej i z minimalną chorobą resztkową, które także wskazywały na spójny kierunek efektu, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

Przeżycie bez nawrotu choroby. Wykazano, że w łącznej populacji MRD- i MRD+ przeżycie bez nawrotu choroby było istotnie dłuższe podczas terapii z udziałem Blin, HR = 0,53 (95% CI: 0,35; 0,81), $p = 0,003$. Mediany RFS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup (mediana obserwacji 58 miesięcy). Siedmioletnie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

Podobnie było w podgrupie MRD-, zarówno w krótszym: HR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,87), jak i dłuższym, okresie obserwacji: HR = 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), $p = 0,013$. Mediany RFS nie zostały osiągnięte w

żadnej z grup. Siedmioletnie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W najmniej licznej podgrupie chorych MRD+ HR wyniósł 0,37 (95% CI: 0,13; 1,03) i wskazywał na silny trend na korzyść terapii z udziałem Blin+CTH, choć wyniki nie osiągnęły progu znaczącości statystycznej. Mediana RFS nie została osiągnięta w grupie Blin+CTH, w standardowym leczeniu konsolidującym wyniosła 0,6 miesiąca. Sześcioletnie RFS wyniosło odpowiednio [REDACTED] vs [REDACTED].

W populacji MRD- przeprowadzono także analizę wieloczynnikową, z uwzględnieniem dopasowania z uwagi na płeć, liczbę białych krwinek, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny, liczby blastów krwi obwodowej, wyniku ECOG i kategorii łączonego ryzyka molekularnego. HR dla OS uzyskane w tej analizie wyniosło 0,57 (95% CI: 0,33; 0,98). W dodatkowej analizie wrażliwości, w której za zmienną towarzyszącą zależną od czasu (*time-varying covariate*) przyjęto otrzymanie przeszczepienia, HR ten wyniósł 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91).

Pod względem kierunku obserwowanego efektu wyniki odnotowane w wyodrębnionych podgrupach były zbliżone do rezultatu odnotowanego dla populacji ogólnej chorych z MRD-. Istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat, z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym, z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1, jak i bez planowanego przeszczepienia. Spójny kierunek efektu wśród osób starszych w podgrupie MRD-, jak i MRD+ potwierdza także analiza z doniesienia konferencyjnego *Podoltsev 2024*, choć wyniki nie przekroczyły progu znaczącości statystycznej.

Przeciwciała przeciwko Blin. U żadnego z pacjentów uwzględnionych w analizie immunogenności nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał przeciwko blinatumomabowi.

Przeszczepienie allogeniczne. W populacji MRD- w okresie badania przeszczepienie wykonano u 22 chorych w każdej z ocenianych grup. Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji. Mediana czasu do przeszczepienia allogenicznego od momentu rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej wyniosła 3,7 (zakres: 3-27) miesiąca w grupie Blin+CTH i 2,3 (zakres: 1-65) miesiąca w grupie chemioterapii konsolidującej.

Bezpieczeństwo

Po włączeniu do badania chorzy zostali poddani terapii indukcyjnej, a następnie intensyfikacji leczenia. Później, do fazy konsolidującej z wykorzystaniem blinatumomabu włączono 286 chorych – randomizacji w ramach tej fazy zostało poddanych 224 chorych z MRD- i 44 z MRD+, poza tym bezpośrednio do grupy Blin+CTH włączono 18 pacjentów. Spośród nich co najmniej jedną dawkę leczenia określonego w protokole otrzymało 147 chorych z grupy Blin+CTH i 128 pacjentów z grupy samej chemioterapii – stanowili oni ogólną populację oceny bezpieczeństwa terapii konsolidującej (*Safety Analysis Set*, odpowiednio w podgrupie MRD- 112 i 112 pacjentów, a w podgrupie MRD+ 40 i 22 chorych). Po konsolidacji wdrożono terapię podtrzymującą. Poniżej przedstawiono wyniki jedynie dla leczenia konsolidującego, aby skrótowy opis wyników skupiał się na terapii, która jest głównym celem analizy.

Faza leczenia konsolidującego

Poszczególne kategorie AEs. W populacji MRD- i MRD+ istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii z udziałem blinatumomabu dotyczyło przyspieszonych AEs ([REDACTED]), a znamienne niższe AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia ([REDACTED]). W przypadku pozostałych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic między Blin+CTH, a CTH.

W populacji MRD- nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi terapiami pod względem częstości występowania jakichkolwiek AEs i AEs w ≥ 3 . Stopniu nasilenia. Z kolei ryzyko występowania przyspieszonych (*expedited*) AEs, zdarzeń niepożądanych w ≥ 4 . Stopniu nasilenia i AEs prowadzących do zgonu było znamienne, odpowiednio o 39%, 10% i 96% mniejsze podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej – RR wyniosły odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

Z kolei w populacji MRD+ nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między Blin+CTH, a CTH.

Poszczególne AEs. Do najczęstszych takich zdarzeń w populacji MRD- należały: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia. Odnotowano, że podczas terapii Blin+CTH ryzyko występowania anemii (RR = 0,56 [95% CI: 0,36; 0,87], NNT = 7 [4; 23], $p = 0,0097$), leukopenii (RR = 0,57 [95% CI: 0,41; 0,79], NNT = 5 (3; 10), $p = 0,0007$), neutropenii (RR = 0,67 [95% CI: 0,56; 0,80], NNT = 4 (3; 6), $p < 0,0001$), limfopenii (RR = 0,46 [95% CI: 0,25; 0,87], NNT = 8 (5; 36); $p = 0,0165$) i trombocytopenii (RR = 0,71 [95% CI: 0,57;

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

0,90], NNT = 6 [4; 15], $p = 0,0035$) jest istotnie mniejsze w porównaniu do leczenia samą chemioterapią. Stwierdzono tylko jedno zdarzenie, które doprowadziło do zgonu pacjentów – było to po jednym przypadku posocznicy w obu grupach interwencji.

Dodatkowo podano, że związane z leczeniem AEs neurologiczne lub psychiatryczne ≥ 3 . Stopnia nasilenia odnotowano u 23% ze 111 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie blinatumomabem i u 5% ze 112 chorych, którzy otrzymywali tylko chemioterapię ($p < 0,001$; RR obliczony przez autorów raportu wyniósł: 4,20 [95% CI: 1,79; 9,85], NNH = 6 [95% CI: 4; 12], $p = 0,0009$).

Poszczególne TEAEs. Dla populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii z udziałem blinatumomabu dotyczyło zaburzeń układu nerwowego ([REDACTED]), a znamienne niższe obniżonej liczby białych krwinek ([REDACTED]).

W populacji MRD- w większości przypadków nie odnotowano znamiennych różnic między Blin+CTH, a CTH, a istotne różnice na niekorzyść terapii blinatumomabem dotyczyły: zaburzeń żołądkowo-jelitowych ([REDACTED]), biegunki ([REDACTED]) i zaburzeń układu nerwowego ([REDACTED]).

Wśród chorych MRD+ odnotowano istotnie mniejsze ryzyko występowania zaburzeń krwi i układu limfatycznego, anemii oraz obniżoną liczbę płytek w grupie Blin+CTH w odniesieniu do CTH, odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Poszczególne TEAEs w ≥ 3 . Stopniu nasilenia. W populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+) nie odnotowano istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia.

Wśród pacjentów MRD- w większości przypadków nie stwierdzono znamiennych różnic między Blin+CTH, a CTH, a istotne różnice na korzyść terapii blinatumomabem dotyczyły: zaburzeń krwi i układu limfatycznego ([REDACTED]).

Z kolei w podgrupie MRD+ odnotowano, że obniżona liczba neutrofilów była znamienne, prawie 2-krotnie częstsza podczas leczenia BLIN+CTH, [REDACTED].

Przyspieszone (*expedited*) AEs. W populacji ogółem badania znamienne częściej podczas leczenia Blin+CTH zaobserwowano: zaburzenia krwi i układu limfatycznego ([REDACTED]), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ([REDACTED]), gorączkę ([REDACTED]), zakażenia i zarażenia ([REDACTED]), zaburzenia w badaniach laboratoryjnych ([REDACTED]), obniżoną liczbę neutrofilów ([REDACTED]), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ([REDACTED]), zaburzenia układu nerwowego ([REDACTED]), afazję ([REDACTED]), zaburzenia psychiatryczne ([REDACTED]) i zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ([REDACTED]).

Wśród pacjentów MRD- odnotowano natomiast, że istotnie częściej podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do CTH występowały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ([REDACTED]), gorączka ([REDACTED]), zakażenia i zarażenia ([REDACTED]), zakażenia związane z urządzeniem ([REDACTED]), zaburzenia w badaniach laboratoryjnych ([REDACTED]), obniżona liczba neutrofilów ([REDACTED]), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ([REDACTED]), zaburzenia układu nerwowego ([REDACTED]), afazja ([REDACTED]) i zaburzenia psychiatryczne ([REDACTED]).

Z kolei w populacji MRD+ znamienne częściej podczas terapii Blin+CTH odnotowano tylko zaburzenia krwi i układu limfatycznego, [REDACTED].

AEs specjalnego zainteresowania. W populacji ogółem badania znamienne częściej podczas leczenia Blin+CTH odnotowano: jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania ([REDACTED]), zespół uwalniania cytokin ([REDACTED]), zdarzenia neurologiczne ([REDACTED]), drżenie ([REDACTED]) i bezsenność ([REDACTED]).

W podgrupie MRD- odnotowano natomiast, że istotnie częściej podczas terapii Blin+CTH w odniesieniu do CTH występowały: jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania ([REDACTED]), zespół uwalniania cytokin ([REDACTED]).

), zdarzenia neurologiczne (),
), drżenie (),
 bezsenność () i afazja ().

Z kolei w populacji MRD+ nie odnotowano znamienych różnic w ocenie opisywanego punktu końcowego.

AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin.

.
 .
 .
 .
 .
 .
 .

AEs prowadzące do zgonu. W żadnej z analizowanych populacji (ogółem, MRD- i MRD+) nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia w ocenie AEs prowadzących do zgonu.

Zgony. W większości rozpatrywanych przypadków dla populacji MRD- nie odnotowano istotnych różnic między Blin+CTH, a grupą kontrolną. Jedynie w populacji ogólnej z MRD- oraz w podgrupie pacjentów starszych stwierdzono, że wśród wszystkich odnotowanych zgonów w grupie pacjentów otrzymujących blinatumomab w porównaniu do chorych otrzymujących tylko chemioterapię częstsze były zgony nie związane z nawrotem choroby, odpowiednio $RR = 3,03$ (95% CI: 1,35; 6,79), $p = 0,0073$, $NNH = 3$ (95% CI: 2; 12) i $RR = 5,12$ (95% CI: 1,26; 20,83), $p = 0,0227$, $NNH = 3$ (95% CI: 2; 8).

10 Dyskusja

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL/LBL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lipoma*) [ICD-10: C91.0] jest nowotworem wywodzącym się z komórek prekursorowych limfocytów i jest zaliczana do chorób rzadkich (*Orphanet 2021*). Etiologia ALL jest nieznana, niemniej jednak pewne czynniki środowiskowe zostały powiązane z zachorowaniem na ALL. Należą do nich m.in. narażenie na benzen, promieniowanie jonizujące lub wcześniejsze poddanie się chemioterapii czy radioterapii. Charakteryzuje się zaburzeniami genetycznymi, które hamują różnicowanie komórek prekursorowych limfocytów i sprzyjają ich proliferacji (*APD Blincyto 2025*).

Jest chorobą rozwijającą się bardzo szybko, nieleczona prowadzi do zgonu w okresie dni lub tygodni. Jej początkowe objawy są najczęściej niespecyficzne, a pacjenci zazwyczaj zgłaszają takie objawy jak nocne poty, łatwe powstawanie siniaków, bledność skóry, niewyjaśniona limfadenopatia, osłabienie, utrata masy ciała, powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia) lub trudności w oddychaniu. Objawy te są podobne do tych obserwowanych np. w AML, przy czym w ALL powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony występuje w 50% przypadków, a objawy niedokrwistości i małopłytkowości są mniej nasilone. Podobnie jak AML, ALL/LBL charakteryzują nagły początek i szybki przebieg. Najistotniejszym czynnikiem obciążającym rokowanie, decydującym o stratyfikacji pacjentów do grup standardowego i wysokiego ryzyka, jest obok zmian cytogenetycznych, jest status MRD monitorowanej w badaniu immunofenotypowym lub molekularnym na poszczególnych etapach leczenia.

Zachorowania na ALL stanowią poważny problem zdrowotny – w latach 1990-2019 liczba nowych przypadków ALL wzrosła na świecie o 1,29%, przy czym wyraźny wzrost odnotowano wśród osób starszych, zwłaszcza w krajach o wyższym wskaźniku socjodemograficznym. Również w Polsce zauważa się ten trend – w okresie po pandemii COVID-19 liczba zachorowań na ALL wzrosła do nieodnotowywanej wcześniej liczby 2 473, a zdecydowana większość zachorowań przypadała na osoby w wieku co najmniej 30 lat, z wyraźnym udziałem osób z grup powyżej 60 lat. Należy przy tym zauważyć, że ostra białaczka limfoblastyczna wiąże się z wysokim obciążeniem objawami, które obejmują osłabienie i zmęczenie, zwiększoną podatność na zakażenia, gorączkę, duszności, ból, utratę masy ciała oraz łatwe powstawanie siniaków lub krwawienia (*APD Blincyto 2025*).

W wyborze leczenia chorych na ALL powszechnie stosuje się stratyfikację na grupy ryzyka. Za niekorzystne uznaje się m.in. t(9;22)/genu fuzyjnego *BCR-ABL1* tj. grupę pacjentów Ph+. Należy jednak zauważyć, że szczególnie złe rokowanie u chorych na ALL Ph+ odnotowywano w czasie przed

wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) do protokołu leczenia ALL, kiedy to 5-letnie całkowite przeżycie wyniosło poniżej 10%, a maksymalnie 20–30% w przypadku leczenia allo-HSCT, podczas gdy upowszechnienie TKI spowodowało poprawę wskaźników remisji do poziomu powyżej 90% oraz poprawę długoterminowych wyników przeżyci). Obecnie wydaje się, że na szczególną uwagę zasługują pacjenci z brakiem chromosomu Filadelfia (Ph-), u których wciąż stosuje się standardową chemioterapię wielolekową, nie prowadzącą do znaczącej poprawy przeżycia w tej grupie – trzyletnie OS dla aktualnie dostępnych terapii wynosi od 49% do 65%, a pięcioletnie OS wynosi 47%, a spośród 79%-95% pacjentów osiągających całkowitą remisję (CR) po chemioterapii indukcyjnej około 40% doświadcza nawrotu w ciągu 5 lat (*APD Blincyto 2025*).

Zastosowanie terapii standardowej wymaga hospitalizacji w celu podania leczenia, a ponadto wielu chorych potrzebuje kolejnego przyjęcia na oddział ze względu na gorączkę neutropeniczną, będącą powikłaniem terapii. Dodatkowo, grupa chorych na B-ALL Ph- obejmuje w większości osoby starsze z ograniczoną tolerancją na intensywną chemioterapię, a powszechnie stosowane schematów/protokoły zatwierdzone były początkowo do stosowania u dzieci i młodszych dorosłych, co dodatkowo przyczynia się do częstszego występowania powikłań. Tak duże obciążenie objawami, niekorzystne rokowania, toksyczność leczenia oraz długotrwała hospitalizacja w celu zarządzania chorobą lub reakcjami niepożądanymi wywierają głęboki wpływ na fizyczną, społeczną i emocjonalną jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) pacjentów, poważnie ograniczając ich codzienne aktywności i wpływając negatywnie na życie ich samych i ich rodzin lub opiekunów (*APD Blincyto 2025*).

Te niezaspokojone potrzeby kliniczne w zakresie wdrożenia leczenia pozwalającego na uzyskanie i utrzymanie remisji wymaga włączenia nowatorskich środków do schematów terapeutycznych tej grupy chorych. Obiecujące wyniki terapii blinatumomabem wskazują na jego potencjał w poprawie przeżycia i jakości życia pacjentów z B-ALL (*APD Blincyto 2025*).

Blinatumomab to immunoterapia typu BiTE tj. bispecyficzna cząsteczka angażującą limfocyty T (z ang. *bispecific T-cell engager*), która celuje zarówno w złośliwe, jak i łagodne komórki B z ekspresją CD19 oraz w limfocyty T pacjenta wykazujące ekspresję CD3. Poprzez aktywację limfocytów T pacjenta tworzy się synapsa cytolityczna między komórkami T a docelowymi komórkami nowotworowymi. Uwalniane są wtedy granzymy i perforyny, które indukują apoptozę. Utrzymana aktywacja umożliwia proliferację limfocytów T i dalszą lizę komórek B z ekspresją CD19 (*ChPL BLINCYTO 2025, APD Blincyto 2025*). Na terenie Unii Europejskiej lek BLINCYTO został dopuszczony do obrotu po raz pierwszy 23 listopada 2015 r. (*ChPL BLINCYTO 2025*) a na terenie Stanów Zjednoczonych 3 grudnia 2014 r. (*FDA BLINCYTO 2014*). 14 czerwca

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

2024 r. FDA rozszerzyło zakres wskazań rejestracyjnych o stosowanie w ramach terapii konsolidacyjnej z wieloetapową chemioterapią u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej jednego miesiąca chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 (*FDA BLINCYTO 2024*).

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19.

Ocenianą interwencję stanowi blinatumomab w monoterapii stosowany jako terapia dodana do leczenia przeciwnowotworowego stanowiącego standardowe postępowanie w leczeniu konsolidacyjnym w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką Produktu Leczniczego BLINCYTO. Pełen cykl leczenia trwa 28 dni (4 tygodnie). W pierwszym cyklu blinatumomabu podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W dniach 29-42 cyklu 1. blinatumomab nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia). W kolejnych cyklach (2-4.) blinatumomab podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. Przed wprowadzeniem do stosowania terapii celowanych, do których zalicza się blinatumomab, wytyczne kliniczne wskazywały, że brak jest jednego standardowego schematu postępowania u chorych na Ph- CD19+ BCP ALL. Rekomenduje się zastosowanie różnorodnych schematów wielolekowych chemioterapii konsolidacyjnej, które mogą różnić się zależnie od praktyki krajowej. Mając na uwadze zalecenia ekspertów towarzystw naukowych krajowych oraz zagranicznych i międzynarodowych opisujących opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na Ph- CD19+ BCP ALL stwierdzono, że komparatorem dla blinatumomabu w monoterapii w ramach terapii konsolidacyjnej w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest standardowa chemioterapia konsolidacyjna. Ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich odpowiada mu schemat PALG-ALL7. Jako komparatory w kontekście polskich warunków uznaje się schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, metotreksat, rytuksymab, pegylowana asparaginaza (*APD Blincyto 2025*).

W związku z powyższym przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne, w wyniku którego odnaleziono jedną wieloośrodkową próbę kliniczną z randomizacją, *E1910*, w której analizowano stosowanie blinatumomabu w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w odniesieniu do standardowej terapii konsolidującej. Próbę przeprowadzono wśród pacjentów w wieku 30-70 lat z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką limfoblastyczną linii B, bez chromosomu Philadelphia (Ph-, inaczej brak fuzji BCR::ABL1).

W przeprowadzonej analizie wykazano, że w populacji MRD- i MRD+ Blin+CTH w odniesieniu do samej chemioterapii charakteryzuje się istotnie dłuższym przeżyciem całkowitym, jak i przeżyciem bez nawrotu choroby, odpowiednio hazard względny ich wystąpienia był o 53% i 47% niższy dla leczenia z udziałem blinatumomabu. Podobne wyniki obserwowano także w podgrupie pacjentów z MRD-, gdzie w dłuższym okresie obserwacji hazard względny dla OS i RFS wyniósł odpowiednio 0,44 (95% CI: 0,25; 0,76) i 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88). Rezultaty dla populacji MRD- potwierdzają dodatkowo wykonane analiza wieloczynnikowa i analiza wrażliwości. Wyniki w populacji MRD+ wskazywały natomiast na silny trend na korzyść terapii Blin+CTH w analizie OS i RFS, a liczbowo nawet na korzystniejszy efekt.

Biorąc pod uwagę populację ogólną uwzględnionego w niniejszej ocenie badania, nie stwierdzono istotnych różnic w częstości większości analizowanych kategorii AEs, z wyjątkiem przyspieszonych zdarzeń niepożądanych, które występowały około 2 razy częściej podczas terapii Blin+CTH i AEs w ≥ 4 . stopniu nasilenia, których ryzyko pojawienia się było o 7% niższe dla blinatumomabu. Oceniając poszczególne TEAEs w populacji MRD- i MRD+ znamienne większe ryzyko wystąpienia podczas terapii z udziałem blinatumomabu dotyczyło zaburzeń układu nerwowego (RR = 1,54 [95% CI: 1,19; 2,01]), a istotnie niższe obniżonej liczby białych krwinek, (RR = 0,81 [95% CI: 0,66; 0,99]). W tej samej populacji nie stwierdzono odnotowano znamienych statystycznie różnic między wyróżnionymi grupami leczenia pod względem poszczególnych TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia. Takie wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Blinatumomab okazał się obiecującą metodą skutecznego leczenia nowo zdiagnozowanej, ostrej białaczki limfoblastycznej linii B i bez chromosomu Philadelphia.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie oceniające blinatumomab w monoterapii w ramach leczenia konsolidującego (*E1910*), ale jest to badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną blinatumomabu w odniesieniu do standardowej chemioterapii konsolidującej, poprawne metodologicznie, przeprowadzone na odpowiednio dużej liczbie pacjentów, charakteryzujące się akceptowalną jakością metodologiczną, a co za tym idzie wiarygodnością otrzymanych wyników. Należy przy tym zaznaczyć, że Blincyto posiada status leku sierocznego (EU/3/09/650), stosowanego w chorobie rzadkiej (ALL).
- Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, które spełniłyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Badanie *E1910* pierwotnie obejmowało pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji). Najpierw 488 chorych otrzymało leczenie indukcyjne, które składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji (333 chorych), która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Następnie, w fazie terapii konsolidującej uwzględniono 286 pacjentów. W ramach tej fazy następowała randomizacja, w wyniku której włączono 224 (78,3%) pacjentów MRD- (112 zostało przypisanych do Blin+CTH i 112 do CTH) oraz 44 (15,4%) chorych MRD+ (22 zostało przypisanych do Blin+CTH i 22 do CTH). W związku z przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przez FDA 29 marca 2018 r., 18 pacjentów z obecną minimalną chorobą resztkową zostało przydzielonych bezpośrednio do terapii Blin+CTH już bez randomizacji. Wiązało się to z wysokim wskaźnikiem nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów MRD+ i przewidywaniami, że wzrósłby on po decyzji FDA, co spowodowałoby brak możliwości oceny blinatumomabu w tej populacji zgodnie z pierwotnym protokołem próby.

Spowodowało to też skupienie się autorów badania na ocenie w populacji MRD- i takie właśnie wyniki zaprezentowano w populacji głównej do opisywanej próby - *Litzow 2024*. Niemniej jednak, rejestracja EMA odnośnie blinatumomabu w monoterapii w ramach terapii konsolidującej, jak i analiza EPAR dotyczą populacji bez względu na status MRD, co ma również wpływ na zapisy wnioskowanego programu lekowego. Dlatego w niniejszej analizie najpierw opisano wyniki w populacji ogółem (które prezentowano w danych źródłowych do badania jako analizy *post-hoc*) na podstawie dokumentu *CSR 2023*, jak i informacji przedstawionych w *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* na stronie EMA., a następnie z podziałem na status minimalnej choroby resztkowej.

- Ze względu na wspomnianą powyżej zmianę protokołu dane na temat populacji MRD+ są ograniczone – randomizacji poddano tylko łącznie 44 pacjentów, a 18 włączono bezpośrednio na blinatumomab. Niemniej w populacji ogólnej pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej wyniki dotyczące OS i RFS wskazują na znamienne statystycznie i klinicznie korzyść ze stosowania blinatumomabu w monoterapii w ramach leczenia konsolidującego, a wyniki w podgrupie MRD+ choć ze względu na niską jej liczebność nie przekroczyły progu znamienności statystycznej to są spójne z wynikami w podgrupie MRD-, a nawet wskazują liczbowo na większą korzyść kliniczną.
- Do badania włączono pacjentów w wieku od 30 do 70 lat, co utrudnia wnioskowanie o skuteczności Blin+CTH w populacji chorych w wieku 18-29 lat. Należy jednak podkreślić, że proponowany program lekowy dotyczy populacji dorosłych, a ostra białaczka szpikowa ma dwa szczyty wiekowe występowania, w większości dotyczy dzieci (75%), gdzie mediana wieku wynosi 14 lat, natomiast dorośli stanowią około 20%, a zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 rż. (*Hołowiecki 2024*).
- W badaniu *E1910* blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej porównywano ze standardową terapią konsolidującą, którą stanowiła chemioterapia w oparciu o zmodyfikowany protokół MRC UKALL XII/ECOG E2993 stosowany w poprzednich badaniach autorów próby *E1910*. Należy zaznaczyć, że szczegółowe protokoły chemioterapii są często opracowywane lokalnie, w zależności od praktyki krajowej, preferencji, wcześniejszych doświadczeń i dostępności poszczególnych leków, w Polsce opracowano protokół *PALG ALL7*, obejmujący podobne chemioterapeutyki jak protokół zastosowany w *E1910*.

12 Wnioski końcowe

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), zaliczana do chorób rzadkich, to nowotwór wywodzący się z komórek prekursorowych limfocytów B lub T. Schorzenie charakteryzuje się nagłym początkiem i szybkim przebiegiem. W fazie początkowej dotyczy to głównie nieprawidłowości w badaniach krwi oraz powiększenia węzłów chłonnych lub śledziony. Z czasem jednak, występują powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni. Tak duże obciążenie objawami, niekorzystne rokowania, toksyczność leczenia oraz długotrwała hospitalizacja w celu zarządzania chorobą lub reakcjami niepożądanymi wywierają głęboki wpływ na fizyczną, społeczną i emocjonalną jakość życia związaną ze zdrowiem pacjentów, poważnie ograniczając ich codzienne aktywności.

Blinatumomab, mający status leku sierocznego, jest przeciwciałem bispecyficznym, wiążącym się swoiście z antygenem CD19, ulegającym ekspresji na prekursorach linii B oraz z antygenem CD3 ulegającym ekspresji na powierzchni limfocytów T, aktywując w ten sposób endogenne limfocyty T. Wyniki wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją wskazują, że blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej jest skuteczniejszy niż standardowa chemioterapia konsolidująca u pacjentów z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką limfoblastyczną linii B i Ph-, z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej będących w pierwszej remisji całkowitej, prowadząc do znamienego wydłużenia przeżycia całkowitego, jak i przeżycia bez progresji choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co odpowiada na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z ALL.

13 Załączniki

13.1 Ocena ROB2 badania E1910

Tabela 28. Ocena RoB2 badania E1910.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	E1910	
Oceniane porównanie	Blin+CTH	
Oceniany punkt końcowy	OS, RFS, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do dwóch grup w stosunku 1:1 – blinatumomab i chemioterapię (grupa Blin+CTH) i wyłącznie chemioterapię (grupa CTH). Randomizacja była stratyfikowana według wieku pacjenta (30 do 54 lat lub ≥55 lat), statusu CD20 (pozytywny lub negatywny), stosowania rytuksymabu (tak lub nie) i tego, czy było planowane prze-szczepienie (tak lub nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Podano tylko, że randomizacja przeprowadzona została w stosunku 1:1.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyk klinicznych i demograficznych były w większości dobrze zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – OS, RFS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	OS: Obiektywny punkt końcowy. RFS: punkt końcowy oceniany za pomocą konkretnych definicji.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – bezpieczeństwo		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkty końcowe oceniane zgodnie z <i>The Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 4.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostęp do protokołu badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostęp do protokołu badania.

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Średnie

13.2 Szczegółowa charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu E1910

Tabela 29. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu E1910; Blin+CTH vs CTH (Litzow 2024).

Nazwa cyklu	Blin+CTH	CTH
Indukcja cykl 1 (28 dni)	▪ Cytarabina, 70 mg dooponowo w 1. dniu ▪ Daunorubicyna, 25 mg/m² dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. ▪ Winkrystyna, 1,4 mg/m² dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. (ograniczenie każdej dawki do 2 mg łącznie) ▪ Deksametazon, 10 mg/m² doustnie w dniach 1-7. i 15-21. (ograniczenie do 20 mg/dobę; tylko w dniach 1-7. dla chorych w wieku ≥ 55 lat) ▪ Metotreksat, 12,5 mg dooponowo tylko w dniu 14. (± 1 dzień) ▪ Pegaspargaza, 2000 IU/m² dożylnie lub domięśniowo w dniu 18. (pominąć w przypadku chorych ≥ 55 lat; dawka maksymalna 1 fiołka lub 3750 IU) ▪ Rytuksymab, 375 mg/m² dożylnie w dniach 8. i 15., jeśli CD20-dodatni (opcjonalnie)	
Indukcja cykl 2 (42 dni)	▪ Cyklofosfamid, 1000 mg/m² dożylnie w dniach 1. i 29. (podawane w dawce 800 mg/m² dla chorych w wieku > 60 lat) ▪ Cytarabina, 75 mg/m² dożylnie lub podskórnie w dniach 1-4., 8-11., 29.-32., 36.-39. ▪ Merkaptopuryna, 60 mg/m² doustnie w dniach 1-14., 15. i 22. (± 1 dzień) ▪ Metotreksat, 12,5 mg dooponowo tylko w dniach 1., 8., 15. i 22. (± 1 dzień) ▪ Pegaspargaza, 2000 IU/m² dożylnie lub domięśniowo w dniu 15. (pominąć w przypadku chorych ≥ 55 lat; dawka maksymalna 1 fiołka lub 3750 IU) ▪ Rytuksymab, 375 mg/m² dożylnie w dniach 8. i 15., jeśli CD20-dodatni (opcjonalnie)	
Intensyfikacja (28 dni)	▪ Metotreksat, 3 mg/m² dożylnie w dniach 1. i 8. ▪ Leczenie ratunkowe leukoworyną, 10 mg/m² dożylnie co 6 godz. przez 4 dawki, zaczynając od 22-24 godz. po zakończeniu terapii metotreksatem, a następnie 10 mg/m² co 6 godz. przez 72 godz. ▪ Pegaspargaza, 2000 IU/m² dożylnie lub domięśniowo w dniu 9. (1000 IU/m² w przypadku chorych ≥ 55 lat; dawka maksymalna 1 fiołka lub 3750 IU)	
Konsolidacja cykl 1 (28 dni)	▪ Blinatumomab, 28 µg/dobę w ciągłym wlewie przez 28 dni	▪ nd.
Konsolidacja cykl 2 (28 dni)	▪ Blinatumomab, 28 µg/dobę w ciągłym wlewie przez 28 dni	▪ nd.
Konsolidacja chemioterapii cykl 3 lub chemioterapia cykl 1 (28 dni)	▪ Cytarabina, 75 mg/m² dożylnie lub podskórnie w dniach 1-5. ▪ Etopozyd, 100 mg/m² dożylnie w dniach 1-5. ▪ Metotreksat, 12,5 mg dooponowo w dniu 1. (± 1 dzień) ▪ Pegaspargaza, 2000 IU/m² dożylnie lub domięśniowo w dniu 5. (1000 IU/m² w przypadku chorych ≥ 55 lat; dawka maksymalna 1 fiołka lub 3750 IU)	

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Nazwa cyklu	Blin+CTH	CTH
	Rytuksymab, 375 mg/m² dożylnie w dniu 5., jeśli CD20-dodatni (opcjonalnie)	
Konsolidacja chemioterapii cykl 4 lub chemioterapia cykl 2 (28 dni)	- Cytarabina, 75 mg/m² dożylnie lub podskórnie w dniach 1-5. - Etopozyd, 100 mg/m² dożylnie w dniach 1-5. - Metotreksat, 12,5 mg dooponowo w dniu 1. (± 1 dzień) - Rytuksymab, 375 mg/m² dożylnie w dniu 5., jeśli CD20-dodatni (opcjonalnie)	
Konsolidacja chemioterapii cykl 5 lub chemioterapia cykl 3 (42 dni)	- Daunorubicyna, 25 mg/m² dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. - Winkrystyna, 1,4 mg/m² dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. (ograniczenie każdej dawki do 2 mg łącznie) - Deksametazon, 10 mg/m² doustnie w dniach 1-7. i 15-21. (ograniczenie do 20 mg/dobę; tylko w dniach 1-7. dla chorych w wieku ≥ 55 lat) - Metotreksat, 12,5 mg dooponowo tylko w dniach 2. (± 1 dzień) - Cyklofosfamid, 75 mg/m² dożylnie lub podskórnie w dniach 30-33. i 37-40. - Merkaptopuryna, 60 mg/m² doustnie w dniach 29-42. - Rytuksymab, 375 mg/m² dożylnie w dniu 8., jeśli CD20-dodatni (opcjonalnie)	
Konsolidacja cykl 6 (28 dni)	Blinatumomab, 28 µg/dobę w ciągłym wlewie przez 28 dni	nd.
Konsolidacja chemioterapii cykl 7 lub chemioterapia cykl 4 (28 dni)	- Cytarabina, 75 mg/m² dożylnie lub podskórnie w dniach 1-5. - Etopozyd, 100 mg/m² dożylnie w dniach 1-5. - Metotreksat, 12,5 mg dooponowo w dniu 1. (± 1 dzień) - Rytuksymab, 375 mg/m² dożylnie w dniu 5., jeśli CD20-dodatni (opcjonalnie)	
Konsolidacja cykl 8 (28 dni)	Blinatumomab, 28 µg/dobę w ciągłym wlewie przez 28 dni	nd.
Terapia podtrzymująca	- Winkrystyna, 1,4 mg/m² dożylnie w dniu 1. co 3 miesiące (ograniczenie każdej dawki do 2 mg) z prednizonem - Prednizon, 60 mg/m² doustnie w dniu 1-5. co 3 miesiące - Metotreksat, 20 mg/m² doustnie lub dożylnie raz w tygodniu - Merkaptopuryna, 75 mg/m² doustnie raz dziennie w sposób ciągły - Metotreksat, 12,5 mg dooponowo w dniu 1. co 3 miesiące (± 3 dzień)	

13.3 Charakterystyka wyjściowa podgrupy MRD-

Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów MRD-, Blin+CTH vs CTH, badanie E1910 (Litzow 2024).

Charakterystyka wyjściowa		Blin+CTH, N = 112	CTH, N = 112
Wiek [lata]			
Mediana (zakres)		51,5 (30-69)	50 (30-70)
Podgrupa wiekowa, n (%)	<55	66 (59%)	65 (58%)
	≥55	46 (41,%)	47 (42%)
Płeć, n (%)			
Kobiety		57 (51%)	56 (50%)
Mężczyźni		55 (49%)	56 (50%)
Stan sprawności w skali ECOG ¹ , n (%)			
0-1		106 (95%)	101 (90%)
2		6 (5%)	11 (10%)
Liczba leukocytów			
Mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]		3,6 (1-295)	4,0 (1-112)
< $10 \times 10^9/l$, n (%)		88 (79%)	84 (75%)
$\leq 10 \times 10^9/l$, n (%)		24 (21%)	28 (25%)
Liczba płytek krwi			
Mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]		49,5 (13-347)	48 (24-319)
< $10 \times 10^9/l$, n (%)		5 (4%)	11 (10%)
$\leq 10 \times 10^9/l$, n (%)		107 (96%)	101 (90%)
Stężenie hemoglobiny			
Mediana (zakres) [g/dl]		8,6 (6-15)	8,4 (6-14)
<10 g/dl, n (%)		86 (77%)	89 (79%)
≤ 10 g/dl, n (%)		26 (23%)	23 (21%)
Informacje dotyczące blastów			
Mediana blastów we krwi obwodowej (zakres) [%]		12 (0-93)	19 (0-98)
Mediana blastów w szpiku kostnym (Zakres) [%]		84 (1-100)	84 (5-100)
Zamiar poddania się przeszczepieniu w momencie randomizacji, n (%)			
Tak		36 (32%)	35 (31%)
Nie		76 (68%)	77 (69%)
Status CD20 w momencie randomizacji ² , n (%)			
Obecny		45 (40%)	46 (41%)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka wyjściowa	Blin+CTH, N = 112	CTH, N = 112
Negatywny	26 (23%)	26 (23%)
Stosowanie rytuksymabu w momencie randomizacji², n (%)		
Tak	33 (29%)	36 (32%)
Nie	38 (34%)	36 (32%)
Immunofenotyp, n (%)		
Obecność CD10, wcześniejszy pre-B	95 (85%)	93 (83%)
Brak CD10, pro-B	16 (14%)	18 (16%)
Brakujące dane	1 (1%)	1 (1%)
Łącznie ryzyko molekularne, n (%)		
Sprzyjające	19 (17%)	29 (26%)
Średnie	22 (20%)	19 (17%)
Niekorzystne	50 (45%)	44 (39%)
Brak przypisanego ryzyka	21 (19%)	20 (18%)

1 punktacja w zakresie 0-5, z wyższą punktacją oznaczającą większą niepełnosprawność;

2 czynnik stratyfikacji w postaci statusu CD20 i stosowania rytuksymabu został dodany do protokołu w ramach 9. poprawki; dane były dostępne dla 143 pacjentów (71 w grupie Blin+CTH i 72 w grupie chemioterapii).

13.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 31. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
 Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
 ^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
 & pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 32. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 33. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.	2.7a.			-
T/PT	ND			Niskie
N/PN/BI	N/PN			Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI			Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej			-
Niskie	Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 34. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 35. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 36. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 37. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

13.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.4.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do

przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 39. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \pm$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80 \pm$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>		
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: - populacja - interwencja - komparatory - punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	RCTs	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Litzow 2024 (publikacja główna)	Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, Racevskis J, Lazarus HM, Rowe JM, Arber DA, Wieduwilt MJ, Liedtke M, Bergeron J, Wood BL, Zhao Y, Wu G, Chang TC, Zhang W, Pratz KW, Dinner SN, Frey N, Gore SD, Bhatnagar B, Atallah EL, Uy GL, Jeyakumar D, Lin TL, Willman CL, DeAngelo DJ, Patel SB, Elliott MA, Advani AS, Tzachanis D, Vachhani P, Bhave RR, Sharon E, Little RF, Erba HP, Stone RM, Luger SM, Mullighan CG, Tallman MS. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. <i>N Engl J Med</i> 2024; 391(4):320-333. DOI:10.1056/NEJMoa2312948
Litzow 2022 (abstrakt)	Litzow MR, Sun Z, Paietta E, et al. Consolidation Therapy with Blinatumomab Improves Overall Survival in Newly Diagnosed Adult Patients with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Measurable Residual Disease Negative Remission: Results from the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III National Cooperative Clinical Trials Network Trial. <i>Blood</i> 2022;140(Supplement 2):LBA-1
Litzow 2023 (abstrakt)	Litzow M, Sun Z, Mattison R, et al. S115 Consolidation with blinatumomab improves overall and relapse-free survival in patients with newly diagnosed b-cell acute lymphoblastic leukemia: impact of age and MRD level in ECOG-ACRIN e1910. <i>Hemasphere</i> , 2023;7(s3):37
Luger 2023 (abstrakt)	Luger SM, Sun Z, Mattison RJ, et al. Assessment of Outcomes of Consolidation Therapy By Number of Cycles of Blinatumomab Received in Newly Diagnosed Measurable Residual Disease Negative Patients with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: In the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III National Clinical Trials Network Trial. <i>Blood</i> 142;2023:2877-288
Podoltsev 2024 (abstrakt)	Podoltsev NA, Sun Z, Litzow MR, et al. 4211 Addition of Blinatumomab to Consolidation Therapy Among Older Newly Diagnosed Patients (pts) with BCR::ABL1 Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III Trial. <i>Blood</i> 2024; 144(Supplement 1):4211
ChPL BLINCYTO 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego BLINCYTO z dnia 12.02.2025 r. – EMEA/H/C/003731/II/0056. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1047.htm (opublikowano również na portalu EMA w dniu 10.02.2025 r. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto). Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
EPAR BLINCYTO 2025	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Blincyto International non-proprietary name: Blinatumomab Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0056. 12 December 2024. EMA/50257/2025. First published: 10/02/2025 Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
CSR 2023	Clinical Study Report. Product: Blinatumomab. Z dnia 18 października 2023 r. Dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny

13.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, Wood BL, Fang M, Wieduwilt MJ, Aldoss I, Park JH, Klisovic RB, Baer MR, Stock W, Bhave RR, Othus M, Harvey RC, Willman CL, Litzow MR, Stone RM, Sharon E, Erba HP. SWOG 1318: A Phase II Trial of Blinatumomab Followed by POMP Maintenance	Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymywali blinatumomab zarówno w ramach terapii indukcyjnej, jak i następnie w ramach terapii konsolidacyjnej, przy czym w konsolidacji nie zastosowano chemioterapii, a była podana już jako terapia podtrzymująca
---	---

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

in Older Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2022; 40(14):1574-1582. DOI:10.1200/JCO.21.01766

Aldoss I, Li S, Zhang J, Clark MC, Agrawal V, Pourhassan H, Koller PB, Aribi A, Ali H, Blackmon A, Otoukesh S, Sandhu KS, Ball BJ, Arslan S, Artz AS, Amanam I, Al Malki MM, Salhotra A, Kovacovics TJ, Murphy LA, Afkhami M, Ngo D, Tinajero J, Gu Z, Becker PS, Nakamura R, Stein AS, Marcucci G, Forman SJ, Pullarkat VA. TP53 Mutations are Associated with CD19 Negative Relapse and Inferior Outcomes after Blinatumomab in Adults with ALL. *Blood Adv* 2025. DOI:10.1182/bloodadvances.2024014986

Algeri M, Massa M, Pagliara D, Bertaina V, Galaverna F, Pili I, Li Pira G, Carta R, Quagliarella F, Pinto RM, Rosignoli C, Lucarelli B, Cefalo MG, Bocchieri E, Benini F, Del Bufalo F, Becilli M, Merli P, Zugmaier G, Locatelli F. Outcomes of children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia given blinatumomab as last consolidation treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2024. DOI:10.3324/haematol.2024.286350

Chen EC, Flamand Y, Tiao E, DeAngelo DJ, Lusk MR. Incidence, duration, and severity of neutropenia in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia receiving blinatumomab consolidation. *Leuk Lymphoma* 2025; 66(1):64-71. DOI:10.1080/10428194.2024.2402808

Jabbour E, Short NJ, Jain N, Thompson PA, Kadia TM, Ferrajoli A, Huang X, Yilmaz M, Alvarado Y, Patel KP, Garcia-Manero G, Macaron W, Garriss R, Konopleva M, Ravandi F, Kantarjian H. Hyper-CVAD and sequential blinatumomab for newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2022; 9(12):e878-e885. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00285-X

Ngo D, Tinajero J, Song JY, Ma H, Quirk E, Koller P, Pourhassan H, Agrawal V, Stein AS, Marcucci G, Murphy L, Forman SJ, Pullarkat V, Aldoss I. The characterization and the impact of CSF pleocytosis during blinatumomab therapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2024; 65(13):2016-2024. DOI:10.1080/10428194.2024.2392823

Pemmaraju N, Kantarjian H, Jorgensen JL, Jabbour E, Jain N, Thomas D, O'Brien S, Wang X, Huang X, Wang SA, Konopleva M, Konoplev S, Kadia T, Garriss R, Pierce S, Garcia-Manero G, Cortes J, Ravandi F. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. *Am J Hematol* 2017; 92(3):279-285. DOI:10.1002/ajh.24629

Saburi M, Nishikawa T, Maehara K, Uraisami K, Takata H, Miyazaki Y, Narihara K, Sasaki H, Abe M, Kohno K, Nakayama T, Ohtsuka E. Philadelphia Chromosome as a Clinically Favorable Prognostic Factor of B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma in Transplant-Ineligible Elderly Patients in the Era of Molecular-Targeted Therapy. *Cureus* 2024; 16(11):e73988. DOI:10.7759/cureus.73988

Urbino I, Lengliné E, Rabian F, Cerrano M, Kim R, Chevillon F, Ferrero D, Sébert M, Dhédin N, Itzykson R, Adès L, Raffoux E, Dombret H, Audisio E, Clappier E, Boissel N. Blinatumomab consolidation for adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood Adv* 2024; 8(10):2405-2409. DOI:10.1182/bloodadvances.2023012139

Xu G-F, Liu L-M, Wang M, Zhang Z-B, Xie J-D, Qiu H-Y, Chen S-N. Treatments of Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a real-world retrospective analysis from a single large center in China. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(11):2652-2662. DOI:10.1080/10428194.2022.2090550

Zhou H, Wu X, Yang Z, Lu S, Zhang X, Yang X, Chen S, Wu D, Miao M. Real-world evidence on treatment pattern, effectiveness, and safety of

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie retrospektywne oceniające terapię blinatumomabem na różnych etapach leczenia, w tym w ramach terapii konsolidującej - wyróżniono podgrupę chorych otrzymujących lek w takiej terapii, jednak obejmowała ona zarówno pacjentów z obecnością chromosomu filadelfia, jak i chorych bez takiej zmiany, i nie podano osobno wyników dla chorych bez chromosomu filadelfia leczonych w ramach terapii konsolidującej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie oceniające zastosowanie blinatumomabu u dzieci i młodych dorosłych (do 25 lat) w terapii konsolidacyjnej ALL, nie przedstawiono osobno wyników dla dorosłych chorych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono charakterystykę zdarzeń neutropenii podczas terapii konsolidacyjnej dorosłych chorych z ALL, oceniana populacja stanowiła heterogenną grupę, gdzie ponad połowa pacjentów charakteryzowała się statusem dodatnim dla chromosomu filadelfia; nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych bez tej zmiany

Nieprawidłowa interwencja - blinatumomab stosowany jako jedyny składnik konsolidacji (sekwencyjne podanie po chemioterapii standardowej, nie jest stosowany jednocześnie z chemioterapią)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono charakterystykę zdarzeń pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym podczas terapii konsolidacyjnej dorosłych chorych z ALL, oceniana populacja stanowiła heterogenną grupę, gdzie część pacjentów (około 19%) charakteryzowała się statusem dodatnim dla chromosomu filadelfia; nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych bez tej zmiany

Nieodpowiednia interwencja - analiza pacjentów będących w morfologicznej remisji, u których nastąpił nawrót minimalnej choroby resztkowej; pacjenci otrzymywali wcześniej różne schematy leczenia, kilku otrzymało blinatumomab, ale osobna ocena tego leku nie była przedmiotem analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna analiza przedstawiająca ogólnie wyniki leczenia pacjentów z ALL nie kwalifikujących się do przeszczepu, w jednym ośrodku; blinatumomab otrzymało 6 pacjentów, w tym jedynie 2 ze statusem Ph-, nie przedstawiono osobno wyników dla tych pacjentów i nie wiadomo, czy któryś z nich otrzymywał blinatumomab jako terapię konsolidującą, czy jako terapię ratunkową z powodu nawrotowo-opornego charakteru choroby

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono różne podgrupy pacjentów; dla chorych w pierwszej remisji, którzy otrzymali blinatumomab jako terapię konsolidującą nie zaprezentowano osobnych wyników

Nieodpowiednia interwencja - analiza pacjentów w populacji chińskiej z ALL w typie chromosomu filadelfia ("Ph-like"), którzy otrzymywali różne leczenie; tylko 2/70 pacjentów otrzymało blinatumomab i nie jest jasne, w ramach jakiego układu leczenia

Nieodpowiednia interwencja - nie podano szczegółów terapii konsolidującej

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

blinatumomab in Chinese patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Invest New Drugs 2024; 42(3):299-308. DOI:10.1007/s10637-024-01435-1

13.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych kwalifikujących się do włączenia do raportu.

13.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Badar T, Luger SM, Litzow MR. Incorporation of immunotherapy into frontline treatment for adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2024. DOI:10.1182/blood.2023022921

Burkart M, Dinner S. Advances in the treatment of Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Blood Rev 2024; 66. DOI:10.1016/j.blre.2024.101208

Senapati J, Kantarjian H, Haddad FG, Short NJ, Welch MA, Jain N, Jabbour E. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Next Questions: Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2024; 24(6):333-339. DOI:10.1016/j.clml.2023.12.013

Shimony S, Lusk MR. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Approach to Older Adults With Philadelphia-Chromosome Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2024; 24(3):133-140. DOI:10.1016/j.clml.2023.10.011

Testa U, Pelosi E, Castelli G, Chiusolo P. Blinatumomab in the Therapy of Acute B-Lymphoid Leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2024; 16(1). DOI:10.4084/MJHID.2024.070

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym omówiono obecnie stosowane immunoterapie w leczeniu dorosłych chorych z ALL z komórek prekursorowych limfocytów B; nie przedstawiono informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych form terapii w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej bez chromosomu Philadelphia; nie zaprezentowano informacji, które pozwoliłyby uznać opracowanie za przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat ostrej białaczki limfoblastycznej; nie zaprezentowano informacji, które pozwoliłyby uznać opracowanie za przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat ostrej białaczki limfoblastycznej bez chromosomu Philadelphia u starszych dorosłych; nie zaprezentowano informacji, które pozwoliłyby uznać opracowanie za przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym omówiono obecne miejsce blinatumomabu w leczeniu chorych z ALL z komórek prekursorowych limfocytów B; nie przedstawiono informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

13.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 11.02.2025 roku.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	blinatumomab[all] OR blinatumomab[nm]	1068
2	"acute lymphoblastic leukemia"[all] OR "acute lymphoblastic leukaemia"[all]	39341
3	consolidation[tw]	39929
4	#1 AND #2 AND #3	82

Tabela 41. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('blinatumomab'/exp OR blinatumomab) AND [embase]/lim	4136
2	('acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukaemia') AND [embase]/lim	84827
3	consolidation AND [embase]/lim	75641
4	#1 AND #2 AND #3	409

Tabela 42. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	blinatumomab	141
2	"acute lymphoblastic leukemia" OR "acute lymphoblastic leukaemia"	3339
3	consolidation	6381
4	#1 AND #2 AND #3	66

13.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 43. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania E1910.

Metodyka			
Rodzaj badania	badanie kliniczne III fazy z randomizacją		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Kanada, Izrael i USA)	Sponsor	granty the National Cancer Institute of the National Institutes of Health, the National Institute of General Medical Sciences of the National Institutes of Health i the Canadian Cancer Society oraz częściowo przez firmę Amgen
Okres obserwacji	Mediana: 58 miesięcy^		
Oszacowanie wielkości próby	Przyjęto, że do badania musi zostać włączonych 488 pacjentów z Ph- ostrą białaczką limfoblastyczną linii B, przy założeniu, że u 190 z nich (39%) minimalna choroba resztkowa będzie niewykrywalna (MRD-) i zostaną oni poddani randomizacji. W ten sposób, biorąc pod uwagę dopasowanie z uwagi na monitorowanie sekwencyjne, próba będzie mieć 80% moc statystyczną, by wykryć o 45% niższe ryzyko wystąpienia zgonu w grupie Blin+CTH w porównaniu do CTH, przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank z poziomem istotności statystycznej wynoszącym 0,025 i liczbie zgonów niezbędnych do przeprowadzenia analizy ustalonej na 94.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. <i>overall survival</i>), które zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu, w podgrupie pacjentów z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową (MRD-, z ang. <i>MRD-negative status</i>) Drugorzędowe punkty końcowe: - analiza przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, z ang. <i>relapse-free survival</i>), które określono jako czas między randomizacją, a nawrotem choroby lub zgonem, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze, u pacjentów MRD- - ocenę OS i RFS u pacjentów z minimalną chorobą resztkową (MRD+) - analiza <i>post-hoc</i> dla populacji ogólnej próby, czyli MRD- i MRD+		
Interwencja i komparatory			
Chemioterapię, którą otrzymywali chorzy włączeni do badania E1910, ustalono na podstawie wcześniejszego badania E2993 (Goldstone 2008, Rowe 2005). Wprowadzono modyfikacje mające na celu jej upodobnienie do terapii stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. Polegały one na: zmniejszeniu dawki daunorubicyny, zastąpieniu asparaginazy pochodzącej od <i>Escherichia coli</i> pegaspargazą (z jej pominięciem w dwóch cyklach terapii indukcyjnej i zmniejszeniem dawki w fazach intensyfikacji i konsolidacji u pacjentów w wieku ≥ 55 lat), stosowanie deksametazonu zamiast prednizonu, wydłużeniu 2. cyklu terapii indukcyjnej z 28 do 42 dni, a w kolejnej poprawce do protokołu opcjonalne dodanie terapii rytuksymabem, jeśli pacjent był CD20-dodatni. Leczenie indukcyjne składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji, która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego. Następnie, po regeneracji liczby komórek po leczeniu intensyfikującym, przeprowadzano ocenę szpiku kostnego w ramach analizy centralnej za pomocą sześciokolorowej cytometrii przepływowej. Pacjenci z remisją morfologiczną z MRD wynoszącą <			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja Litzow 2024; dokumenty CSR 2023, ChPL Blincyto 2025 oraz EPAR Blincyto 2025 i doniesienia konferencyjne Litzow 2022, Litzow 2023, Luger 2023 i Podoltsev 2024)

0,01% komórek białaczkowych w szpiku kostnych byli uznawani za pacjentów MRD- i losowo przydzielani do grupy kontrolnej, w której otrzymali 4 cykle chemioterapii konsolidacyjnej (grupa CTH) lub grupy blinatumomabu (Blin+CTH), w której chorzy otrzymywali te same 4 cykle chemioterapii, do których dodano 4 cykle leczenia blinatumomabem. Pacjenci z drugiej grupy otrzymywali dwa cykle Blin w dawce 28 µg dziennie przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą między cyklami, a następnie 3 cykle chemioterapii, 1 cykl blinatumomabu, 1 cykl chemioterapii i 1 cykl blinatumomabu. W pierwotnym protokole próby pacjenci z MRD+ również byli poddawani randomizacji. Natomiast po zatwierdzeniu terapii blinatumomabem u pacjentów z MRD+, dodano poprawkę do protokołu, na podstawie której chorzy z MRD+ byli przydzielani bezpośrednio do grupy Blin. W doniesieniu konferencyjnym Luger 2023 podano, że w grupie Blin+CTH 12 pacjentów otrzymało 1 cykl Blin (11%), 32 pacjentów 2 cykle (29%), 4 pacjentów 3 cykle (4%), a 63 chorych 4 cykle (57%). Z kolei w doniesieniu konferencyjnym Podoltsev 2024 podano, że w podgrupie pacjentów starszych (≥ 55 lat) wśród pacjentów MRD- odsetki te wyniosły odpowiednio 13,3%, 31,1%, 4,4% i 51,1% (na 93 pacjentów), a wśród chorych MRD+ 2 cykle otrzymało 63,6% pacjentów, a 4 36,4% chorych (na 25 pacjentów).

Po otrzymaniu leczenia konsolidującego pacjenci przechodzili na terapię podtrzymującą, która była kontynuowana przez 2,5 roku od rozpoczęcia fazy intensyfikacji. Planowany czas trwania badania był taki sam w obu wyodrębnionych grupach.

Pacjenci uwzględnieni w analizowanym badaniu mieli zgodę na otrzymanie przeszczepienia allogenicznego od dowolnego dawcy i zastosowanie dowolnego schematu kondycjonującego po co najmniej dwóch cyklach blinatumomabu w grupie Blin lub w dowolnym momencie po rozpoczęciu chemioterapii konsolidacyjnej w grupie kontrolnej. Spośród 224 pacjentów z ujemnym statusem MRD, którzy zostali poddani randomizacji, u 22 chorych w każdej z wyróżnionych grup wykonano przeszczepienie allogeniczne w trakcie trwania badania. Natomiast po zakończeniu leczenia analizowanego w badaniu i przejściu na terapię alternatywną, przeszczepienie allogeniczne otrzymało dodatkowo 6 chorych w grupie Blin+CTH i 10 pacjentów z grupy chemioterapii.

Populacja

Kryteria włączenia

- Faza indukcji:
- Nowo zdiagnozowana ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) linii B w oparciu o immunofenotypowanie szpiku kostnego lub krwi obwodowej (kwalifikowano także pacjentów z ekspresją antygenu mieloidalnego, ale jednoznacznym immunofenotypem limfoidalnym)
 - Dojrzała (*mature*) ALL linii B (białaczka podobna do Burkitta) nie była uwzględniana w badaniu
 - Biopsja szpiku kostnego i aspiracja przed rozpoczęciem badania musiały zostać wykonane ≤ 1 tydzień przed uwzględnieniem w próbie
 - Analizę cytogenetyczną należy wykonać z diagnostycznego szpiku kostnego (preferowane) lub w przypadku niewystarczającej liczby krążących blastów z krwi obwodowej; zalecane jest badanie FISH w kierunku znanych nieprawidłowości ALL linii B, w tym t(9;22) (*BCR/ABL1*), t(12;21) (*ETV6/RUNX1*), t(1;19) (*PBX1/TCF3*), +4,+10,+17, (Cen4/Cen10/Cen17), t(11q23;var), (*MLL*), del(9p) (*CDKN2A/Cen9*) i t(14;var) (*IGH*); pacjent może zgłosić się do badania, nawet jeśli ma mało lub nie ma krążących blastów i nie można uzyskać odpowiedniej próbki szpiku kostnego do analizy cytogenetycznej
- Brak chromosomu Philadelphia (inaczej brak fuzji *BCR::ABL1*), który musiał zostać potwierdzony z użyciem konwencjonalnej cytogenetyki, FISH i/lub PCR
- Chorzy, u których w konwencjonalnej cytogenetyce potwierdzono brak chromosomu Philadelphia, musieli mieć wykonane badanie FISH lub PCR w celu wykrycia *BCR/ABL*, aby wykluczyć ukryte translokacje
- Pacjenci w wieku ≥ 30 i ≤ 70 lat
- Stan sprawności wg ECOG 0-3
- Brak, innej aktywnej choroby nowotworowej w trakcie leczenia
- Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane ≤ 48 godzin przed uwzględnieniem w próbie:
 - Bezpośrednia bilirubina w surowicy < 2 mg/dl
 - Całkowita bilirubina w surowicy ≤ 3 mg/dl
 - Kreatynina w surowicy < 2 mg/dl

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja Litzow 2024; dokumenty CSR 2023, ChPL Blincyto 2025 oraz EPAR Blincyto 2025 i doniesienia konferencyjne Litzow 2022, Litzow 2023, Luger 2023 i Podoltsev 2024)

- Zalecenie dotyczące prawidłowego funkcjonowania wątroby nie obowiązują, jeśli dysfunkcja tego organu jest spowodowana naciekaniem białaczki
- Pacjenci powinni mieć określony typ HLA (A, B, C, DR i DQ) w fazie terapii indukcyjnej lub posiadać pisemne oświadczenie, dlaczego nie powinni być poddawani typowaniu HLA (zamieszczone na schemacie przepływu)
- Brak współistniejących uszkodzeń narządów lub problemów medycznych, które mogą wpływać na wynik leczenia, np. zaburzenia psychiczne, nadużywanie narkotyków czy ciąży
- Pacjenci z potwierdzonym zakażeniem wirusem HIV są włączani do badania, jeśli spełniają wszystkie następujące kryteria:
 - Brak powikłań związanych z AIDS w wywiadzie poza niską liczbą komórek CD4+ T (<200/mm³) przed rozpoczęciem skojarzonej terapii antyretrowirusowej; liczba komórek CD4+ T może nie być informacyjna ze względu na białaczkę i nie powinna być stosowana jako kryterium wykluczenia, jeśli jest niska
 - Dobry stan zdrowia chorego z HIV z wysokim prawdopodobieństwem prawie normalnego życia, gdyby nie obecność białaczki
 - Wiremia HIV < 200 kopii/mm³
 - Leczenie skojarzoną terapią przeciwwirusową z minimalnymi interakcjami farmakokinetycznymi z analizowanym leczeniem i minimalnie nakładającą się toksycznością z badaną terapią
 - Brak terapii inhibitorami proteazy lub stosowanymi codziennie preparatami zawierającymi ko-bicistat, stawudynę lub schematów zawierających stawudynę lub zydowudynę
 - Zaleca się stosowanie schematu leczenia inhibitorem integrazy bądź dolutegrawirem w połączeniu z fumaranem dizoproksylu/emtrycytabiną lub dolutegrawirem w połączeniu z alafenamidem tenofowiru/emtrycytabiną
- Brak wcześniejszych schorzeń hematologicznych
- Brak w wywiadzie niedawnego zawału mięśnia sercowego (w ciągu 3 miesięcy), niekontrolowanej zastoinowej niewydolności serca i niekontrolowanej arytmii serca
- Brak w wywiadzie ani obecności klinicznie istotnej patologii ośrodkowego układu nerwowego, takiej jak padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie urazu mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza lub inne, istotne nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego
- Prawidłowa frakcja wyrzutowa serca w badaniu MUGA przed leczeniem lub echokardiogramem w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania (frakcja wyrzutowa w spoczynku ≥40% lub ≥5% wzrostu podczas wysiłku), frakcja skrócenia w badaniu echokardiograficznym ≥ 24% lub w zakresie wartości prawidłowych dla danej płacówki
- Brak aktywnego, niekontrolowanego zakażenia
- Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią z powodu podawania teratogenicznej chemioterapii i nie mogą zająć w ciążę ani karmić piersią podczas analizowanej terapii i przez co najmniej 3 miesiące po jej zakończeniu; kobiety w wieku rozrodczym musiały powstrzymać się od aktywności seksualnej lub stosować dwie wysoce skuteczne metody antykoncepcji przez cały czas trwania analizowanej terapii i przez co najmniej 3 dodatkowe miesiące po ostatniej dawce leczenia
- Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonane badanie z krwi lub moczu w ciągu 2 tygodni przed rejestracją, aby wykluczyć ciążę; kobiety w wieku rozrodczym zdefiniowano jako każdą kobietę, niezależnie od orientacji seksualnej lub tego, czy przeszła podwiązanie jajowodów, która spełnia następujące kryteria:
 - Nie przeszła histerektomii ani obustronnej ovariectomii
 - Nie była naturalnie po menopauzie przez przynajmniej 24 kolejne miesiące (tj. miała miesiączkę w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 24 miesięcy)
- Mężczyźni, którzy mają partnerkę w wieku rozrodczym, muszą stosować dwie wysoce skuteczne formy antykoncepcji przez cały czas trwania analizowanej terapii i przez co najmniej 3 dodatkowe

E1910 (NCT02003222; publikacja Litzow 2024; dokumenty CSR 2023, ChPL Blincyto 2025 oraz EPAR Blincyto 2025 i doniesienia konferencyjne Litzow 2022, Litzow 2023, Luger 2023 i Podoltsev 2024)

miesiące po ostatniej dawce leczenia; z kolei mężczyźni, którzy mają partnerkę w ciąży, we wspomnianym okresie muszą stosować prezerwatywę podczas aktywności seksualnej

- Wyrażenie świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu
- Faza intensyfikacji:
- Osiągnięcie CR lub CRi, łącznie z zachowanymi dowodami takiej odpowiedzi z krwi obwodowej
- Stan sprawności wg ECOG 0-2
- Ujemny wynik badania ośrodkowego układu nerwowego/płynu mózgowo-rdzeniowego na białaczkę
- Brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym
- Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane ≤ 48 godzin przed uwzględnieniem w próbie:
 - Kreatynina w surowicy < 2 mg/dl
 - Bezpośrednia bilirubina w surowicy < 2 mg/dl
 - Całkowita bilirubina w surowicy ≤ 3 mg/dl
 - AST i ALT $< 3 \times \text{GGN}$
- Faza leczenia konsolidującego:
- Dowody na remisję pochodzące z krwi obwodowej i CR lub CRi, potwierdzone w ponownym badaniu aspiracyjnym i biopsji szpiku kostnego
- Stan sprawności wg ECOG 0-2
- Brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym
- Wyniki badań laboratoryjnych uzyskane ≤ 48 godzin przed uwzględnieniem w próbie:
 - Całkowita bilirubina $< 1,5 \times \text{GGN}$ (chyba, że jest związana z zespołem Gilberta lub MeulengraCTha)
 - Kreatynina w surowicy $< 1,5 \times \text{GGN}$
- Dostarczenie aspiratów szpiku kostnego w celu centralnej oceny MRD, którą przeprowadza ECOG-ACRIN Leukemia Translational Research Laboratory, której wyniki muszą trafić do placówki je nadsyłającej
- Przeszczepienie allogeniczne:
- Identyfikacja odpowiedniego dawcy – brak ograniczeń dotyczących typu dawcy, w tym zgodne ródzeństwo, zgodny lub niezgodny dawca niespokrewniony, zgodny haplotyp rodzinny lub dawca krwi pępowinowej (pojedynczy lub podwójny)
- Spełnienie kryteriów dotyczących fazy leczenia konsolidującego
- Od pacjentów wymagano przestrzegania schematu leczenia i okresu obserwacji oraz posiadania niezbędnego wsparcia społeczne, by umożliwić tę zgodność
- Terapia podtrzymująca:
- Dowody na remisję pochodzące z krwi obwodowej i CR lub CRi, potwierdzone w ponownym badaniu aspiracyjnym i biopsji szpiku kostnego
- Stan sprawności wg ECOG 0-3
- Brak jakichkolwiek poważnych powikłań zakaźnych i medycznych związanych z leczeniem indukcyjnym

Kryteria wykluczenia

- Nie zdefiniowano

Charakterystyka populacji (podgrupa MRD-)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mężczyźni (%)	Stan sprawności w skali ECOG (%)	Zamiar poddania się przeszczepieniu w momencie randomi- zacji (%)	Stosowanie rytuksy- mabu w momencie randomizacji (%)
---	----------------------------------	---------------	-------------------------------------	--	--

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja *Litzow 2024*; dokumenty *CSR 2023*, *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* i doniesienia konferencyjne *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*)

Blin+CTH (N = 112)	51,5 (30-69)	55 (49%)	0-1: 106 (95%) 2: 6 (5%)	36 (32%)	33 (29%)
CTH (N = 112)	50 (30-70)	56 (50%)	0-1: 101 (90%) 2: 11 (10%)	35 (31%)	36 (32%)
Wyjściowe różnice między grupami	Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu E1910 były zbliżone w analizowanych grupach.				
Przeptyw chorych					
Skryning				766	
Faza leczenia indukcyjnego					
Włączenie				488	
Brak wdrożenia intensyfikacji leczenia				155 (31,8%*)	
Brak rozpoczęcia terapii w ramach fazy leczenia indukcyjnego				8 (1,6%*)	
Brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełnym wyzdrowieniem (with incomplete count recovery)				67 (13,7%*)	
Wystąpienie AEs, efektów ubocznych czy innego schorzenia mającego wpływ na wyniki				14 (2,9%*)	
Wybór alternatywnej terapii				16 (3,3%*)	
Progresja lub nawrót choroby				22 (4,5%*)	
Zgon				3 (0,6%*)	
Wycofanie zgody lub wycofanie decyzją lekarza				11 (2,3%*)	
Brak spełnienie wymogów kwalifikacji do fazy intensyfikacji terapii				14 (2,9%*)	
Faza intensyfikacji leczenia					
Włączenie				333	
Brak wdrożenia leczenia konsolidującego				47 (14,1%*)	
Brak rozpoczęcia terapii w ramach fazy leczenia indukcyjnego				2 (0,6%*)	
Wystąpienie AEs, efektów ubocznych czy innego schorzenia mającego wpływ na wyniki				6 (1,8%*)	
Wybór alternatywnej terapii				12 (3,6%*)	
Progresja lub nawrót choroby				19 (5,7%*)	
Wycofanie zgody lub wycofanie decyzją lekarza				8 (2,4%*)	
Faza leczenia konsolidującego					
Włączenie				286	
Pacjenci z niewykrywalną chorobą resztkową (MRD-negative status)			224, poddanych randomizacji do Blin+CTH lub CTH (po 112 pacjentów)		
Pacjenci z MRD+			62, w tym 44 poddanych randomizacji do Blin+CTH lub CTH (po 22 pacjentów) i 18 przypisanych bezpośrednio do grupy Blin+CTH		

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja *Litzow 2024*; dokumenty *CSR 2023*, *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* i doniesienia konferencyjne *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*)

Faza leczenia podtrzymującego	
Włączenie	151
Brak wdrożenia leczenia podtrzymującego	135 (47,2%*)
Brak wdrożenia terapii konsolidującej	11 (3,8%*)
Wystąpienie AEs, efektów ubocznych czy innego schorzenia mającego wpływ na wyniki	9 (3,1%*)
Wybór alternatywnej terapii lub poddanie przeszczepieniu allogenicznemu	75 (26,2%*)
Zgon	5 (1,7%*)
Progresja lub nawrót choroby	18 (6,3%*)
Wycofanie zgody lub wycofanie decyzją lekarza	13 (4,5%*)
Nieznana przyczyna	4 (1,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Ważniejsze wyniki

Analiza skuteczności:

OS:

Punkt końcowy	Blin+CTH	CTH	HR (95% CI)
Populacja ogólna (MRD- i MRD+; N = 152 vs N = 134)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (<i>CSR 2023</i> i <i>EPAR Blincyto 2025</i>)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	no. (4,2; no.);	
Liczba zdarzeń:	30 (19,7%)	53 (39,6%)	
Półroczne OS (95% CI)			0,47 (0,30; 0,74),
1-letnie OS (95% CI)			
2-letnie OS (95% CI)			
3-letnie OS (95% CI)			
4-letnie OS (95% CI)			
5-letnie OS (95% CI)	79,1% (71,4%; 85,0%)	58,3% (48,8%; 66,7%)	
6-letnie OS (95% CI)			
7-letnie OS (95% CI)^			
Populacja MRD- (N = 112 vs N = 112)			
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (<i>Litzow 2024</i>)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	bd.	bd.	
Liczba zdarzeń:	17 (15,2%*)	40 (35,7%*)	0,41 (0,23; 0,73), p = 0,002#
3-letnie OS	85%	68%	

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja *Litzow 2024*; dokumenty *CSR 2023*, *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* i doniesienia konferencyjne *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*)

Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (*Litzow 2024*, *CSR 2023* i *EPAR Blincyto 2025*)

Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); min: 0,1, max: 3,5	no. (5,5; no.); min: 0,1, max: 6,0	
Liczba zdarzeń:	19 (17,0%)	40 (35,7%)	
Półroczne OS (95% CI)	98,2% (93,0%; 99,5%)	99,1% (93,8%; 99,9%)	
1-roczone OS (95% CI)	96,4% (90,7%; 98,6%)	90,0% (82,6%; 94,3%)	
2-letnie OS (95% CI)	90,1% (82,8%; 94,4%)	81,5% (72,8%; 87,6%)	0,44 (0,25; 0,76), p = 0,001^^
3-letnie OS (95% CI)	85,5% (77,5%; 90,9%)	70,0% (60,3%; 77,7%)	
4-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	64,1% (53,9%; 72,7%)	
5-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	62,5% (52,0%; 71,3%)	
6-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	53,3% (37,8%; 66,5%)	
7-letnie OS (95% CI)^	82,4% (73,7%; 88,4%)	53,3% (37,8%; 66,5%)	

Populacja MRD+ (N = 40 vs N = 22)

Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (*CSR 2023* i *EPAR Blincyto 2025*)

Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	1,9 (0,6; no.);	
Liczba zdarzeń:	11 (27,5%)	13 (59,1%)	
Półroczne OS (95% CI)			
1-roczone OS (95% CI)			
2-letnie OS (95% CI)			0,40 (0,14; 1,12), p = 0,082**
3-letnie OS (95% CI)			
4-letnie OS (95% CI)			
5-letnie OS (95% CI)	70,1% (52,0%; 82,5%)	37,8% (17,8%; 57,7%)	
6-letnie OS (95% CI)			
7-letnie OS (95% CI)^			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniu konferencyjnym *Litzow 2023* podano, że HR wyniósł 0,39 (95% CI: 0,14; 1,10), p = 0,066, a mediana OS odpowiednio nie osiągnięta vs 22,4 miesiąca;

^ przeżył całkowite 8-, 9- i 10-letnie nie zostało oszacowane;

^^ w *ChPL Blincyto 2025* i *EPAR Blincyto 2025* podano na wykresie wartość p = 0,001, natomiast we wcześniejszej publikacji *Litzow 2024* podano p = 0,003;

w doniesieniach konferencyjnych *Litzow 2022* i *Litzow 2023* podano wartość HR wynoszącą 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75), p = 0,003, przy liczbie zdarzeń odpowiednio 17 i 39; dodatkowo w abstrakcie *Litzow 2023* podano, że mediana OS odpowiednio nie została osiągnięta vs 71,4 miesiąca.

RFS:

Populacja ogólna (MRD- i MRD+; N = 152 vs N = 134)

Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (*CSR 2023* i *EPAR Blincyto 2025*)

Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	no. (3,7; no.);	0,53 (0,35; 0,81), p = 0,003

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja *Litzow 2024*; dokumenty CSR 2023, ChPL *Blincyto 2025* oraz EPAR *Blincyto 2025* i doniesienia konferencyjne *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*)

Liczba zdarzeń:	36 (23,7%), [redacted]	56 (41,8%), [redacted]	
Półroczne RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
1-roczone RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
2-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
3-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
4-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
5-letnie RFS (95% CI)	75,6% (67,8%; 81,8%)	57,2% (47,9%; 65,4%)	
6-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
7-letnie RFS (95% CI)^	[redacted]	[redacted]	
Populacja MRD- (N = 112 vs N = 112)			
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (<i>Litzow 2024</i>)			
Mediana RFS (95% CI) [miesiące]	bd.	bd.	
Liczba zdarzeń	24 (21,4%*)	43 (38,4%*)	0,53 (0,32; 0,87)**
3-letnie RFS	80%	64%	
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (<i>Litzow 2024</i> , CSR 2023 i EPAR <i>Blincyto 2025</i>)			
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); [redacted]	no. (5,1; no.); [redacted]	
Liczba zdarzeń:	25 (22,3%), [redacted]	43 (38,4%), [redacted]	
Półroczne RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
1-roczone RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
2-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	0,53 (0,31; 0,89)^, p = 0,013
3-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
4-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
5-letnie RFS (95% CI)	77,0% (67,8%; 83,8%)	60,5% (50,1%; 69,4%)	
6-letnie RFS (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
7-letnie RFS (95% CI)^	[redacted]	[redacted]	
Populacja MRD+ (N = 40 vs N = 22)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR <i>Blincyto 2025</i>)			
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); [redacted]	0,6 (0,2; no.); [redacted]	0,37 (0,13; 1,03), p = 0,056

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja *Litzow 2024*; dokumenty *CSR 2023*, *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* i doniesienia konferencyjne *Litzow 2022*, *Litzow 2023*, *Luger 2023* i *Podoltsev 2024*)

Liczba zdarzeń:	11 (27,5%), [REDACTED]	13 (59,1%), [REDACTED]
Półroczne RFS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]
1-letnie RFS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]
2-letnie RFS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]
3-letnie RFS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]
4-letnie RFS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]
5-letnie RFS (95% CI)	71,8% (54,8%; 83,3%)	39,4% (19,3%; 59,0%)
6-letnie RFS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]
7-letnie RFS (95% CI)^	[REDACTED]	[REDACTED]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniu konferencyjnym *Litzow 2023* podano, że HR wyniósł 0,46 (95% CI: 0,27; 0,78), $p = 0,004$, a mediana RFS odpowiednio nie osiągnięta vs 71,4 miesiąca;

^ w dokumencie *CSR 2023*, jak i *ChPL Blincyto 2025* oraz *EPAR Blincyto 2025* podano, że wartość ta wyniosła 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), w dwóch pierwszych podano wartość $p = 0,013$, a w ostatnim $p = 0,006$; w publikacji *Litzow 2024* podano wartość 0,53 (95% CI: 0,31; 0,89), dla której odnaleziono wartość $p = 0,015$ na stronie strony *clinicaltrials.gov*;

^^ przeżycie bez nawrotu choroby 8-, 9- i 10-letnie nie zostało oszacowane.

Analiza bezpieczeństwa:

Poszczególne AEs (populacja MRD-):

AEs	Blin+CTH, N = 112	CTH, N = 112
Anemia	23 (20,5%)*	41 (36,6%)*
Leukopenia	34 (30,4%)*	60 (53,6%)*
Neutropenia	65 (58,0%)*	97 (86,6%)*
Limfopenia	12 (10,7%)*	26 (23,2%)*
Trombocytopenia	55 (49,1%)*	77 (68,8%)*
Gorączka neutropeniczna	19 (17,0%)*	26 (23,2%)*
Sepsa^	5 (4,5%)*	8 (7,1%)*
Hiperglikemia	4 (3,6%)*	9 (8,0%)*
Zmęczenie	3 (2,7%)*	4 (3,6%)*
Zwiększona aktywność ALT	3 (2,7%)*	7 (6,3%)*
Zwiększona aktywność AST	1 (0,9%)*	3 (2,7%)*
Hipertriglicydemia	3 (2,7%)*	4 (3,6%)*
Nudności	3 (2,7%)*	1 (0,9%)*
Wymioty	2 (1,8%)*	3 (2,7%)*
Ból głowy	3 (2,7%)*	6 (5,4%)*
Zawroty głowy	3 (2,7%)*	3 (2,7%)*
Inne zakażenia	3 (2,7%)*	3 (2,7%)*

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

E1910 (NCT02003222; publikacja Litzow 2024; dokumenty CSR 2023, ChPL Blincyto 2025 oraz EPAR Blincyto 2025 i doniesienia konferencyjne Litzow 2022, Litzow 2023, Luger 2023 i Podoltsev 2024)

Zakażenie związane z cewnikiem	1 (0,9%)*	4 (3,6%)*
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,9%)*	3 (2,7%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ sepsa doprowadziła do zgonu u jednego chorego w każdej z grup.

Uwagi

- Randomizacja była stratyfikowana według wieku pacjenta (30 do 54 lat lub ≥ 55 lat), statusu CD20 (pozytywny lub negatywny), stosowania rytuksymabu (tak lub nie) i tego, czy było planowane przeszczepienie (tak lub nie)
- Pierwotnie próba obejmowała pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji). Najpierw 488 chorych otrzymało leczenie indukcyjne, które składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji (333 chorych), która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Następnie, w fazie terapii konsolidującej uwzględniono 286 pacjentów. W ramach tej fazy następowała randomizacja, w wyniku której włączono 224 (78,3%) pacjentów MRD- (112 zostało przypisanych do Blin+CTH i 112 do CTH) oraz 44 (15,4%) chorych MRD+ (22 zostało przypisanych do Blin+CTH i 22 do CTH). W związku z przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z ALL, którzy są w remisyj, ale nadal MRD+, przez FDA 29 marca 2018 r., 18 pacjentów z obecną minimalną chorobą resztkową zostało przydzielonych bezpośrednio do terapii Blin+CTH już bez randomizacji. Wiązało się to z wysokim wskaźnikiem nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów MRD+ i przewidywaniami, że wzrósłby on po decyzji FDA, co spowodowałoby brak możliwości oceny blinatumomabu w tej populacji zgodnie z pierwotnym protokołem próby. Spowodowało to też skupienie się autorów badania na ocenie w populacji MRD- i takie właśnie wyniki zaprezentowano w populacji głównej do opisywanej próby- Litzow 2024. Niemniej jednak, rejestracja EMA odnośnie blinatumomabu w monoterapii w ramach terapii konsolidującej, jak i analiza EPAR dotyczą populacji bez względu na status MRD, co ma również wpływ na zapisy wnioskowanego programu lekowego. Dlatego w niniejszej analizie najpierw opisano wyniki w populacji ogółem (które prezentowano w danych źródłowych do badania jako analizy *post-hoc*) na podstawie dokumentu CSR 2023, jak i informacji przedstawionych w ChPL Blincyto 2025 oraz EPAR Blincyto 2025 na stronie EMA., a następnie z podziałem na status minimalnej choroby resztkowej
- W badaniu nie zastosowano zaślepienia, ale wykonywano zaślepioną ocenę MRD

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	21
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	22
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania E1910, Blin+CTH vs CTH (<i>Litzow 2024</i>).....	31
Tabela 6. Przepływ pacjentów w badaniu E1910; Blin+CTH vs CTH.....	32
Tabela 7. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu E1910.....	34
Tabela 8. Podsumowanie oceny jakości badania E1910 według skali ROB2.....	35
Tabela 9. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badania E1910 (<i>Litzow 2024</i>).....	38
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji ogólnej (MRD- i MRD+), Blin+CTH vs CTH, badanie E1910 (<i>EPAR Blincyto 2025 i ChPL Blincyto 2025</i>).....	42
Tabela 11. Szczegółowe przyczyny zakończenia leczenia konsolidującego; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	46
Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.....	46
Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+); Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	51
Tabela 14. Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	57
Tabela 15. Przeszczepienie allogeniczne, MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	63
Tabela 16. Poszczególne kategorie AEs w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	65
Tabela 17. Poszczególne AEs 3-5 stopnia nasilenia w populacji MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	67
Tabela 18. Poszczególne TEAEs bez względu na stopień nasilenia, raportowane u $\geq 30\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	69
Tabela 19. Poszczególne TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia, raportowane u $\geq 20\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	72
Tabela 20. Przyspieszone (expedited) AEs – przedstawiono informacje dla zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup danej populacji próby w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	74
Tabela 21. AEs specjalnego zainteresowania – przedstawiono informacje dla zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup danej populacji próby w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.....	78

Tabela 22. AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH – przedstawiono informacje dla zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH; badanie E1910.	81
Tabela 23. AEs odnotowane w trakcie leczenia Blin+CTH związane z blinatumomabem – przedstawiono informacje dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH; badanie E1910.	83
Tabela 24. AEs prowadzące do zgonu w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.	85
Tabela 25. Zgony w populacji MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910.	86
Tabela 26. AEs w trakcie fazy terapii podtrzymującej w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+; Blin+CTH vs CTH; badanie E1910 (EPAR Blincyto 2025).	88
Tabela 27. Działania niepożądane u chorych stosujących produkt Blincyto (ChPL Blincyto 2025).	90
Tabela 28. Ocena RoB2 badania E1910.	117
Tabela 29. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu E1910; Blin+CTH vs CTH (Litzow 2024).	119
Tabela 30. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów MRD-, Blin+CTH vs CTH, badanie E1910 (Litzow 2024).	121
Tabela 31. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	123
Tabela 32. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	125
Tabela 33. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	125
Tabela 34. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	126
Tabela 35. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	127
Tabela 36. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	127
Tabela 37. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	127
Tabela 38. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	128
Tabela 39. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).	130
Tabela 40. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	139
Tabela 41. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	139

Tabela 42. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ..	139
Tabela 43. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania E1910.	140

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>E1910</i> według skali ROB2.	36
Wykres 3. Schemat procedur stosowanych w badaniu <i>E1910</i>	45
Wykres 4. Przeżycie całkowite – ocena w podgrupach, populacja MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie <i>E1910</i>	56
Wykres 5. Przeżycie bez nawrotu choroby – ocena w podgrupach, populacja MRD-; Blin+CTH vs CTH; badanie <i>E1910</i>	62

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Blincyto 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: BLINCYTO® (blinatumomab) w ramach terapii konsolidacyjnej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL]. Kraków 2025
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Blincyto 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego BLINCYTO z dnia 12.02.2025 r. – EMEA/H/C/003731/II/0056. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1047.htm> (opublikowano również na portalu EMA w dniu 10.02.2025 r. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>).
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CSR 2023** Product: Blinatumomab; Clinical Study Report: 20129152; Date: 18 October 2023. Study Title: A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab (IND#117467, NSC# 765986) for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults.
Z dnia 18 października 2023 r. Dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny
- EMA 2025** European Medicines Agency. Blincyto (blinatumomab).
Dostępne on-line pod adresem: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto
Data ostatniego dostępu: 31.01.2025 r.
- EPAR Blincyto 2025** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Blincyto International non-proprietary name: Blinatumomab Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0056. 12 December 2024. EMA/50257/2025. First published: 10/02/2025
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- EudraVigilance 2025** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2025 r.
- FAERS 2024** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2025 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information. Blincyto (blinatumomab).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125557s030lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.01.2025 r.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- FDA Blincyto 2014** FDA. BLINCYTO. BLA ACCELERATED APPROVAL. 12/03/2014. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2014/125557Orig1s000ltr.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- FDA Blincyto 2024** FDA. BLINCYTO. SUPPLEMENT APPROVAL. 06/14/2024. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2024/125557Orig1s028Correctedltr.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.02.2025 r.
- Goldstone 2008** Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111:1827-33.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hołowiecki 2024** Hołowiecki J. Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne. Interna Szczeklika – Duży Podręcznik. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 r.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Litzow 2022** Litzow MR, Sun Z, Paietta E, et al. Consolidation Therapy with Blinatumomab Improves Overall Survival in Newly Diagnosed Adult Patients with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Measurable Residual Disease Negative Remission: Results from the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III National Cooperative Clinical Trials Network Trial. *Blood* 2022;140(Supplement 2):LBA-1
- Litzow 2023** Litzow M, Sun Z, Mattison R, et al. S115 Consolidation with blinatumomab improves overall and relapse-free survival in patients with newly diagnosed b-cell acute lymphoblastic leukemia: impact of age and MRD level in ECOG-ACRIN e1910. *Hemasphere*, 2023;7(s3):37
- Litzow 2024** Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, Racevskis J, Lazarus HM, Rowe JM, Arber DA, Wieduwilt MJ, Liedtke M, Bergeron J, Wood BL, Zhao Y, Wu G, Chang TC, Zhang W, Pratz KW, Dinner SN, Frey N, Gore SD, Bhatnagar B, Atallah EL, Uy GL, Jeyakumar D, Lin TL, Willman CL, DeAngelo DJ, Patel SB, Elliott MA, Advani AS, Tzachanis D, Vachhani P, Bhave RR, Sharon E, Little RF, Erba HP, Stone RM, Luger SM, Mullighan CG, Tallman MS. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 2024; 391(4):320-333. DOI:10.1056/NEJMoa2312948.
- Luger 2023** Luger SM, Sun Z, Mattison RJ, et al. Assessment of Outcomes of Consolidation Therapy By Number of Cycles of Blinatumomab Received in Newly Diagnosed Measurable Residual Disease Negative Patients with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: In the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III National Clinical Trials Network Trial. *Blood* 142;2023:2877-288
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Orphanet 2021** Orphanet Report Series Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms. January 2021.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Podoltsev 2024** Podoltsev NA, Sun Z, Litzow MR, et al. 4211 Addition of Blinatumomab to Consolidation Therapy Among Older Newly Diagnosed Patients (pts) with BCR::ABL1 Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III Trial. *Blood* 2024; 144(Supplement 1):4211
- Rowe 2005** Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-7.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2016** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący produktu Blincyto dotyczący tyzika zapalenia trzustki (31.10.2016). Dostęp on-line pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produktu-blinicyto-dotycz%C4%85cy-tyzyka>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2025 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.