

GAZYVARO[®] (obinutuzumab)

*w skojarzeniu z chlorambucylem
w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej*

Analiza kliniczna

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 8 maja 2015 r.

Spis treści

Streszczenie	5
Wykaz skrótów	9
1. Analiza kliniczna	11
1.1. Cel opracowania	12
1.2. Metodyka	12
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	12
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	13
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	13
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	15
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	16
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	16
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych	17
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	17
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	17
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	17
1.2.5. Analiza statystyczna.....	18
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	19
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	27
1.5. Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl oraz vs rytuksymab + chlorambucyl	29
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	29
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	34
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	34
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	35
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	37
1.5.4. Skuteczność kliniczna	40
1.5.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	41
1.5.4.2. Przeżycie całkowite.....	44
1.5.4.3. Przeżycie wolne od zdarzenia.....	45
1.5.4.4. Czas do rozpoczęcia II linii leczenia	46
1.5.4.5. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL.....	46
1.5.4.5.1. Odpowiedź na leczenie w zależności od wieku chorych	48

1.5.4.6.	Remisja molekularna	50
1.5.4.7.	Jakość życia	53
1.5.1.	Bezpieczeństwo	53
1.5.1.1.	Zgony z powodu działań niepożądanych	53
1.5.1.2.	Ciężkie działania niepożądane (Serious Adverse Events)	55
1.5.1.3.	Działania niepożądane.....	56
1.5.1.4.	Poszczególne działania niepożądane.....	57
1.5.1.5.	Przerwanie lub modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych	63
1.6.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego...	65
1.7.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	70
1.8.	Badania w toku	72
1.9.	Wyniki.....	74
1.10.	Dyskusja.....	83
1.11.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	86
1.12.	Wnioski końcowe	87
2.	Piśmiennictwo	88
3.	Załączniki	92
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	93
3.1.1.	Skala Jadad	93
3.1.2.	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	93
3.1.3.	Ocena chorób współistniejących w przewlekłej białaczce limfocytowej – skala CIRS ..	94
3.1.4.	Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWCLL.....	94
3.1.5.	Ocena jakości życia – kwestionariusz QLQ-C30.....	95
3.2.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	96
3.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	97
3.4.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów.....	97
3.5.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	99
3.6.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	100
3.7.	Wkład autorów w opracowanie raportu	106
3.8.	Spis tabel	107
3.9.	Spis wykresów	109

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej obinutuzumabu (GAZYVARO®) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Ze względu na małą liczbę pacjentów z CLL choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 10 października 2012 r. produkt GAZYVARO uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) (EMA 2014).

Obinutuzumab jest pierwszym lekiem o statusie terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy designation*) przyznanym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) – produkt otrzymuje taki status, jeśli wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek względem innych dostępnych terapii może przynieść znaczną poprawę osobom z poważnymi lub zagrażającymi życiu chorobami.

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 na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Dodatkowo wykonano przegląd doniesień konferencyjnych w celu identyfikacji streszczeń, w których przedstawiono dodatkowe wyniki do odnalezionych badań RCT, włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

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. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na wnioskach z opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania włączono 5 przeglądów systematycznych (*Breuer 2014, Delgado 2014, Hoy 2015, Ladyzynski 2015* oraz *Shah 2014*), które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Ich autorzy wskazali, że obinutuzumab podawany z chlorambucylem wykazuje istotnie większą skuteczność nad chlorambucylem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń oraz w zwiększaniu częstości występowania odpowiedzi obiektywnej i remisji molekularnej, przy akceptowalnym i możliwym do kontroli profilu bezpieczeństwa. Ponadto wykazano, że mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych obinutuzumabem

i chlorambucylem była znamienne dłuższa niż u pacjentów otrzymujących tylko monoterapię chlorambucylem.

W wyniku systematycznego przeszukiwania włączono 1 otwarte badanie III fazy z randomizacją, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania obinutuzumabu i chlorambucylu (G-Clb) u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny: *Goede 2014* (publikacje *Goede 2014* oraz *Goede 2015*, doniesienia *Goede 2013a* i *Goede 2014a*). Właściwą fazę z randomizacją poprzedzono fazą wstępną z udziałem 6 chorych, w której potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii G-Clb (wyniki przedstawiono w publikacji *Goede 2013*). Ze względu na brak podwójnego zaślepienia badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością w skali Jadad (3/5 punktów).

Celem włączonego badania była weryfikacja hipotezy wyższości (*superiority*) G-Clb nad monoterapią chlorambucylem (Clb) i terapią rytuksymabem podawanym w skojarzeniu z chlorambucylem (R-Clb), wykonana zgodnie z intencją leczenia (ITT). W ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (główny punkt końcowy) uczestniczyła niezależna zaślepiona komisja badaczy, wprowadzona ze względu na brak podwójnego zaślepienia. Badanie miało charakter dwuetapowy celem niezależnego porównania ocenianych interwencji w kohortach pacjentów o różnych liczebnościach: G-Clb z monoterapią Clb – 238 vs 118 (pierwsze porównanie wykonano w lipcu 2012 r., po okresie obserwacji o medianie odpowiednio 14,5 i 13,6 miesiąca, a jego aktualizację w maju 2013 r., dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 miesiące); G-Clb vs R-Clb – 333 vs 330 (z odcięciem danych w maju 2013 roku, mediana okresu obserwacji chorych w obu grupach wyniosła 19 miesięcy). Uaktualnione wyniki pochodzą z odcięcia danych w kwietniu 2014 r. Chorzy otrzymujący monoterapię Clb, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (w ocenie badacza, potwierdzonej przez sponsora badania), mogli zmienić (ang. *cross-over*) leczenie na terapię skojarzoną G-Clb (otrzymało ją łącznie 30 pacjentów).

Obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl

Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (G-Clb) w porównaniu z rytuksymabem z chlorambucylem (R-Clb) charakteryzuje się (mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy):

- istotnie dłuższym przeżyciem bez progresji choroby PFS (w ocenie badacza): mediana 26,7 vs 15,2 miesiąca, HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), $p < 0,001$; wynik potwierdzony w ocenie niezależnej komisji: mediana PFS 26,7 vs 14,9 miesiąca, HR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,54), $p < 0,0001$. Najnowsze wyniki oceny PFS (odcięcie danych kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) wzmacniają wcześniejsze wnioski, przeżycie bez progresji choroby było dłuższe o 13,8 miesiąca (29,2 vs 15,4 miesiąca, HR = 0,40 [95% CI: 0,33; 0,50], $p < 0,001$);
- brakiem różnic w przeżyciu całkowitym (OS): HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), $p = 0,08$, w danym okresie obserwacji liczba zgonów (odpowiednio 8% vs 12%) była zbyt mała do oszacowania mediany OS, pomimo dłuższego przeżycia w grupie G-Clb wyniki nie osiągnęły progu istotności. W uaktualnionej analizie (kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) odsetki zgonów wyniosły odpowiednio 14% vs 19%, przy czym różnice nadal nie osiągnęły progu znaczącości (HR = 0,70 [95% CI 0,47; 1,02], $p = 0,0632$) i wymagają dalszej obserwacji;
- istotnie dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzenia (EFS) – progresja lub nawrót choroby, zgon lub kolejna linia leczenia przeciwnowotworowego: mediana 26,1 vs 14,3 miesiąca, HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), $p < 0,0001$;
- istotnie dłuższym czasem do rozpoczęcia II linii leczenia: HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), $p = 0,0018$; po stronie obinutuzumabu liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany w porównaniu z medianą tego czasu 30,8 miesiąca po stronie rytuksymabu. W przypadku uaktualnionej analizy (kwiecień 2014 r., publikacja *Goede 2015*) mediany wyniosły od-

- powiednio 42,7 vs 32,7 miesiąca, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72), $p < 0,001$;
- znamiennej większą częstością występowania odpowiedzi obiektywnej, odpowiednio 78,4% vs 65,1%, RB = 1,20 (95% CI: 1,09; 1,33), NNT = 8 (95% CI: 6; 16) i remisji molekularnej potwierdzonej we krwi obwodowej: 37,7% vs 3,3%, RB = 11,44 (95% CI: 5,80; 22,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i w biopsji szpiku kostnego: 19,5% vs 2,6%, RB = 7,43 (95% CI: 2,49; 22,72), NNT = 6 (95% CI: 5; 11); $p < 0,001$ dla wszystkich porównań;
 - istotnie mniejszym ryzykiem działań niepożądanych ogółem (AEs): RR = 0,87 (95% CI: 0,82; 0,91), NNT = 8 (95% CI: 6; 11), przy znamiennej zwiększeniu częstości występowania AEs ≥ 3 . Stopnia: RR = 1,27 (95% CI: 1,13; 1,44), NNH = 7 (95% CI: 5; 14);
 - znamiennej większym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z wlewem leku: RR = 1,74 (95% CI: 1,49; 2,06), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), trombocytopenii: RR = 2,18 (95% CI: 1,35; 3,55), NNH = 13 (95% CI: 8; 32), leukopenii: RR = 3,34 (95% CI: 1,41; 7,98), NNH = 23 (95% CI: 13; 69), zakażeń dróg moczowych: RR = 3,44 (95% CI: 1,34; 8,86), NNH = 27 (95% CI: 15; 93) i zespołu rozpadu guza: RR = 27,71 (95% CI: 2,84; 272,45), NNH = 25 (95% CI: 25; 41) oraz istotnie mniejszą częstością występowania wysypki – RR = 0,40 (95% CI: 0,18; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 15; 190);
 - istotnie większym odsetkiem chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych: 13% vs 8%, RR = 1,68 (95% CI: 1,06; 2,67), NNH = 19 (95% CI: 10; 159), lub u których wstrzymano albo opóźniono kolejny cykl leczenia: 36% vs 21%, RR = 1,73 (95% CI: 1,34; 2,23), NNH = 7 (95% CI: 5; 13).
 - istotnie dłuższego przeżycia bez progresji choroby PFS (w ocenie badacza): mediana 26,7 vs 11,1 miesiąca, HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), $p < 0,001$; wnioskowanie potwierdzono w ocenie niezależnej komisji: mediana PFS 27,2 vs 11,2 miesiąca, HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,27), $p < 0,0001$. W przypadku uaktualnionej analizy (odcięcie danych kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) obinutuzumab wydłużył przeżycie bez progresji choroby o 18,8 miesięcy, HR = 0,18 (95% CI: 0,14; 0,24), $p < 0,0001$;
 - znamiennego wydłużenia przeżycia całkowitego: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), $p = 0,002$; w danym okresie obserwacji liczba zgonów w obu grupach (odpowiednio 9% vs 20%), była zbyt mała do oszacowania median OS. Najnowsza analiza (kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) potwierdza wcześniejsze istotne różnice w przeżyciu całkowitym: HR = 0,47 (95% CI: 0,29; 0,76), $p = 0,0014$ (16% vs 29%);
 - istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) – progresja lub nawrót choroby, zgon lub kolejna linia leczenia przeciwnowotworowego: mediany 26,1 vs 10,8 miesiąca, HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), $p < 0,0001$;
 - istotnie dłuższego czasu do rozpoczęcia II linii leczenia: HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), $p < 0,0001$; po stronie obinutuzumabu liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany w porównaniu z medianą tego czasu 14,8 miesiąca po stronie chlorambucylu;
 - znamiennego zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedzi obiektywnej: 77,3% vs 31,4%, RB = 2,47 (95% CI: 1,90; 3,29), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,001$, oraz remisji molekularnej – ocena we krwi obwodowej: 31,1% vs 0%, RB = 50,43 (95% CI: 5,46; 485,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 5) i w biopsji szpiku kostnego: 17,0% vs 0%, RB = 10,68 (95% CI: 1,20; 104,39), NNH = 7 (95% CI: 4; 17);
 - braku różnic w jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 w trakcie lub po zakończeniu leczenia;

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

Leczenie obinutuzumabem z chlorambucylem (G-CIb) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem (CIb) prowadzi do (mediana okresu obserwacji 23 miesiące):

- istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych ogółem: RR = 1,14 (95% CI: 1,05; 1,26), NNH = 9 (95% CI: 6; 22) i działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia: RR = 1,45 (95% CI: 1,21; 1,79), NNH = 5 (95% CI: 4; 9), oraz większej częstości występowania takich działań niepożądanych (ogółem $i \geq 3$. stopnia) jak neutropenia: RR = 2,25 (95% CI: 1,51; 3,43), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), trombocytopenia: RR = 1,98 (95% CI: 1,01; 3,94), NNH = 14 (95% CI: 8; 544) i leukopenia: RR = 16,88 (95% CI: 1,77; 165,13);
- istotnego zmniejszenia ryzyka wymiotów: RR = 0,45 (95% CI: 0,22; 0,91), NNT = 15 (95% CI: 8; 132), nudności: RR = 0,53 (95% CI: 0,34; 0,83), NNT = 9 (95% CI: 5; 32) i duszności: RR = 0,30 (95% CI: 0,11; 0,86) o jakimkolwiek stopniu.

zumab ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, charakteryzujący się typowymi działaniami niepożądanymi w postaci zaburzeń hematologicznych i reakcji związanych z wlewem.

Wnioski

Obinutuzumab (GAZYVARO®) jest to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD20 na powierzchni limfocytów B. Obinutuzumab zaliczany do leków sierocych, został zarejestrowany w skojarzeniu z chlorambucylem do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Obinutuzumab jest znamienne skuteczniejszy w porównaniu do stosowanych obecnie innych schematów chemioterapii (chlorambucyl) i immunochemioterapii (rytuksymab + chlorambucyl). W wiarygodnym, o dużej liczebności, otwartym badaniu klinicznym z randomizacją, wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, przeżycia całkowitego, przeżycia bez zdarzeń (progresja lub nawrót, zgon, kolejna linia leczenia), czasu do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, a także zwiększenie prawdopodobieństwa obiektywnej odpowiedzi na leczenie i remisji molekularnej, bez pogorszenia jakości życia. W przypadku porównania z rytuksymabem obserwacja odnośnie przeżycia całkowitego nie została zakończona i wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej. W omawianym badaniu wykazano, że obinutu-

Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd.	brak danych
Ben	bendamustyna
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i> , klasyfikacja chorób współistniejących w przewlekłej białaczce limfocytowej
Clb	chlorambucyl
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CR	całkowita odpowiedź (z ang. <i>Complete Response</i>)
CrI	przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , klasyfikacja ciężkości działań niepożądanych
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzenia (z ang. <i>Event-free Survival</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>)
G-Clb	obinutuzumab + chlorambucyl
G-CSF	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte-colony Stimulating Agent</i>)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IgHV	część zmienna łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-to-treat</i>)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
IWRS	interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
mAb	przeciwciało monoklonalne (z ang. <i>Monoclonal Antibody</i>)
mc.	masa ciała
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention-to-treat</i>)
MRD	choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>), remisja molekularna
nd.	nie dotyczy
NHL	chłoniak nieziarniczny (z ang. <i>non-Hodgkin Lymphoma</i>)

NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
ORR	odpowiedź obiektywna (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PD	progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-free Survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatora, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PML	postępująca wieloogniskowa encefalopatia
PR	częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
R-C1b	rytuksymab + chlorambucyl
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RNA	kwasy rybonukleinowe (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	ciężkie działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SdD	stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TK	tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej obinutuzumabu (GAZYVARO®) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Ze względu na małą liczbę pacjentów z CLL choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 10 października 2012 r. produkt GAZYVARO uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) (EMA 2014).

Obinutuzumab jest pierwszym lekiem o statusie terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy designation*) przyznany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) – produkt otrzymuje taki status, jeśli wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek względem innych dostępnych terapii może przynieść znaczną poprawę osobom z poważnymi lub zagrażającymi życiu chorobami (FDA 2013).

1.2. 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 na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. 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 () w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza () do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. 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; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do dnia 19 grudnia 2014 roku:

- *American Society of Clinical Oncology* – 2013 i 2014;
- *American Society of Hematology Annual Meeting* – 2013 i 2014;
- *Congress of the European Hematology Association* – 2013 i 2014.

Ponadto konsultowano się również z ekspertami klinicznymi w dziedzinie hematologii oraz chorób wewnętrznych, w celu weryfikacji schematu PICO, określenia polskiej praktyki klinicznej oraz poszukiwania badań klinicznych: [REDACTED]

[REDACTED]

1.2.1.2. 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 opraco-

wań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory 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 działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem badania z randomizacją dotyczące ocenianej technologii medycznej (obinutuzumabu), tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, 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 strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Nr	Kwerendy
1	obinutuzumab[all]
2	chronic lymphatic leukemia[all]
3	chronic lymphocytic leukemia[all]
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

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

Nr	Kwerendy
1	'obinutuzumab' OR 'obinutuzumab'/exp OR obinutuzumab AND [embase]/lim
2	'chronic lymphatic leukemia' OR 'chronic lymphatic leukemia'/exp AND [embase]/lim
3	'chronic lymphocytic leukemia' AND [embase]/lim
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4

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

Nr	Kwerendy
1	obinutuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	chronic lymphatic leukemia in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	chronic lymphocytic leukemia in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
4	#2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
5	#1 and #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do dnia 4 maja 2015 roku.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany w zarejestrowanym schemacie dawkowania;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – rytuksymab z chlorambucylem oraz chlorambucyl w monoterapii;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie bez zdarzeń (progresja lub nawrót, zgon, kolejna linia leczenia), czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, odpowiedź na leczenie, w tym remisja molekularna, jakość życia i bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat

bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Dodatkowo wykonano przegląd doniesień konferencyjnych w celu identyfikacji streszczeń, w których przedstawiono dodatkowe wyniki do odnalezionych badań RCT, włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. 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);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),
 - Health Technology Assessment (HTA) Database,
 - Ongoing Reviews Database;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

W głównej strategii wyszukiwania dla obinutuzumabu nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badania – nie zawierała ona słów kluczowych dotyczących metodyki badań. W związku z tym strategia ta umożliwiała (oprócz badań pierwotnych) odnalezienie badań wtórnych, takich jak przeglądy systematyczne i metaanalizy. Kwerendy wyszukiwania przedstawiono powyżej.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa obinutuzumabu podawanego w skojarzeniu z chlorambucylem, 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). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2012 i później. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

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

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████) 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 (██████). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby 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). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali

NOS (Wells 2012). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (AOTMIT 2010).

1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości 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).

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych, do dnia 4 maja 2015 r.) uzyskano 420 trafień (Pubmed 76, Embase 336, Cochrane 8), w tym 65 duplikatów. Spośród 283 zidentyfikowanych opracowań wtórnych, do analizy pełnotekstowej włączono 12 pozycji. Poszukiwano poprawnie przeprowadzonych przeglądów systematycznych, tj. takich w których przedstawiono co najmniej informacje o przeszukanych bazach danych, zastosowanych słowach kluczowych, kryteriach czasowych wyszukiwania lub uzyskanych wynikach wyszukiwania, oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych lub przeglądów oceniających szerszy zakres leczenia lub szerszą populację, ale opisujących także analizowaną interwencję w przyjętej w raporcie populacji. Odnaleziono 5 opracowań odpowiadających powyższym kryteriom: *Breuer 2014*, *Delgado 2014*, *Hoy 2015*, *Ladyzynski 2015* oraz *Shah 2014*. Szczegółową charakterystykę przeglądów zamieszczono w tabeli poniżej. W załączniku raportu przedstawiono natomiast przyczyny wykluczeń pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w pełnym tekście.

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem.

Charakterystyka	Breuer 2014	Delgado 2014	Hoy 2015	Ladyzynski 2015	Shah 2014
Cel badania	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny, wykonany w ramach raportu HTA, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu u chorych wcześniej nieleczonych z CLL 	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny dotyczący nowych opcji terapeutycznych dla chorych z CLL (w tym ocena obinutuzumabu) 	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny oceniający farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność i bezpieczeństwo terapii obinutuzumabem u chorych z CLL 	<ul style="list-style-type: none"> przeprowadzenie metaanalizy sieciowej (w oparciu o przegląd systematyczny) mającej na celu porównanie przeżycia chorych z CLL wcześniej nieleczonych, otrzymujących różne interwencje (w tym obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem) 	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem u chorych z CLL, wcześniej nieleczonych
Źródło finansowania	<ul style="list-style-type: none"> badanie powstało przy współpracy z <i>Italian Horizon Scanning Project</i> (IHSP) oraz Polską Agencją Oceny Technologii Medycznych (AHTA-Pol) w ramach <i>European network for Health Technology Assessment</i> (EUnetHTA) finansowanego z grantu Komisji Europejskiej. nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów 	<ul style="list-style-type: none"> badanie zostało sfinansowane z grantów <i>Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer</i> nr RT 06/0020/002051 i RT 12/0036/0023, <i>Spanish Ministry of Science, Instituto Carlos III FIS</i> PI080304, <i>Generalitat de Catalunya</i> 2009SGR1008 oraz <i>CLL Global Foundation</i>; część autorów zgłosiła konflikt interesów polegający na otrzymaniu subsydiów za wykłady lub konsultacje, bądź otrzymaniu grantów z firm farmaceutycznych 	<ul style="list-style-type: none"> badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autor zgłosił konflikt interesów (pracownik Adis/Springer) 	<ul style="list-style-type: none"> badanie finansowano w ramach projektu „<i>Operational Programme Innovative Economy</i>”, nr umowy POIG.02.03.00-00-003/09-00. Autorzy zaznaczyli, że sponsor nie miał żadnego udziału w przeprowadzeniu badania, jak również nie uczestniczył w publikacji manuskryptu 	<ul style="list-style-type: none"> badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów
Metodyka badania	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny:</u> Medline, Embase, CRD, Cochrane Central, 16 kwietnia 2014, słowa kluczowe: <i>chronic lymphocytic leukaemia, obinutuzumab, gazyva</i> oraz <i>afutuzumab</i>; <u>Oceniana interwencja:</u> obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny:</u> Pubmed, słowa kluczowe: <i>chronic, lymphocytic, treatment i therapy</i> oraz abstrakty z konferencji ASH, EHA, ICML, IWCLL oraz ASCO z 2013 r. <u>Oceniana interwencja:</u> nowe leki stosowane w leczeniu 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny:</u> Medline (od 1946 r.), Embase (od 1996 r.), wyszukiwanie do 22 grudnia 2014 r. oraz bibliografia dostępnej literatury, rejestry badań klinicznych i strony internetowe, słowa kluczowe: <i>obinutuzumab</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny:</u> Pubmed oraz Cochrane, wyszukiwanie do stycznia 2014, słowa kluczowe zawierające nazwy poszczególnych leków (<i>chlorambucil, fludarabinę, rituximab, alemetuzumab, bendamustine, cladribine</i>, 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Przegląd systematyczny:</u> Pubmed, od sierpnia 2002 do marca 2014, słowa kluczowe: <i>obinutuzumab, GA101, anti-CD20 antibody</i> i <i>CLL</i> oraz dokumenty FDA i abstrakty ASH <u>Oceniana interwencja:</u> obinutuzumab

Charakterystyka	Breuer 2014	Delgado 2014	Hoy 2015	Ladzynski 2015	Shah 2014
Włączone badania	tuzumab ▪ <u>Oceniana populacja</u> : chorzy z CLL, wcześniej nieleczeni	CLL, które mogą zwiększyć skuteczność chemioterapii: ofatumumab, obinutuzumab, ublituximab, lenalidomid, idelalisib, ibrutinib, IPI-145, GS-9820, CC-292, ABT-199 ▪ <u>Oceniana populacja</u> : chorzy z CLL	<i>mab, afutuzumab, GA101</i> oraz <i>R7159</i> ▪ <u>Oceniana interwencja</u> : obinutuzumab ▪ <u>Oceniana populacja</u> : chorzy z CLL, którzy otrzymywali obinutuzumab	<i>pentostatin, obinutuzumab, ofatumumab</i>) oraz słowa kluczowe <i>chronic lymphocytic leukemia, CLL, drugs</i> oraz <i>treatment</i> , przejrano również referencje odnalezionych badań ▪ <u>Oceniana interwencja</u> : chlorambucyl, fludarabina, rytuksymab, alemtuzumab, bendamustyna, kladrybina, pentostatyna, obinutuzumab oraz ofatumumab	▪ <u>Oceniana populacja</u> : chorzy z CLL, wcześniej nieleczeni
	▪ do oceny obinutuzumabu włączono jedno badanie III fazy opisane w publikacji pełnotekstowej <i>Goede 2014[^]</i> oraz suplement do niej (<i>Goede 2014b</i>) oraz wynikach zamieszczonych na stronie internetowej FDA (<i>FDA 2013a</i>)	▪ do oceny obinutuzumabu włączono: pełnotekstową publikację <i>Goede 2014[^]</i> oraz 2 doniesienia konferencyjne: <i>Morschhauser 2009</i> (część próby <i>GAUGUIN</i>) i <i>Brown 2013</i> (badanie <i>GALTON</i>)	▪ do oceny obinutuzumabu włączono jedno badanie III fazy opisane w publikacji pełnotekstowej <i>Goede 2014[^]</i> oraz abstrakcie do niej (<i>Fremman 2014^{^^}</i>) oraz w wynikach zamieszczonych na stronach internetowych FDA (<i>FDA 2014a, FDA 2014b</i>) i EMA (<i>EMA 2014a, EMA 2014b</i>)	▪ do oceny obinutuzumabu włączono: pełnotekstową publikację <i>Goede 2014[^]</i> opisującą badanie III fazy	▪ do oceny obinutuzumabu włączono: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 badania I fazy: doniesienia konferencyjne <i>Morschhauser 2009</i> (część próby <i>GAUGUIN</i>), <i>Brown 2013</i> (badanie <i>GALTON</i>) oraz publikacja pełnotekstowa <i>Sehn 2012</i> ▪ 1 badanie II fazy: <i>Cartron 2011</i> (doniesienie konferencyjne) ▪ 1 badanie III fazy: <i>Goede 2014[^]</i> (publikacja pełnotekstowa)
Najważniejsze wyniki	Skuteczność kliniczna <i>G-Clb vs Clb</i> ▪ PFS: HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), p < 0,001 ▪ OS: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p = 0,002 ▪ czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń	Skuteczność kliniczna ▪ w populacji chorych wcześniej nieleczonych z przeciwskazaniem do stosowania fludarabiny częstość ORR była istotnie większa wśród pacjentów leczonych G-Clb w porównaniu do R-	Skuteczność kliniczna <i>G-Clb vs Clb</i> ▪ PFS (ocena badacza): HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), p < 0,0001 ▪ PFS (ocena niezależna): HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,27), p < 0,0001	Skuteczność kliniczna ▪ w podgrupie starszych chorych, uzyskane w wyniku metaanalizy sieciowej przewidywane mediany PFS były najdłuższe u chorych otrzymujących obinutuzumab wraz z chlorambucylem (60	Skuteczność kliniczna <i>G-Clb vs Clb</i> ▪ OS: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p = 0,002 ▪ PFS: 26,7 vs 11,1 miesiąca, HR = 0,18, p < 0,001 <i>G-Clb vs R-Clb</i> ▪ OS: HR = 0,66 (95% CI: 0,41;

Charakterystyka	Breuer 2014	Delgado 2014	Hoy 2015	Ladzynski 2015	Shah 2014
	<p>(z ang. event-free survival): HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), p < 0,0001</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do następnego leczenia: HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001 <p><i>G-Clb vs R-Clb</i></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS: HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,001 OS: HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p = 0,08 czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń: HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), p < 0,0001 czas do następnego leczenia: HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018 <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs występowały częściej w grupie G-Clb. Jakiegokolwiek AEs stopnia 3. lub wyższego występowały u 73% i 70% pacjentów leczonych G-Clb w etapie 1a i 2 w porównaniu z 50% u pacjentów otrzymu- jących Clb w monoterapii w etapie 1a badania i u 55% otrzymujących R-Clb w etapie 2 badania neutropenia, reakcje związa- ne z wlewem, zakażenia oraz trombocytopenia występo- wały częściej w grupie cho- rych leczonych G-Clb 	<p>Clb: 78% vs 65% (w tym od- powiedź całkowita 21% vs 7%); także znamienne dłuż- sza była mediana przeżycia bez progresji choroby: 27 vs 15 miesięcy</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> neutropenię w stopniu 3.-4. odnotowano u 33% chorych leczonych G-Clb i u 27% pa- cjentów otrzymujących R-Clb; częściej u chorych leczonych obinutuzumabem obserwo- wano AEs związane z wle- wem (odpowiednio 20% vs 4%); częstość zakażenia 3.-4. stopnia ciężkości była taka sama w obu wymienionych grupach i wynosiła 7% 	<ul style="list-style-type: none"> OS: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p < 0,005 czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń (z ang. <i>event-free survival</i>): HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), p < 0,0001 czas do następnego leczenia: HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001 ORR: 77,3% vs 31,4%, p < 0,0001 CR: 22,3% vs 0% <p><i>G-Clb vs R-Clb</i></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (ocena badacza): HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,0001 PFS (ocena niezależna): HR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,54), p < 0,0001 OS: HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06); zaznaczono, że brak wystarczających danych do ustalenia wiarygodnego HR czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń: HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), p < 0,0001 czas do następnego leczenia: HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018 ORR: 78,4% vs 65,0%, p < 0,0001 CR: 20,7% vs 7,0% remisja molekularna (szpik): 19,5% vs 2,6%, p < 0,001 remisja molekularna (krew): 	<p>miesiący [95% CrI: 8; 333]), podobnie, najdłuższą media- ną OS przewidywano w przy- padku tego leku (90 miesięcy [95 CrI: 48, nie osiągnięta]); w obu przypadkach mediany te były prawie dwukrotnie dłuższe od najlepszego wyni- ku pozostałych leków</p> <ul style="list-style-type: none"> również w całej analizowanej populacji przewidywane me- diany PFS oraz OS były naj- dłuższe dla terapii G-Clb i wyniosły odpowiednio 81 (95% CrI: 49; 139) oraz 98 (95% CrI: 47; nie osiągnięta) <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<p>1,06), p = 0,08</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS: HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,001 ORR: 78% vs 65% CR: 21% vs 7%, p < 0,001 remisja molekularna (szpik): 19,5% vs 2,6%, p < 0,001 remisja molekularna (krew): 37,7% vs 3,3%, p < 0,001 <p>Bezpieczeństwo</p> <p><i>G-Clb vs R-Clb</i></p> <p>AEs w stopniu 3-5.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: 70% vs 55% neutropenia: 33% vs 28% niedokrwistość: 4% vs 4% trombocytopenia: 10% vs 3% leukopenia: 4% vs 1% zakażenia: 12% vs 14% AEs związane z wlewem: 20% vs 4% <p>Bez względu na stopień:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony: 4% vs 6% zespół rozpadu nowotworu: 4% vs < 1%

Charakterystyka	Breuer 2014	Delgado 2014	Hoy 2015	Ladzynski 2015	Shah 2014
			37,7% vs 3,3%, p < 0,001 Bezpieczeństwo <i>G-Clb vs Clb</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs ogółem: 94% vs 83% ▪ AEs 3-5. stopnia: 73% vs 50% ▪ ciężkie (<i>serious</i>) AEs: 41% vs 38% ▪ związane z leczeniem: 86% vs 54% ▪ neutropenia: 41% vs 18% <i>G-Clb vs R-Clb</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AEs ogółem: 89% vs 94% ▪ AEs 3-5. stopnia: 70% vs 55% ▪ ciężkie (<i>serious</i>) AEs: 39% vs 32% ▪ związane z leczeniem: 86% vs 69% ▪ reakcje związane z wlewem: 66% vs 38% ▪ neutropenia: 38% vs 32% 		
Wnioski	Terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem wykazuje istotnie większą skuteczność niż stosowanie rytuksymabu i chlorambucylu lub chlorambucylu w monoterapii, jednak wiąże się również ze zwiększoną liczbą niektórych działań niepożądanych.	Nowe rodzaje leków stosowane w skojarzeniu z chemioterapią (przeciwciała monoklonalne, w tym obinutuzumab, immunomodulatory czy inhibitory poszczególnych szlaków komórkowych rozwoju nowotworu) zwiększają jej skuteczność nawet wśród pacjentów chorych na CLL ze złymi rokowaniami (np. opornością na chemioterapię czy nawrotami po wcześniejszym leczeniu).	Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem jest korzystną opcją terapeutyczną w porównaniu do aktualnie dostępnych terapii stosowanych u chorych z CLL wcześniej nieleczonych. Ponadto opcja ta jest rekomendowana przez wytyczne <i>National Comprehensive Cancer Network</i> jako terapia z wyboru dla niektórych pacjentów, także tych z chorobami współwystępującymi.	W populacji starszych pacjentów obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby w stopniu większym niż chlorambucyl, fludarabina oraz chlorambucyl w skojarzeniu z ofatumumabem oraz rytuksymabem. Wydłużeniu przeżycia wolnego od progresji towarzyszyło znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego.	Obinutuzumab jest bezpiecznym i efektywnym przeciwciałem monoklonalnym trzeciej generacji w leczeniu starszych pacjentów z CLL z współistniejącymi chorobami, u których przeciwwskazane jest stosowanie terapii z udziałem fludarabiny. Wykazano, że może on stać się terapią z wyboru w pierwszej linii leczenia CLL, zastępując rytuksymab.

[^] badania spełniające kryteria włączenia w raporcie (opisane w postaci publikacji pełnotekstowych);

^{^^} abstrakt nieuwzględniony w niniejszym raporcie – przedstawiał ocenę czynników ryzyka związanych z wystąpieniem reakcji związanych z wlewem;

CLL przewlekła białaczka limfocytowa;
ORR obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*);
CR odpowiedź całkowita (ang. *complete response*);
NS nieistotne statystycznie;
G obinutuzumab;
R rytuksymab;
Clb chlorambucyl.

Odnalezione przeglądy potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. W każdym z opracowań wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u chorych z CLL wcześniej nieleczonych oparte były głównie na próbie *Goede 2014*, która została włączona do niniejszego raportu. Ponadto do przeglądu *Delgado 2014* włączono dwa doniesienia konferencyjne: *Morschhauser 2009* i *Brown 2013* – w pierwszym z nich opisano badanie prowadzone w populacji chorych opornych na wcześniejszą terapię lub z nawrotem po wcześniejszej terapii, w drugim obinutuzumab podawano chorym w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem lub bendamustyną. Tym samym żadne z nich nie spełniało kryteriów włączenia przyjętych w niniejszym analizie: w pierwszym oceniono nieodpowiednią populację (chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie), natomiast w drugim populację oraz interwencję (skojarzenie obinutuzumabu z fludarabiną). Próby te uwzględniono także w opracowaniu *Shah 2014*. Przegląd ten włączył także publikacje *Sehn 2012* i *Cartron 2011*, które jednak opisywały badania prowadzone na populacji chorych wcześniej leczonych, a więc także nie spełniały założeń przyjętych w niniejszym raporcie.

W opracowaniach wykazano, że stosowanie obinutuzumabu z chlorambucylem w porównaniu do rytuksymabu z chlorambucylem wiąże się z istotnie wyższą częstością uzyskiwania obiektywnej odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 78% vs 65% i 21% vs 7%), znamienne dłuższym przeżyciem bez progresji choroby (HR = 0,39 [95% CI: 0,31; 0,49], $p < 0,001$), znamienne dłuższym przeżyciem wolnym od niekorzystnych zdarzeń (HR = 0,43 [95% CI: 0,34; 0,54], $p < 0,0001$) oraz istotnie dłuższym czasem do rozpoczęcia kolejnej terapii (HR = 0,59 [95% CI: 0,42; 0,82], $p = 0,0018$). Nie wykazano, aby obinutuzumab stosowany z chlorambucylem w porównaniu z rytuksymabem z chlorambucylem znamienne wydłużał przeżycie całkowite pacjentów – w przeglądzie *Hoy 2015* zaznaczono, że dotychczasowe dane z badania *Goede 2014* są niewystarczające do ustalenia wiarygodnego HR dla tego zestawienia. W przeglądach *Shah 2014* i *Hoy 2015* podano ponadto, że chorzy leczeni obinutuzumabem istotnie częściej uzyskują remisję molekularną ($p < 0,001$). W przypadku porównania obinutuzumabu z chlorambucylem i monoterapii chlorambucylem stwierdzono, że terapia skojarzona wiąże się ze znamienne dłuższym: przeżyciem bez progresji choroby (HR = 0,18 [95% CI: 0,13; 0,24], $p < 0,001$), przeżyciem wolne od niekorzystnych zdarzeń (HR = 0,19 [95% CI: 0,14; 0,25], $p < 0,0001$) oraz czasem do rozpoczęcia kolejnej terapii (HR = 0,24 [95% CI: 0,16; 0,35], $p < 0,0001$), a ponadto odnotowano, że także przeżycie całkowite było znamienne dłuższe u chorych leczonych obinutuzumabem i chlorambucylem (HR = 0,41 [95% CI: 0,23; 0,74], $p = 0,002$). W opracowaniu *Ladyzynski 2015* przeprowadzono z kolei metaanalizę sieciową dla skuteczności klinicznej różnych terapii stosowanych u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL, w której wykazano, że obinutu-

zumab podawany z chlorambucylem znacznie wydłuża PFS oraz OS, szczególnie w populacji osób starszych, a przewidywane mediany PFS oraz OS były najdłuższe ze wszystkich ocenianych leków.

Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem charakteryzował się akceptowalnym i możliwym do kontroli profilem bezpieczeństwa, w którym przeważały działania niepożądane charakterystyczne dla terapii przeciwciałami anti-CD20. W porównaniu do pozostałych interwencji z badania *Goede 2014* u chorych leczonych obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem znacznie częściej stwierdzano trombocytopenię, reakcje związane z wlewem oraz zespół rozpadu guza.

Podsumowując, odnalezione przeglądy wykazały, że obinutuzumab jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną u starszych chorych z CLL, która może stać się terapią z wyboru w pierwszej linii leczenia.

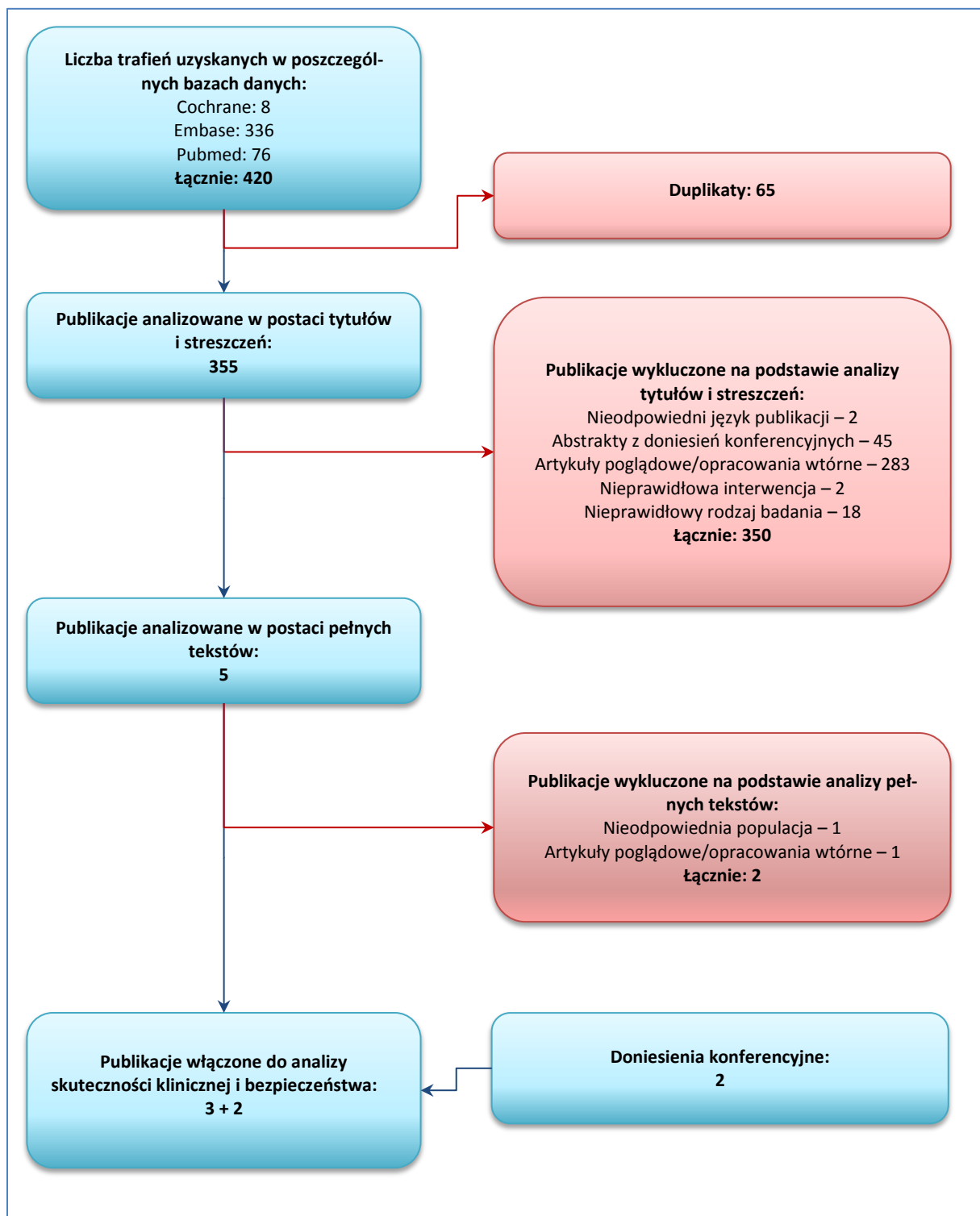
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku strategii wyszukiwania (do 4 maja 2015 r.) zaimplementowanej w bazach informacji medycznych uzyskano łącznie 420 trafień (Cochrane 8, Embase 336, Pubmed 76), w tym zidentyfikowano 65 duplikatów. Pozostałe rekordy analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń i w wyniku tej analizy wykluczono 350 pozycji, w tym 283 opracowania wtórne, 45 abstraktów z doniesień konferencyjnych, 2 publikacje opisujące badania o nieodpowiedniej interwencji, 18 opisujących badania o nieodpowiedniej metodyce, i 2 publikacje opisane w języku innymi niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Do analizy w pełnym tekście włączono zatem 5 pozycji, spośród których 3 publikacje opisywały badanie RCT – próbę *Goede 2014* oceniającą terapię obinutuzumabem i chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem lub terapią rytuksymabem podawanym z chlorambucylem (opisana w publikacjach *Goede 2014* i *Goede 2013*, w której przedstawiono wyniki fazy wstępnej mającej na celu określenie możliwości zastosowania terapii w większej populacji chorych, oraz w publikacji zaprezentowanej w formie listu do redakcji, *Goede 2015*, w której przedstawiono uaktualnione wyniki dla tego badania). Pozostałe 2 publikacje zostały wykluczone z raportu (1 będąca opracowaniem wtórnym bez znamion przeglądu systematycznego oraz 1 z nieodpowiednią populacją), szczegółowe przyczyny tych wykluczeń przedstawiono w załączniku 3.3.

W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych wybranych towarzystw naukowych zidentyfikowano także streszczenia prezentujące dodatkowe dane do włączonego badania RCT – doniesienie *Goede 2013a*, oraz doniesienie *Goede 2014a*, w którym zaprezentowano dodatkowe wyniki w podgrupie chorych przechodzących z monoterapii chlorambucylem na obinutuzumab/chlorambucyl.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl oraz vs rytuksymab + chlorambucyl

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Goede 2014* (publikacje *Goede 2014*, *Goede 2013* oraz *Goede 2015*, doniesienia *Goede 2013a* oraz *Goede 2014a*) było wieloośrodkową próbą III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w której oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii obinutuzumabem podawanym z chlorambucylem (G-Clb) u wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*), wymagającą leczenia (stadium C w klasyfikacji Bineta lub choroba objawowa), którzy z powodu znaczących schorzeń współistniejących (ocena > 6 punktów według klasyfikacji *Cumulative Illness Rating Scale* [CIRS] lub klirens kreatyniny w zakresie 30-69 ml/min.) nie mogli otrzymać standardowej terapii opartej na pełnych dawkach fludarabiny.

W odnalezionym badaniu weryfikowano wyższość (*superiority*) obinutuzumabu podawanego z chlorambucylem nad dwoma terapiami kontrolnymi – chlorambucylem stosowanym w monoterapii (Clb) i rytuksymabem podawanym w skojarzeniu z chlorambucylem (R-Clb), we wpływie na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie lokalnej badaczy. Autorzy zaplanowali analizę w dwóch etapach i w różnych liczebnie kohortach chorych, przy oszacowaniu wielkości populacji tak, aby badanie miało co najmniej 80% moc do wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi schematami leczenia w założonych punktach czasowych okresu obserwacji. W pierwszym etapie analizy porównywano parami terapię skojarzoną z monoterapią chlorambucylem, G-Clb vs Clb i R-Clb vs Clb; obydwa porównania zaplanowano po włączeniu 118 chorych do grupy Clb, z odcięciem danych w lipcu 2012 r. w przypadku obinutuzumabu i miesiąc później w przypadku rytuksymabu (wyników analizy R-Clb vs Clb nie przedstawiono jednak w raporcie, gdyż nie była ona przedmiotem oceny). Na tym etapie zaplanowano również pierwszą wstępną (*interim*) analizę porównawczą terapii skojarzonych z udziałem obinutuzumabu lub rytuksymabu z zastosowaniem metody O'Brien-Fleminga, przy czym przyjęto, że badanie będzie kontynuowane w przypadku odnotowania w tej analizie różnicy pomiędzy grupami na poziomie istotności $p < 0,25$ w teście jednostronnym. Dalszą rekrutację chorych prowadzono wyłącznie do terapii skojarzonych G-Clb i R-Clb, które docelowo oceniano w drugim etapie analizy (po uzyskaniu wymaganej liczby chorych w obu grupach i wystąpieniu około 74% spodziewanej liczby progresji; stąd dwie różne liczebności pacjentów w ramieniu obinutuzumabu w 1. i 2. etapie analizy). Drugą wstępną analizę porównawczą tych terapii zaplanowano po odcięciu danych w maju 2013 r. (mediana okresu obserwacji wyniosła 19 miesięcy); w wyniku tej analizy wykazano wyższość obinutuzumabu nad rytuksymabem (w skojarzeniu z chlorambucylem) w ocenie głównego punktu końcowego i w oparciu o kryterium O'Brien-Fleminga nie-

zależna komisja badawcza podjęła decyzję o publikacji wyników. W tym samym punkcie czasowym przeprowadzono dodatkowo aktualizację porównania terapii G-Clb z monoterapią Clb, po medianie okresu obserwacji wynoszącej 23 miesiące. W publikacji *Goede 2015* przedstawiono uaktualnione wyniki analiz PFS i OS oraz ocenę czasu do zastosowania kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej, wykorzystując jako datę odcięcia danych kwiecień 2014 r.

Należy zaznaczyć, że właściwy etap badania poprzedzono fazą wstępną celem określenia możliwości zastosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w większej liczebnie populacji chorych. W fazie tej uczestniczyło 6 chorych w okresie pomiędzy 11 grudnia 2009 a 23 lutego 2010 r. Po wykazaniu u nich skuteczności stosowanej terapii przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (wszyscy ukończyli leczenie z remisją choroby utrzymującą się do daty analizy 11 listopada 2011 roku; szczegółowe wyniki zawiera publikacja *Goede 2013*) podjęto decyzję o rozpoczęciu skryningu w kwietniu 2010 r. i randomizacji chorych w trakcie pierwszego etapu analizy (3 grupy interwencji).

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; badanie *Goede 2014*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Mediana okresu obserwacji	Liczebność grup	Ocena mocy badania	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
wyższości (superiority)	IIA/3 (R2;B0;W1)	1. etap badania (G-Clb vs Clb)		tak	ocena skuteczności: pop. ITT ¹ ; ocena bezpieczeństwa: mITT ²	186 (26 krajów)	Hoffmann-La Roche
		▪ odcięcie danych: lipiec 2012 r.					
		14,5 vs 13,6 mies.	238 vs 118				
		▪ odcięcie danych: sierpień 2012 r.					
15,3 vs 14,2 mies.		233 vs 118					
▪ odcięcie danych: maj 2013 r.		23 mies. ⁵	233 vs 118				
2. etap badania (G-Clb vs R-Clb)		▪ odcięcie danych: maj 2013 r.		19 mies. [^]		333 vs 330	

⁵ dane dotyczą okresu obserwacji do daty odcięcia danych w maju 2013 r. (w momencie aktualizacji analizy porównania G-Clb vs Clb) (doniesienie *Goede 2013a*);

[^] dane przedstawiono w doniesieniu *Goede 2013a*;

¹ chorzy poddani randomizacji (w 1. lub 2. etapie badania);

² chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (na 1. lub 2. etapie badania).

Próba *Goede 2014* charakteryzowała się umiarkowaną jakością – przedstawiono w niej opis metod randomizacji oraz szczegółowe informacje o przepływie chorych, ale ze względu na brak podwójnego zaślepienia ocenianych interwencji miała obniżoną ocenę do 3 punktów na 5 możliwych w skali Jadad. Szczegóły dotyczące oceny jakości opisywanego badania zawiera Tabela 6.

Tabela 6. Wynik oceny jakości badania Goede 2014 według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	randomizacja blokowa, z zastosowaniem systemów IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: region geograficzny, stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Bineta; w stosunku 2:2:1 do grup G-Clb vs R-Clb vs Clb; po włączeniu 118 chorych do grupy Clb → dalsza randomizacja do grup terapii skojarzonych w stosunku 1:1	brak	nd.	tak [^]

[^] nie podano takiej informacji bezpośrednio, ale na podstawie opisu przepływu pacjentów można stwierdzić, że żadnego chorego nie utraciono z obserwacji.

W procesie randomizacji zastosowano metodę blokową, z uwzględnieniem regionu geograficznego i stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji Bineta jako czynników stratyfikacji. W trakcie pierwszego etapu badania chorych przydzielano w stosunku 2:2:1, odpowiednio do terapii skojarzonych G-Clb (n = 238), R-Clb (n = 233) i do monoterapii chlorambucylem (n = 118), łącznie 781 pacjentów, którzy stanowili populację ITT uwzględnioną w ocenie skuteczności klinicznej. W drugim etapie włączono dodatkowo 192 chorych, w równej proporcji do grup G-Clb i R-Clb, w taki sposób, że ostatecznie populacja ITT dla tego porównania wyniosła odpowiednio 333 i 330 pacjentów.

Badanie *Goede 2014* było zaprojektowane przez niemiecką grupę badaczy związanych z leczeniem przewlekłej białaczki limfocytowej (*German CLL Study Group*) i podmiot finansujący – firmę Hoffmann La-Roche. Jak wcześniej wspomniano, oprócz badaczy biorących bezpośrednio udział w próbie, w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (główny punkt końcowy) uczestniczyła niezależna komisja badaczy, wprowadzona ze względu na brak podwójnego zaślepienia podawanych leków i potencjalnie wynikające z tego błędy pomiaru i interpretacji wyników.

Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu Goede 2014.

Etap badania	1. etap badania [§]			2. etap badania ^{§§}	
	G-Clb	R-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
Faza wstępna (11 grudzień 2009 – 23 luty 2010 r.)			6		
Skryning (kwiecień 2010 – lipiec 2012 r.)			931		
Randomizacja (ocena skuteczności)	populacja ITT ₁ : 781 (N= 192 → 2. etap ^{^^})			populacja ITT ₂ : 663 ^{^^}	
	238 [^]	233	118	333 ^{^^}	330 ^{^^}
Otrzymanie leczenia (≥ 1 dawki przepisanych leków)	populacja mITT ₁ : 582			populacja mITT ₂ : 657	
	236 (99%*)	230 (99%*)	116 (98%*)	331 (99%*)	326 (99%*)
Ocena bezpieczeństwa	241 [#]	225 [#]	116 (98%*)	336 [#]	321 [#]
Przerwanie ▪ ogółem	48 (20%)	29 (12%)	40 (34%)	67 (20%)	43 (13%)

Etap badania		1. etap badania [§]			2. etap badania ^{§§}	
		G-Clb	R-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
leczenia, przyczyny	▪ <i>działania niepożądane</i>	33 (14%*)	16 (7%*)	16 (14%*)	44 (13%*)	25 (8%*)
	▪ <i>progresja choroby</i>	2 (0,8%*)	2 (0,9%*)	8 (7%*)	2 (0,6%*)	3 (0,9%*)
	▪ <i>brak skuteczności leczenia</i>	1 (0,4%*)	1 (0,4%*)	5 (4%*)	1 (0,3%*)	1 (0,3%*)
	▪ <i>zgon</i>	3 (1%*)	3 (1%*)	6 (5%*)	5 (2%*)	5 (2%*)
	▪ <i>inne</i>	9 (4%*)	7 (3%*)	5 (4%*)	15 (5%*)	9 (3%*)
Utrata z obserwacji		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ odcięcie danych: lipiec, sierpień 2012 r. odpowiednio dla porównań G-Clb vs Clb i R-Clb vs Clb; aktualizacja analizy z odcięciem danych w maju 2013 r. dla obu grup;

§§ odcięcie danych: maj 2013 r.;

^ tym 6 chorych kończących fazę wstępną leczenia obinutuzumabem i chlorambucylem, których włączono do grupy G-Clb bez randomizacji;

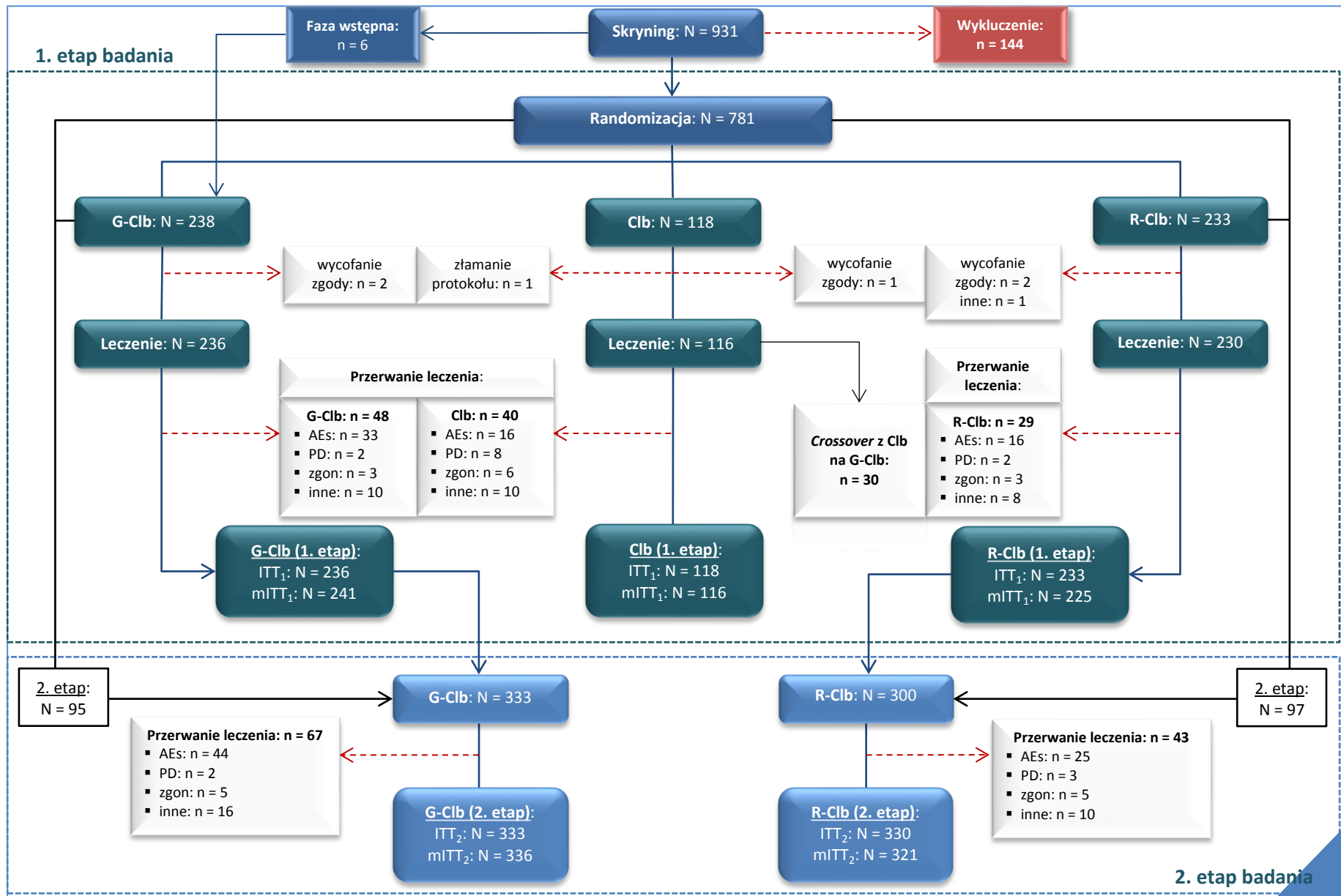
^^ w tym 238 i 233 chorych przydzielonych odpowiednio do grup G-Clb i R-Clb w 1. etapie badania i dodatkowo 192 chorych włączonych bezpośrednio do 2. etapu i poddanych randomizacji do grup terapii skojarzonych (odpowiednio 95 i 97 pacjentów);

5 chorych przydzielonych do grupy rytuksymabu przez pomyłkę otrzymało obinutuzumab i w ocenie bezpieczeństwa zostało uwzględnionych w grupie G-Clb.

Większość pacjentów poddanych randomizacji (98-99%) otrzymała przynajmniej jedną dawkę przypisaną leków i została włączona jako populacja mITT do oceny bezpieczeństwa. W trakcie drugiego etapu badania 5 chorych, którzy rozpoczęli leczenie z udziałem rytuksymabu (w grupie R-Clb) przez pomyłkę otrzymało ≥ 1 dawkę obinutuzumabu i w ocenie bezpieczeństwa zostało uwzględnionych w grupie G-Clb (stąd 336 chorych w tej grupie i 321 w grupie R-Clb).

Większość chorych ukończyła założony okres leczenia (6 cykli), a odsetki przerwanych terapii były zbliżone w trakcie obu etapów badania – wynosiły od 12% w grupie rytuksymabu do 34% w grupie monoterapii chlorambucylem. We wszystkich grupach najczęstszą przyczyną przerwania leczenia (u 7-14% pacjentów) były działania niepożądane, które istotnie częściej prowadziły do zakończenia terapii G-Clb w porównaniu z leczeniem R-Clb (co jak zaznaczyli autorzy próby, miało związek z częstszymi reakcjami związanymi z wlewem leku po stronie obinutuzumabu i w związku z tym wprowadzono zmiany w protokole – rozbięcie pierwszego podania na dwa wlewy, premedykacja). W grupie Clb odnotowano znaczący (7%) w porównaniu do grup terapii skojarzonych (< 1%), odsetek progresji choroby bezpośrednio prowadzącej do przerwania leczenia. Zgodnie z protokołem pacjenci z tej grupy, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (w ocenie badacza, potwierdzonej przez sponsora badania), mogli zmienić (ang. *cross over*) leczenie na terapię skojarzoną G-Clb (obinutuzumab w II linii otrzymało łącznie 30 pacjentów). Szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych w próbie *Goede 2014* przedstawiają Tabela 7 i wykres poniżej (Wykres 2).

Wykres 2. Przepływ chorych w badaniu Goede 2014.



1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Goede 2014* włączano dorosłych pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z ekspresją antygenu CD20, potwierdzoną według kryteriów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*. Wymagano choroby w stadium zaawansowania C według klasyfikacji Bineta lub choroby objawowej, która wymagała rozpoczęcia leczenia. Dodatkowo u pacjentów musiały występować choroby współistniejące o istotnym klinicznie znaczeniu (ocena w klasyfikacji CIRS większa niż 6 punktów lub oszacowany klirens kreatyniny w zakresie 30-69 ml/min). Do badania włączano wyłącznie chorych, którzy nie byli dotychczas leczeni w kierunku CLL.

Wykluczano osoby, u których upośledzenie czynności co najmniej jednego organu lub układu narządów zostało ocenione na 4 punkty w skali CIRS, lub u których stwierdzono nieprawidłową czynność nerek. Dodatkowo w badaniu nie mogli wziąć udziału chorzy z aktywnym zakażeniem bakteryjnym, wirusowym lub grzybiczym, jak i pacjenci zakażeni wirusem ludzkiej białaczki T-komórkowej typu 1 lub wirusem HIV o genotypie 1. Kryteria wykluczenia obejmowały również zastosowanie jakiegokolwiek żywej szczepionki w okresie 28 dni przed randomizacją. Szczegółowe kryteria selekcji chorych podlegających rekrutacji do badania *Goede 2014* zawiera tabela poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonych do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; badanie Goede 2014.

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła białaczka limfocytowa z ekspresją antygenu CD20 (CLL CD20+), potwierdzona według kryteriów IWCLL ▪ choroba objawowa lub w stopniu zaawansowania C w klasyfikacji Bineta, wymagająca rozpoczęcia leczenia ▪ istotne kliniczne choroby współistniejące – całkowite wyniki wg klasyfikacji CIRS > 6 punktów lub klirens kreatyniny 30-69 ml/min. oszacowany metodą Cockcroft-Gaulta 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozwój CLL w agresywną postać NHL (zespół Richtera) ▪ dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-HBV (dopuszczano udział chorych z przeciwciałami pod warunkiem niewykrywalnego stężenia DNA wirusa), oraz na obecność przeciwciał anti-HCV, chyba że RNA wirusa było niewykrywalne ▪ upośledzenie ≥ 1 organu lub układu narządów ocenione na 4 punkty w klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem oczu, uszu, jamy nosowej, gardła i krtani ▪ nieprawidłowa czynność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) i wątroby ▪ nowotwór złośliwy w wywiadzie, mogący utrudnić przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników (dopuszczano udział chorych z wyleczonym nowotworem, pod warunkiem, że był w stadium remisji bez leczenia przez ≥ 2 lata przed włączeniem) ▪ aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze wymagające leczenia systemowego ▪ potwierdzone zakażenie HIV-1 lub wirusem

Kryterium selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		ludzkiej białaczki T-komórkowej typu 1
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia CLL 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia CLL przyjęcie jakiegokolwiek żywej szczepionki w okresie ≤ 28 dni przed randomizacją
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat oczekiwana długość życia > 6 miesięcy gotowość do przestrzegania protokołu badania całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ (dopuszczano mniejsze wartości obu parametrów pod warunkiem, że cytopenia była spowodowana chorobą współistniejącą i u chorego nie występowały inne zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. zespół mielodysplastyczny, hipoplazja szpiku kostnego) kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym pod warunkiem: <ol style="list-style-type: none"> sterylizacji chirurgicznej; dodatkowo możliwy był udział kobiet ≥ 2 lata po menopauzie po wyrażeniu gotowości do stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia oraz w okresie 6 i 12 miesięcy po jego zakończeniu, odpowiednio u mężczyzn otrzymujących chlorambucyl i u kobiet przyjmujących przeciwciała monoklonalne 	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie (<i>severe</i>) reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na mysie lub humanizowane przeciwciała monoklonalne potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na humanizowane przeciwciała monoklonalne (<i>murine products</i>) nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakikolwiek inny składnik leku ciąża lub karmienie piersią

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Goede 2014* zaplanowano porównania w parach interwencji w zakresie różnych kohort chorych o różnych liczebnościach. W pierwszym etapie analizy porównywano terapie skojarzone z monoterapią chlorambucylem, G-Clb vs Clb i R-Clb vs Clb, a w drugim – terapie skojarzone, G-Clb vs R-Clb. Autorzy badania zaznaczyli przy tym, że wyjściowe charakterystyki chorych były porównywalne pomiędzy poszczególnymi grupami w przypadku obu etapów analizy.

Większość ocenianych chorych stanowili mężczyźni (59-62%), w wieku o medianie wynoszącej 72 lata w grupie Clb, 73 lata w R-Clb i 74 lata w grupie G-Clb. U około 42% chorych występowała choroba w stadium B, a u nieco ponad 33% populacji w stadium C według klasyfikacji Bineta; u pozostałych pacjentów występowała mniej zaawansowana białaczka limfocytowa (w stadium A). W zależności od etapu analizy 39-47% pacjentów charakteryzowało się oceną chorób współistniejących według klasyfikacji CIRS wynoszącą > 6 punktów i równoczesnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min.). Mediana wyniku ogółem klasyfikacji CIRS wynosiła 8 punktów, co może świadczyć o licznych schorzeniach współistniejących u włączonych pacjentów (mediana liczby dodatkowych chorób wynosiła 5; dodatkowo wiadomo, że około 82% chorych ocenianych w pierwszym etapie analizy [porównanie G-Clb vs Clb] miało przynajmniej 3 schorzenia, a u 27% występowała przynajmniej jedna niekontrolowana choroba według wspomnianej klasyfikacji. Najczęściej u uczestników badania

występowało nadciśnienie tętnicze (68-75%), choroby serca (50-53%) oraz zaburzenia metaboliczne lub endokryne (49-54%). Ponadto około 74% do 80% leczonych odznaczała się liczbą limfocytów we krwi obwodowej wynoszą $\geq 25 \times 10^9/l$. Dane dotyczące pozostałych charakterystyk ocenianych pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; badanie Gode 2014.

Wyjściowa charakterystyka		1. etap badania [§]		2. etap badania ^{§§}	
		G-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
Liczba chorych		238	118	333	330
Liczba mężczyzn (%)		140 (59%)	75 (64%)	203 (61%)	204 (62%)
Mediana wieku (zakres) [lata]		74 (39-88)	72 (43-87)	74 (39-89)	73 (40-90)
Wiek, n (%)	< 65 lat	42 (18%)	26 (22%)	64 (19%)	73 (22%)
	≥ 65 lat	196 (82%)	92 (78%)	269 (81%)	257 (78%)
	< 75 lat	131 (55%)	74 (63%)	180 (54%)	191 (58%)
	≥ 75 lat	107 (45%)	44 (37%)	153 (46%)	139 (42%)
Mediana statusu sprawności ECOG		1	1	1	1
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Bineta	A:	55 (23%)	24 (20%)	74 (22%)	74 (22%)
	B:	98 (41%)	50 (42%)	142 (43%)	135 (41%)
	C:	85 (36%)	44 (37%)	117 (35%)	121 (37%)
Mediana wyniku klasyfikacji CIRS, ocena chorób współistniejących (zakres) [pkt]		8 (1-20)	8 (0-18)	8 (0-22)	8 (0-18)
Ocena chorób współistniejących wg CIRS, n (%)	≤ 6 pkt.:	59 (25%)	26 (22%)	74 (22%)	84 (25%)
	> 6 pkt.:	179 (75%)	92 (78%)	259 (78%)	246 (75%)
Mediana liczby chorób współistniejących (zakres)		5 (1-12)	5 (0-11)	5 (0-12)	5 (0-10)
Liczba chorób współistniejących, n (%)	> 3:	populacja ITT [^] : 640*/781 (82%)		bd.	bd.
	≤ 3:	populacja ITT [^] : 141/781 (18%)*			
≥ 1 niekontrolowana choroba współistniejąca wg CIRS, (%)	tak:	populacja ITT [^] : 211*/781 (27%)		bd.	bd.
	nie:	populacja ITT [^] : 570/781 (73%)*			
Choroby współistniejące, n (%)	serca	120 (50%)	62 (53%)	171 (51%)	165 (50%)
	nadciśnienie tętnicze	168 (71%)	88 (75%)	228 (68%)	225 (68%)
	ukł. naczyniowego	91 (38%)	34 (29%)	114 (34%)	95 (29%)
	ukł. oddechowego	85 (36%)	43 (36%)	121 (36%)	127 (38%)
	oka, ucha, gardła, krtani	86 (36%)	53 (45%)	131 (39%)	141 (43%)
	górnego. odc. przew. pok.	80 (34%)	39 (33%)	104 (31%)	102 (31%)
	dolnego. odc. przew. pok.	50 (21%)	25 (21%)	68 (20%)	55 (17%)
	wątroby, p. żółciowego	39 (16%)	21 (18%)	56 (17%)	66 (20%)
	nerek	104 (44%)	45 (38%)	137 (41%)	145 (44%)
	ukł. moczowo-płciowego	83 (35%)	44 (37%)	114 (34%)	114 (35%)
	ukł. kostno-szkieletowego	106 (45%)	45 (38%)	148 (44%)	135 (41%)

Wyjściowa charakterystyka		1. etap badania [§]		2. etap badania ^{§§}	
		G-Clb	Clb	G-Clb	R-Clb
metaboliczne, endokrynne		127 (53%)	64 (54%)	183 (55%)	161 (49%)
neurologiczne		46 (19%)	33 (28%)	72 (22%)	72 (22%)
psychiatryczne		39 (16%)	11 (9%)	59 (18%)	49 (15%)
Mediana oszacowanego klirensu kreatyniny [ml/min.]		61,4	63,8	62,5	62,6
Ocena chorób współistniejących > 6 pkt. wg CIRS i klirens kreatyniny < 70 ml/min., n (%)	tak:	113 (47%)	46 (39%)	150 (45%)	131 (40%)
	nie:	125 (53%)*	72 (61%)*	183 (55%)*	199 (60%)
Liczba limfocytów we krwi obwodowej, n (%)	< 25 × 10 ⁹ /l:	58 (24%)	18 (16%)	84 (25%)	93 (28%)
	≥ 25 × 10 ⁹ /l:	179 (76%)	98 (84%)	248 (75%)	235 (72%)
Stężenie β ₂ -mikroglobuliny, n (%)	< 3,5 mg/l:	158 (68%)	70 (61%)	208 (64%)	195 (61%)
	≥ 3,5 mg/l:	73 (32%)	45 (39%)	115 (36%)	127 (39%)
Hipermutacja genów IgHV, n (%)	tak:	76 (36%)	36 (36%)	107 (35%)	104 (35%)
	nie:	129 (61%)	58 (59%)	188 (62%)	182 (61%)
Delecja chromosomu 17 (del17P), n (%)		16/203 (8%)	10/96 (10%)	22/295 (7%)	20/287 (7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ wyjściowa charakterystyka chorych w populacji ITT w momencie aktualizacji analizy G-Clb vs Clb, data odcięcia danych: maj 2013 r.;

§§ wyjściowa charakterystyka chorych w populacji ITT w momencie analizy G-Clb vs R-Clb, data odcięcia danych: maj 2013 r.;

^ dane dotyczą populacji chorych poddanych randomizacji w trakcie obu etapów badania: 333 w grupie G-Clb, 330 i 118 odpowiednio w grupach R-Clb i Clb.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ocenianą interwencję stanowił obinutuzumab podawany w skojarzeniu z chlorambucylem (grupa G-Clb). Natomiast komparatorem było leczenie rytuksymabem podawany również w skojarzeniu z chlorambucylem (grupa R-Clb), oraz monoterapia chlorambucylem (grupa Clb).

Wszystkie leki podawano w trakcie 6 cykli terapeutycznych, po 28 dni każdy. Obinutuzumab podawano w dawce 1000 mg w 1., 8. i 15. dniu pierwszego cyklu i później każdego 1. dnia w kolejnych cyklach. Rytuksymab podawany był 1. dnia cyklu, w dawce 375 mg/m² pc. w pierwszym cyklu, następnie w dawce 500 mg/m² pc. w kolejnych cyklach. Obydwa przeciwciała monoklonalne skojarzono z chlorambucylem, który podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg mc. w 1. i 15. dniu cyklu; w taki sam sposób stosowano chlorambucyl w monoterapii (grupa Clb).

W badaniu *Goede 2014* wyjściowo stosowano niższą dawkę chlorambucylu od tej, którą stosowano w innych badaniach klinicznych (patrz Tabela 10). Autorzy w uzasadnieniu wyboru dawki przytoczyli wnioski z badania klinicznego *CLL5* (doniesienie *Eichhorst 2007*), w którym wykazano niemniejszą skuteczność kliniczną (*non-inferiority*) chlorambucylu w porównaniu do fludarabiny u starszych pacjentów z CLL. Niemniej nie należy tego traktować jako znaczące ograniczenie analizy, które wpływa-

łoby na uzyskiwane wyniki, gdyż chlorambucyl stosowano w tej samej dawce we wszystkich ramionach badania.

Tabela 10. Charakterystyka schematów stosowania chlorambucylu w badaniach klinicznych III fazy dotyczących chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (dane zamieszczone w załączniku publikacji i protokole badania Goede 2014).

Badanie	Schematy leczenia oceniane w badaniu	Charakterystyka monoterapii chlorambucylem				
		Schemat stosowania	Dawka [^]	Ocena skuteczności		
				ORR	CR	PFS
CALGB (Rai 2000)	Clb vs F	40 mg/m ² 1. dnia	74 mg	37%	4%	14 mies.
CAM307 (Hillmen 2007)	Clb vs A	40 mg/m ² 1. dnia	74 mg	55%	2%	12 mies.
CLL5 (doniesienie Eichhorst 2007)	Clb vs F	0,5 mg/kg ⁵ 1. i 15. dnia	70 mg	51%	0%	18 mies.
Goede 2014	G-Clb vs R-Clb vs Clb	0,5 mg/kg 1. i 15. dnia	70 mg	33%	0%	11 mies.
Knauf 2009 (doniesienie Knauf 2007)	Clb vs Ben	0,8 mg/kg 1. i 15. dnia	112 mg	31%	2%	8 mies.
UKCLL4 (Catovsky 2007)	Clb vs F vs FC	10 mg/m ² 1-7. dnia	129 mg	72%	7%	20 mies.

- [^] całkowita dawka chlorambucylu w przeliczeniu na 1 cykl leczenia dla pacjenta z masą ciała 70 kg i wzrostem 170 cm;
⁵ dane dotyczą mediany zastosowanej dawki chlorambucylu; zgodnie ze schematem leczenia dawka leku wynosiła od 0,4 do 0,8 mg/dzień;
 A alemtuzumab, F fludarabina, FC fludarabina + cyklofosfamid, Ben bendamustyna;
 CR całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*);
 PFS przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*);
 ORR odpowiedź obiektywna na leczenie (ang. *overall response rate*).

Schemat stosowania obinutuzumabu był zgodny z zalecanym w *ChPL Gazyvaro 2014*, przy czym u części chorych (u ostatnich 140/333 [42%] włączonych do grupy G-Clb) zmodyfikowano schemat podawania leku celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem. Pierwszy wlew w trakcie pierwszego cyklu rozdzielono na dwa dni: 100 mg w 1. dniu (przy zmniejszeniu prędkości wlewu) i 900 mg. w 2. dniu. Jak zaznaczyli autorzy próby zmiana ta miała umiarkowany wpływ (ang. *moderate effect*) na częstość reakcji związanych z wlewem. Nie przedstawili oni jednak żadnych danych liczbowych pozwalających ocenić efekty modyfikacji sposobu podawania obinutuzumabu.

Ponadto w ramach prewencji reakcji związanych z wlewem dożylnym obinutuzumabu i rytuksymabu, oraz celem uniknięcia zespołu rozpadu guza, stosowano premedykację w postaci glikokortykosteroidów (początkowo wyłącznie u pacjentów z liczbą limfocytów we krwi obwodowej > 25 × 10⁹/l, później u wszystkich chorych), a także allopurynolu, paracetamolu i leków przeciwhistaminowych. Działania niepożądane były kontrolowane również przez modyfikacje stosowanych schematów leczenia – czasowe lub całkowite przerwanie podawania wszystkich leków, opóźnienie kolejnej dawki lub jej redukcję (dozwolona wyłącznie w przypadku chlorambucylu). W momencie wystąpienia neutropenii

możliwe było podanie G-CSF, a także przetoczenie płytek krwi lub czerwonych krwinek w razie konieczności.

Tabela 11. Opis interwencji stosowanych w badaniu Goede 2014 włączonym do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem.

G-Clb	R-Clb	Clb
Schemat leczenia		
<p><u>obinutuzumab</u> w 1.[^], 8. i 15. dniu pierwszego cyklu, następnie w 1. dniu w kolejnych cyklach + <u>chlorambucyl</u> w 1. i 15. dniu cyklu, co 28 dni</p> <p><u>rytuksymab</u> w 1. dniu cyklu + <u>chlorambucyl</u> w 1. i 15. dniu cyklu, co 28 dni</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • okres leczenia: 6 cykl; jeden cykl: 28 dni • dawkowanie leków: <u>obinutuzumab</u> dożylnie 1000 mg; <u>rytuksymab</u> dożylnie 375 mg/m² pc. w trakcie pierwszego cyklu, w cyklach 2-6: 500 mg/m² pc. i.v.; <u>chlorambucyl</u> doustnie 0,5 mg/kg mc.^{^^} • modyfikacja schematu leczenia (kontrola działań niepożądanych): <ul style="list-style-type: none"> ○ redukcja dawki chlorambucylu o 25% w kolejnych cyklach w momencie wystąpienia pierwszego i o 50% w momencie drugiego epizodu cytopenii 3. lub 4. stopnia (pod warunkiem zmniejszenia ciężkość objawów do ≤ 2. stopnia w obu przypadkach), lub wstrzymanie kolejnej dawki chlorambucylu w celu kontroli cytopenii do ≤ 2. stopnia ○ przerwanie leczenia chlorambucylem w momencie wystąpienia trzeciego epizodu cytopenii 3-4. stopnia (możliwość kontynuowania obu przeciwciał monoklonalnych wg decyzji badacza) ○ zabroniona redukcja dawki obinutuzumabu i rytuksymabu ○ <u>opóźnienie dawki wszystkich leków maksymalnie o 4 tygodnie:</u> w celu kontroli hematologicznych działań niepożądanych do ≤ 2. stopnia i niehematologicznych działań niepożądanych do ≤ 1. stopnia (w przypadku dłuższego opóźnienia możliwe całkowite przerwanie podawania chlorambucylu i kontynuowanie stosowania przeciwciał w ocenie badacza) ○ <u>przerwanie leczenia:</u> wystąpienie istotnej klinicznie niedokrwistości hemolitycznej związanej ze stosowaniem chlorambucylu, reakcji związanych z wlewem leku 4. stopnia, cytopenii 3-4. stopnia (lub 3. stopnia występującej po wznowieniu leczenia) i niehematologicznych działań niepożądanych ≥ 2. stopnia w przypadku których nie uzyskano kontroli ciężkości objawów pomimo opóźnienia leczenia ○ <u>kryteria wznowienia leczenia:</u> brak aktywnych infekcji, kontrola cytopenii 3-4. stopnia do ≤ 2. stopnia (lub do stanu wyjściowego, jeśli u chorego całkowita liczba neutrofilów wynosiła < 1,5 × 10⁹/l, lub liczba płytek krwi < 75 × 10⁹/l), kontrola niehematologicznych działań niepożądanych do ≤ 1. stopnia lub stanu wyjściowego 		
Dodatkowe leczenie		
<ul style="list-style-type: none"> • premedykacja allopurynolem, paracetamolem, lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami¹ oraz nawadnianie w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem leku i zespołu rozpadu guza • dozwolone: leki przeciwnadciśnieniowe², G-CSF, przetoczenie płytek krwi lub czerwonych krwinek • zabronione: nie sprecyzowano 		

[^] w celu kontroli reakcji związanych z wlewem wprowadzono zmianę schematu podawania leku – pierwszy wlew w trakcie cyklu rozdzielono na 2 dni: 100 mg w 1. dniu (przy zmniejszeniu intensywności wlewu) i 900 mg w 2. dniu; rano przed rozpoczęciem wlewu, jak i w trakcie jego wykonywania zabronione było stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych; zmiana objęła 140 spośród 333 [42%] chorych poddanych randomizacji do grupy G-Clb;

^{^^} dawka równa medianie dawki chlorambucylu w innych badaniach klinicznych, potwierdzających nie mniejszą skuteczność (ang. non-inferiority) tego leku w porównaniu do fludarabiny u chorych z CLL w podeszłym wieku;

¹ dozwolone po 12 kwietnia 2011 r. wyłącznie u chorych z liczbą limfocytów > 25 × 10⁹/l, a od czerwca 2011 r. u wszystkich chorych;

² po 17 października 2011 r. stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych musiało być przerwane.

W grupach terapii skojarzonych większość chorych (81% i 89%, odpowiednio w przypadku G-Clb i R-Clb) otrzymała zaplanowane 6 cykli leczenia, podczas gdy w grupie monoterapii chlorambucylem odsetek ukończonych terapii był mniejszy – wynosił 67%. We wszystkich grupach mediana liczby cykli leczenia wynosiła 6. Należy przy tym zaznaczyć, że w przypadku terapii skojarzonych (2. etap analizy badania Goede 2014) odsetek chorych, którzy otrzymali tylko jeden cykl leczenia był większy w grupie

G-Clb w porównaniu z grupą R-Clb, odpowiednio 13% i 2%, i różnica ta wynikała głównie z dużej częstości występowania reakcji związanych z wlewem leku po stronie obinutuzumabu (prowadzących do przerwania terapii już w trakcie pierwszego cyklu). Pozostałe dane dotyczące ekspozycji na leczenie zawiera tabela poniżej.

Tabela 12. Ekspozycja chorych na leczenie w poszczególnych grupach badania Goede 2014.

Grupa	Liczba cykli, n (%)						Mediana liczby cykli (zakres)	Mediana skumulowanej dawki (zakres) [mg]	
	1	2	3	4	5	6		mAb	Clb
G-Clb vs Clb (N = 240 vs N = 116⁵)									
Interwencja	27 (11%)	7 (3%)	1 (< 1%)	3 (1%)	7 (3%)	195 (81%)	6 (1-6)	8000	370
Komparator	12 (10%)	6 (5%)	10 (9%)	7 (6%)	3 (3%)	78 (67%)	6 (1-6)	nd.	384
G-Clb vs R-Clb (N = 336 vs N = 321⁵)									
Interwencja	42 (13%)	8 (2%)	3 (1%)	3 (1%)	7 (2%)	273 (81%)	6 (1-6)	8000	366
Komparator	7 (2%)	10 (3%)	5 (2%)	5 (2%)	8 (2%)	286 (89%)	6 (1-6)	5106	396

⁵ chorzy poddani randomizacji i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (populacja mITT); data odcięcia danych: maj 2013 r.; mAb przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*).

1.5.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Goede 2014* weryfikowano założenie o wyższości (*superiority*) schematu leczenia obinutuzumabem i chlorambucylem (G-Clb) nad monoterapią chlorambucylem (Clb) i rytuksymabem podawanym z chlorambucylem (R-Clb) we wpływie na poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-free Survival*) w ocenie badacza. Ponieważ w badaniu nie zastosowano podwójnego zaślepienia, co potencjalnie mogło wpłynąć na wyniki, przeprowadzono dodatkową ocenę z udziałem niezależnej komisji badaczy.

Ocena skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji chorych poddanych randomizacji (ITT) i autorzy badania zaplanowali analizę dwuetapową, wykonując porównania schematów leczenia arami w obrębie różnych liczebnie kohort pacjentów. Celem pierwszego etapu analizy było porównanie terapii G-Clb z monoterapią Clb (oraz R-Clb z Clb, które nie zostało opisane w niniejszym raporcie), a celem drugiego – porównanie terapii skojarzonych, G-Clb vs R-Clb. W obu analizach w ramieniu obinutuzumabu uwzględniono inną liczbę pacjentów, ponieważ po zakończeniu pierwszego etapu (porównanie G-Clb vs Clb z odcięciem danych w lipcu 2012 r., po okresie obserwacji o medianie odpowiednio 14,5 i 13,6 miesiąca; aktualizacja porównania z odcięciem danych w maju 2013 r., po okresie obserwacji o medianie 23 miesięcy) kontynuowano rekrutację chorych do grupy tego leku.

W drugim etapie oceniano terapie skojarzone, G-Clb vs R-Clb – w przypadku tego porównania zaplanowano wstępną (*interim*) analizę z zastosowaniem metody O’Brien-Fleminga, po odcięciu udanych w maju 2013 roku (mediana okresu obserwacji wyniosła 19 miesięcy). W wyniku tej analizy wykazano wyższość schematu leczenia z obinutuzumabem nad schematem zawierającym rytuksymab (spełnione kryterium O’Brien-Fleminga) w ocenie głównego punktu końcowego i na tej podstawie niezależna komisja badawcza zaopiniowała publikację wyników.

1.5.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Powyższy punkt końcowy zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie badacza (główna analiza; dodatkowo wykonano analizę z udziałem niezależnej komisji badawczej). Dane pacjentów bez progresji lub zgonu były cenzorowane w momencie ostatniej oceny choroby (ang. *tumor assessment*) lub następnego dnia po randomizacji, jeśli ocena ta nie była wykonana. Celem oceny wystąpienia progresji lub zgonu w obserwacji pozostawiano chorych przerywających leczenie przed potwierdzeniem progresji, niezależnie od tego czy rozpoczęli oni drugą linię leczenia czy nie. W porównaniach grup zastosowano test log-rank z dopasowaniem stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji Bineta. Dane dotyczące oceny PFS w badaniu *Goede 2014* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie *Goede 2014*.

Rodzaj analizy	Interwencja			Komparator			HR (95% CI)
	N	liczba zdarzeń (%)	mediana PFS (95% CI)	N	liczba zdarzeń (%)	mediana PFS (95% CI)	
G-Clb vs R-Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>							
Badacza	333	bd.	26,7 mies.	330	bd.	15,2 mies.	0,39 (0,31; 0,49), p < 0,001
Niezależnej komisji	333	bd.	26,7 mies.	330	bd.	14,9 mies.	0,42 (0,33; 0,54), p < 0,0001
<i>Mediana okresu obserwacji: bd. (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>							
bd.	333	bd.	29,2 mies.	330	bd.	15,4 mies.	0,40 (0,33; 0,50), p < 0,001
G-Clb vs Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy, odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>							
Badacza	238	bd.	26,7 mies.	118	bd.	11,1 mies.	0,18 (0,13; 0,24), p < 0,001
Niezależnej komisji	238	bd.	27,2 mies.	118.	bd.	11,2 mies.	0,19 (0,14; 0,27), p < 0,0001

Rodzaj analizy	Interwencja			Komparator			HR (95% CI)
	N	liczba zdarzeń (%)	mediana PFS (95% CI)	N	liczba zdarzeń (%)	mediana PFS (95% CI)	
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>							
Badacza	238	bd.	23,0 mies.	118	bd.	10,9 mies.	0,14 (0,09; 0,21), p < 0,0001
<i>Mediana okresu obserwacji: bd. (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>							
bd.	333	bd.	29,9 mies.	330	bd.	11,1 mies.	0,18 (0,14; 0,24), p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza PFS – populacja ITT

- ***Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)***

W ocenie lokalnej badaczy mediana PFS wyniosła 26,7 miesiąca w grupie obinutuzumabu w porównaniu do 15,2 miesiąca w grupie rytuksymabu (oba w skojarzeniu z chlorambucylem), różnica była istotna statystycznie i wskazywała na większą skuteczność terapii z obinutuzumabem w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby, w porównaniu do terapii z rytuksymabem, HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,001. Wnioskowanie potwierdziła ocena niezależnej komisji, HR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,54), p < 0,0001. Najnowsze wyniki oceny PFS (odcięcie danych kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) wzmacniają powyższe wnioski – przeżycie bez progresji choroby jest dłuższe o 13,8 miesiąca (29,2 vs 15,4 miesiąca, HR = 0,40 [95% CI: 0,33; 0,50], p < 0,001).

- ***Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl***

Po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 23 miesiące (z odcięciem danych w maju 2013 roku) w obu przeprowadzonych ocenach, badacza i niezależnej komisji, różnice w ocenie PFS pomiędzy grupami G-Clb i Clb były znamienne na korzyść obinutuzumabu, odpowiednio HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24) i HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,27); p < 0,001 dla obu porównań. Istotną statystycznie (p < 0,0001) różnicę na korzyść grupy z obinutuzumabem odnotowano również we wcześniejszej analizie, w momencie odcięcia danych w lipcu 2012 roku, hazard względny dla opisywanego porównania w ocenie badacza wyniósł 0,14 (95% CI: 0,09; 0,21). W przypadku uaktualnionej analizy (odcięcie danych kwiecień 2014, *Goede 2015*) obinutuzumab wydłużał przeżycie bez progresji choroby o 18,8 miesięcy, HR = 0,18 (95% CI: 0,14; 0,24), p < 0,0001.

Analiza PFS – podgrupy chorych

Autorzy badania *Goede 2014* przeprowadzili dodatkową analizę PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych pacjentów i w większości rozpa-

trywanych podgrup potwierdzono istotny statystycznie efekt wydłużenia PFS w trakcie stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z obydwoma terapiami kontrolnymi (Clb i R-Clb). Pomimo zbliżonych liczbowo do innych podgrup wyników, w przypadku pacjentów z delecją chromosomu 17 różnice pomiędzy porównywanymi schematami leczenia nie były znamienne (choć spójnie do innych podgrup wskazywały na dłuższe przeżycie bez progresji w grupie terapii G-Clb vs kontrola), podobnie u pacjentów z innym rodzajem aberracji w ocenie FISH w przypadku porównania terapii skojarzonych G-Clb vs R-Clb. Mogło to wynikać jednak z małej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie i niskiej mocy statystycznej tej oceny.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach chorych; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Podgrupa chorych	G-Clb vs Clb		G-Clb vs R-Clb		
	N [^]	HR (95% CI)	N [^]	HR (95% CI)	
Odcięcie danych^{^^}: maj 2013 r.					
Wiek	< 65 lat	68	0,08 (0,03; 0,18), IS	137	0,28 (0,16; 0,50), IS
	≥ 65 lat	288	0,21 (0,15; 0,30), IS	526	0,42 (0,32; 0,55), IS
	< 75 lat	205	0,17 (0,12; 0,26), IS	371	0,31 (0,22; 0,44), IS
	≥ 75 lat	151	0,20 (0,13; 0,31), IS	292	0,50 (0,35; 0,70), IS
Stadium choroby wg klasyfikacji Bineta	A	79	0,16 (0,08; 0,30), IS	148	0,49 (0,29; 0,83), IS
	B	148	0,14 (0,09; 0,23), IS	277	0,33 (0,22; 0,47), IS
	C	129	0,26 (0,15; 0,43), IS	238	0,42 (0,29; 0,62), IS
Ocena chorób współistniejących wg klasyfikacji CIRS	≤ 6 pkt.	85	0,23 (0,13; 0,42), IS	158	0,40 (0,25; 0,64), IS
	> 6 pkt.	271	0,18 (0,12; 0,25), IS	505	0,38 (0,29; 0,50), IS
Oszacowany klirens kreatyniny	< 70 ml/min.	232	0,23 (0,16; 0,33), IS	425	0,44 (0,33; 0,59), IS
	≥ 70 ml/min.	123	0,11 (0,06; 0,20), IS	237	0,30 (0,20; 0,46), IS
Liczba limfocytów we krwi obwodowej	< 25 × 10 ⁹ /l	76	0,21 (0,10; 0,45), IS	177	0,42 (0,24; 0,72), IS
	≥ 25 × 10 ⁹ /l	277	0,19 (0,13; 0,26), IS	483	0,37 (0,28; 0,48), IS
Stężenie β ₂ -mikroglobuliny	< 3,5 mg/l	228	0,12 (0,08; 0,18), IS	403	0,36 (0,26; 0,49), IS
	≥ 3,5 mg/l	118	0,31 (0,19; 0,50), IS	242	0,42 (0,29; 0,61), IS
Hipermutacja genów IgHV	tak	112	0,11 (0,06; 0,22), IS	211	0,35 (0,21; 0,59), IS
	nie	188	0,23 (0,16; 0,34), IS	370	0,39 (0,29; 0,53), IS
Ocena aberracji cytogenetycznej wg FISH	del(17p)	27	0,42 (0,17; 1,04), NS	42	0,65 (0,29; 1,45), NS
	del(11q)	47	0,37 (0,17; 0,81), IS	97	0,30 (0,17; 0,54), IS
	+12	50	0,19 (0,07; 0,47), IS	93	0,31 (0,14; 0,65), IS
	del(13q)	90	0,14 (0,07; 0,27), IS	170	0,33 (0,19; 0,56), IS
	inna	24	0,12 (0,04; 0,42), IS	43	0,43 (0,17; 1,07), NS
	brak aberracji	63	0,09 (0,04; 0,21), IS	137	0,43 (0,25; 0,74), IS

[^] liczba chorych łącznie w obu grupach, których uwzględniono w analizie; nie przedstawiono liczebności poszczególnych grup osobno, podobnie jak liczby zdarzeń i median PFS;

^{^^} dane dotyczą PFS w ocenie badacza;

IS istotnie statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;
 FISH fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*).

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Goede 2014a* autorzy podali, że podgrupie 30 chorych którzy przeszli z terapii chlorambucylem na obinutuzumab/chlorambucyl mediana czasu wolnego od progresji choroby (rozpatrywana od momentu rozpoczęcia terapii obinutuzumabem) wyniosła 17,2 (95% CI: 14,2; 22,4) miesiąca.

1.5.4.2. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oceniano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, z cenzorowaniem danych w momencie ostatniego kontaktu. Chorzy, którzy przezwali leczenie pozostawali w obserwacji i byli uwzględniani w analizie po wystąpieniu u nich zdarzenia, niezależnie od tego czy rozpoczęli drugą linię leczenia czy nie. Wyniki analizy OS w badaniu *Goede 2014* przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Przeżycie całkowite; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie *Goede 2014*.

Interwencja			Komparator			HR (95% CI)
N	liczba zdarzeń (%)	mediana OS (95% CI)	N	liczba zdarzeń (%)	mediana OS (95% CI)	
G-Clb vs R-Clb						
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
333	27* (8%)	nie osiągnięto	330	40* (12%)	nie osiągnięto	0,66 (0,41; 1,06), p = 0,08
<i>Mediana okresu obserwacji: bd. (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>						
333	45 (14%*)	nie osiągnięto	330	63 (19%*)	nie osiągnięto	0,70 (0,47; 1,02); p = 0,0632
G-Clb vs Clb						
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
238	21* (9%)	nie osiągnięto	118	24* (20%)	nie osiągnięto	0,41 (0,23; 0,74), p = 0,002
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>						
238	bd.	nie osiągnięto	118	bd.	nie osiągnięto	0,68 (0,29; 1,60), p = 0,3820
<i>Mediana okresu obserwacji: bd. (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>						
238	37 (16%*)	nie osiągnięto	118	34 (29%*)	nie osiągnięto	0,47 (0,29; 0,76); p = 0,0014

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich przeprowadzonych analizach, w każdej z grup okres obserwacji był za krótki do wystąpienia wystarczającej liczby zgonów do oszacowania mediany OS.

- **Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)**

W momencie pierwszego odcięcia danych (maj 2013 r.), ze względu na zbyt niską liczbę zgonów (8% vs 12%) nie zakończono analizy przeżycia, a różnice pomiędzy obinutuzumabem i rytuksymabem nie osiągnęły znamienności statystycznej: HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p = 0,08. W uaktualnionej analizie (kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) odsetki zgonów wyniosły odpowiednio 14% vs 19%, przy czym różnice nadal nie osiągnęły progu znamienności (HR = 0,70 [95% CI 0,47; 1,02], p = 0,0632) i wymagają dalszej obserwacji.

- **Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl**

W momencie odcięcia danych w maju 2013 r. odnotowano istotnie dłuższe przeżycie całkowite w grupie obinutuzumabu z chlorambucylem w porównaniu do chlorambucylu: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p = 0,002 (nie osiągnięto median przeżycia, odsetki zgonów odpowiednio 9% i 20%). Najnowsza analiza (kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) potwierdza wcześniejsze istotne różnice w przeżyciu całkowitym: HR = 0,47 (95% CI: 0,29; 0,76), p = 0,0014 (16% vs 29%).

1.5.4.3. Przeżycie wolne od zdarzenia

Powyższy punkt końcowy określono jako czas pomiędzy randomizacją a wystąpieniem progresji lub nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęciem nowego leczenia przeciwnowotworowego (z cenzorowaniem danych jak w przypadku głównego punktu końcowego). Dane dotyczące przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS, z ang. *Event-Free Survival*) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie wolne od zdarzenia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

N	Interwencja mediana EFS (95% CI)	N	Komparator mediana EFS (95% CI)	HR (95% CI)
G-Clb vs R-Clb				
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>				
333	26,1 mies.	330	14,3 mies.	0,43 (0,34; 0,54), p < 0,0001
G-Clb vs Clb				
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>				
238	26,1 mies.	118	10,8 mies.	0,19 (0,14; 0,25), p < 0,0001

Terapia z udziałem obinutuzumabu skutkowała istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzenia (mediana EFS wyniosła 26,1 miesiąca) w porównaniu do monoterapii chlorambucylem (mediana 14,3 miesiąca), HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), oraz w porównaniu do rytuksymabu podawanego

z chlorambucylem (mediana 10,8 miesiąca), HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54); $p < 0,0001$ dla obu porównań.

1.5.4.4. Czas do rozpoczęcia II linii leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy czasu do rozpoczęcia II linii leczenia u chorych w badaniu Goede 2014.

Tabela 17. Czas do rozpoczęcia II linii leczenia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Interwencja		Komparator		HR (95% CI)
N	mediana (95% CI)	N	mediana (95% CI)	
G-Clb vs R-Clb				
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>				
333	nie osiągnięto	330	30,8 mies.	0,59 (0,42; 0,82), p = 0,0018
<i>Mediana okresu obserwacji: bd. (odcięcie danych: kwiecień 2014 r.)</i>				
333	42,7 mies.	330	32,7 mies.	0,54 (0,40; 0,72); p < 0,001
G-Clb vs Clb				
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy: odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>				
238	nie osiągnięto	118	14,8 mies.	0,24 (0,16; 0,35), p < 0,0001

W grupie G-Clb liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany czasu do rozpoczęcia II linii leczenia, podczas gdy w grupach terapii R-Clb i monoterapii Clb mediany tego czasu wyniosły odpowiednio 14,8 i 30,8 miesiąca. W obu porównaniach (G-Clb vs R-Clb i vs Clb) odnotowano istotne różnice między grupami na korzyść obinutuzumabu, odpowiednio HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), $p = 0,0018$ i HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), $p < 0,0001$. W publikacji Goede 2015 autorzy przedstawili najnowszą aktualizację wyników (odcięcie danych kwiecień 2014 r.); mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia była znamienne większa u chorych otrzymujących G-Clb, niż u chorych leczonych R-Clb: 42,7 vs 32,7 miesiąca, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72), $p < 0,001$.

1.5.4.5. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL

Odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) 3 miesiące po zakończeniu terapii. Wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi potwierdzano w badaniu tomografii komputerowej; w przypadku całkowitej odpowiedzi wykonywano również biopsję szpiku kostnego. Brak wykonania oceny (bez względu na przyczynę) u chorego uznawano za brak odpowiedzi (ang. *non-responder*). W ramach oceny całkowitej odpowiedzi uwzględniono chorych z tzw. odpowiedzią cytopeniczną (spełnienie kryteriów IWCLL, ale z obecną

utrzymującą się cytopenią), natomiast w ocenie odpowiedź częściowej – chorych z całkowitą odpowiedzią, u których limfocyty utworzyły grudki w szpiku kostnym (ang. *nodular partial response*).

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Odpowiedź na leczenie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
G-Clb vs R-Clb					
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
ORR (CR + PR)	333	261* (78,4%)	330	215* (65,1%)	1,20 (1,09; 1,33)*, NNT = 8 (6; 16)*; p < 0,001
CR [^]	333	69* (20,7%)	330	23* (7,0%)	2,97 (1,92; 4,64)*, NNT = 8 (6; 12)*
PR [§]	333	192* (57,7%)	330	192* (58,1%)	0,99 (0,87; 1,13), NS*
G-Clb vs Clb					
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>					
ORR (CR + PR)	238	184 (77,3%)*	118	37* (31,4%)	2,47 (1,90; 3,29)*, NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001
CR [^]	238	53* (22,3%)	118	0 (0%)	53,16 (5,69; 512,03)*, NNT = 5 (4; 6)*
PR [§]	238	131* (55,0%)	118	37* (31,4%)	1,76 (1,33; 2,37)*, NNT = 5 (3; 8)*
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>					
ORR (CR + PR)	238	180* (75,5%)	118	36* (30,2%)	2,48 (1,90; 3,33)*, NNT = 3 (2; 3)*
CR [^]	238	53* (22,2%)	118	0 (0%)	53,16 (5,69; 512,03)*, NNT = 5 (4; 6)*
PR [§]	238	127 (53,3%)*	118	36* (30,2%)	1,75 (1,32; 2,38)*, NNT = 5 (4; 9)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym chorzy z CR, u których występowała uporczywa cytopenia (chorzy z tzw. całkowitą odpowiedzią cytopeniczną);

[§] w tym chorzy z PR, u których limfocyty tworzyły grudki w szpiku kostnym (ang. *nodular partial response*);

NS nieistotne statystycznie.

Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)

Chorzy otrzymujący obinutuzumab istotnie częściej ($p < 0,001$) uzyskiwali odpowiedź obiektywną na leczenie (ORR), na którą składała się odpowiedź całkowita i częściowa, w porównaniu do pacjentów otrzymujących rytuksymab (oba przeciwciała w skojarzeniu z chlorambucylem), odpowiednio 78,4% vs 65,1%, RB = 1,20 (95% CI: 1,09; 1,33), NNT = 8 (95% CI: 6; 16). W przypadku poszczególnych składowych istotną różnicę pomiędzy terapiami wykazano w ocenie całkowitej odpowiedzi, na korzyść obinutuzumabu, RB = 2,97 (95% CI: 1,92; 4,64), NNT = 8 (95% CI: 6; 12), a częstość występowania odpowiedzi częściowej była porównywalna w obu grupach.

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

Dodatnie obinutuzumabu do chlorambucylu w porównaniu z monoterapią chlorambucylem skutkowało istotnym statystycznie ($p < 0,001$) zwiększeniem częstości występowania odpowiedzi obiektywnej na leczenie i efekt ten utrzymywał się w czasie, $RB = 2,48$ (95% CI: 1,90; 3,33) dla analizy z odcięciem danych w lipcu 2012 r. i $RB = 2,47$ (95% CI: 1,90; 3,29) dla uaktualnionej analizy po odcięciu danych w maju 2013 r. Różnice między grupami wynikały z odsetka chorych uzyskujących całkowitą i częściową odpowiedź, które w grupie G-Clb były znamienne większe niż w grupie kontrolnej w przypadku obu analiz.

Ponadto w badaniu *Goede 2014* przeprowadzono ocenę częstości występowania odpowiedzi na leczenie po *cross-over* 24 chorych z monoterapii Clb na leczenie G-Clb (po potwierdzeniu u nich progresji choroby) – u większości (67%) wystąpiła odpowiedź częściowa na wprowadzoną terapię skojarzoną. Szczegółowe dane dotyczące tej oceny zamieszczano w tabeli poniżej. W doniesieniu konferencyjnym *Goede 2014a* przedstawiono dalsze wyniki dla tej grupy chorych, po przeanalizowaniu 30 pacjentów: odpowiedź całkowitą uzyskało 7% chorych, podczas gdy większość (77%) uzyskała odpowiedź częściową.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie u chorych zmieniających (*cross over*) monoterapię Clb na terapię skojarzoną G-Clb; badanie *Goede 2014*.

Podgrupa chorych	Rodzaj odpowiedzi, n/N (%)				
	CR	PR	StD	PD	NE
Odcięcie danych: maj 2013 r.					
chorzy, którzy zmienili terapię Clb na G-Clb [^]	4/24 (17%)	16/24 (67%)	2/24 (8%)	1/24 (4%)	1/24 (4%)
Uaktualniona analiza z doniesienia <i>Goede 2014a</i>					
chorzy, którzy zmienili terapię Clb na G-Clb	2/30 (7%) 1/30 (3%)**	23/30 (77%)	2/30 (7%)	1/30 (3%)	1/30 (3%)

[^] łącznie 30 chorych, spośród których 6 w momencie odcięcia danych było przed oceną odpowiedzi na leczenie (zaplanowaną 3. miesiące po zakończeniu terapii skojarzonej);

** u jednego chorego stwierdzono niekompletną całkowitą odpowiedź na leczenie;

NE brak możliwości oceny (ang. *not evaluable*).

1.5.4.5.1. Odpowiedź na leczenie w zależności od wieku chorych

Autorzy opisywanego badania przeprowadzili dodatkową ocenę odpowiedzi na leczenie w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wieku. Wyniki tej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wieku; Clb na terapię skojarzoną G-Clb; badanie Goede 2014.

Analizowane porównanie	Podgrupa chorych	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		N*	n (%)	N*	n (%)	
ORR						
G-Clb vs R-Clb (mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy) [^]	< 60 lat	34	29 (85%)	35	23 (66%)	1,30 (0,99; 1,77); NS
	60-69 lat	75	63 (83%)	76	50 (66%)	1,28 (1,06; 1,57), NNT = 6 (4; 23)
	70-79 lat	162	126 (78%)	163	106 (65%)	1,20 (1,04; 1,38), NNT = 8 (5; 35)
	≥ 80 lat	62	43 (69%)	56	35 (63%)	1,11 (0,85; 1,46), NS
G-Clb vs Clb (mediana okresu obserwacji: 23 miesiące) [^]	< 60 lat	22	19 (86%)	14	2 (14%)	6,05 (2,11; 21,71), NNT = 2 (2; 3)
	60-69 lat	55	45 (82%)	33	8 (24%)	3,38 (1,95; 6,44), NNT = 2 (2; 3)
	70-79 lat	113	88 (78%)	54	21 (39%)	2,00 (1,46; 2,91), NNT = 3 (2; 5)
	≥ 80 lat	48	32 (67%)	17	6 (35%)	1,89 (1,07; 3,94), NNT = 4 (2; 27)
CR						
G-Clb vs R-Clb (mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy) [^]	< 60 lat	34	11 (32%)	35	4 (11%)	2,83 (1,07; 7,86), NNT = 5 (3; 73)
	60-69 lat	75	18 (24%)	76	4 (5%)	4,56 (1,72; 12,45), NNT = 6 (4; 13)
	70-79 lat	162	27 (17%)	163	13 (8%)	2,09 (1,13; 3,88), NNT = 12 (7; 63)
	≥ 80 lat	62	13 (21%)	56	2 (4%)	5,87 (1,91; 4,68), NNT = 6 (4; 17)
G-Clb vs Clb (mediana okresu obserwacji: 23 miesiące) [^]	< 60 lat	22	7 (32%)	14	0 (0%)	9,67 (1,15; 95,59), NNT = 4 (2; 9)
	60-69 lat	55	15 (27%)	33	0 (0%)	18,71 (2,10; 182,35), NNT = 4 (3; 6)
	70-79 lat	113	21 (19%)	54	0 (0%)	20,65 (2,25; 200,63), NNT = 6 (4; 9)
	≥ 80 lat	48	10 (21%)	17	0 (0%)	7,58 (0,89; 74,58); NS
PR						
G-Clb vs R-Clb (mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy) [^]	< 60 lat	34	18 (53%)	35	19 (54%)	0,98 (0,62; 1,52); NS
	60-69 lat	75	45 (59%)	76	46 (61%)	0,99 (0,76; 1,29); NS
	70-79 lat	162	99 (61%)	163	93 (57%)	1,07 (0,89; 1,29); NS
	≥ 80 lat	62	30 (48%)	56	33 (59%)	0,82 (0,58; 1,15); NS
G-Clb vs Clb (mediana okresu obserwacji: 23 miesiące) [^]	< 60 lat	22	12 (55%)	14	2 (14%)	3,82 (1,23; 14,16), NNT = 3 (2; 14)
	60-69 lat	55	30 (55%)	33	8 (24%)	2,25 (1,24; 4,41), NNT = 4 (3; 12)
	70-79 lat	113	67 (59%)	54	21 (39%)	1,52 (1,08; 2,25), NNT = 5 (3; 25)
	≥ 80 lat	48	22 (46%)	17	6 (35%)	1,30 (0,69; 2,79); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ data odcięcia danych: maj 2013 r.;

NS nieistotne statystycznie.

Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)

Niezależnie od analizowanej podgrupy chorych częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie była znamienne większa w grupie G-Clb w porównaniu z grupą R-Clb, odmiennie w przypadku oceny częściowej odpowiedzi, który w każdej z podgrup nie różnił się znamienne pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. W ocenie ORR istotne różnice, na korzyść obinutuzumabu w porówna-

niu z rytuksymabem (oba w skojarzeniu z chlorambucylem) wykazano u pacjentów w wieku 60-69 lat i 70-79 lat; u najmłodszych i najstarszych chorych różnice nie były znamienne.

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

We wszystkich wyróżnionych podgrupach wiekowych chorzy otrzymujący skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem istotnie częściej uzyskiwali odpowiedź obiektywną na leczenie, co potwierdza wyniki zaobserwowane w populacji ogółem badania *Goede 2014*.

1.5.4.6. Remisja molekularna

Remisję molekularną stwierdzano w momencie braku komórek białaczkowych wykrywalnych w szpiku kostnym lub krwi, tj. w przypadku wykluczenia choroby resztkowej (MRD, z ang. *Minimal Residual Disease*). Ocenę remisji wykonywano centralnie, 3 miesiące po zakończeniu leczenia i uwzględniano w niej chorych z dostępnymi wynikami badania krwi (ocena biopsji szpiku kostnego nie była wymagana, ale zwykle wykonywano ją dodatkowo u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie) oraz pacjentów z progresją choroby, lub którzy zmarli przed zakończeniem terapii (przy czym przypadki zgonów uwzględniano jako chorobę resztkową – MRD+). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny remisji molekularnej w populacji ITT badania *Goede 2014*.

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła remisja molekularna; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie *Goede 2014*.

Brak komórek białaczkowych (MRD-) [^]	Rodzaj analizy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
G-Clb vs R-Clb						
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
We krwi	ITT	231	87 (37,7%)	243	8 (3,3%)	11,44 (5,80; 22,87)* , NNT = 3 (3; 4)*; p < 0,001
W szpiku kostnym		133	26 (19,5%)	114	3 (2,6%)	7,43 (2,49; 22,72)* , NNT = 6 (5; 11)*; p < 0,001
G-Clb vs Clb						
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>						
We krwi	ITT	132	41 (31,1%)	80	0 (0%)	50,43 (5,46; 485,99)* , NNT = 4 (3; 5)*
W szpiku kostnym		88	15 (17,0%)	30	0 (0%)	10,68 (1,20; 104,39)* , NNT = 7 (4; 17)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w ocenie centralnej, wykonanej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

- **Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)**

Odsetek chorych, u których wystąpiła remisja molekularna, był istotnie ($p < 0,001$) większy w grupie G-Clb w porównaniu z grupą R-Clb, odpowiednio 37,7% vs 3,3%, RB = 11,44 (95% CI: 5,80; 22,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) w ocenie próbek krwi obwodowej i 19,5% vs 2,6%, RB = 7,43 (95% CI: 2,49; 22,72), NNT = 6 (95% C: 5; 11) w ocenie na podstawie biopsji szpiku kostnego.

- **Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl**

Częstość występowania remisji choroby była kilkadziesiąt razy większa w grupie terapii skojarzonej obinutuzumabem z chlorambucylem niż w grupie monoterapii chlorambucylem, w której nie odnotowano żadnego przypadku remisji (0%). Różnice między grupami były istotne statystycznie zarówno w ocenie na podstawie próbek krwi obwodowej, odpowiednio 31,1% vs 0%, RB = 50,43 (95% CI: 5,46; 485,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), jak i w ocenie biopsji szpiku kostnego, odpowiednio 17,0% vs 0%, RB = 10,68 (95% CI: 1,20; 104,39), NNT = 7 (95% CI: 4; 17).

Ponadto wiadomo, że chorzy otrzymujący leczenie obinutuzumabem, u których nie odnotowano choroby resztkowej (MRD-: $n = 87$), odznaczali się lepszym przebiegiem choroby w kontekście przeżycia wolnego od progresji w trakcie okresu obserwacji (liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany PFS), niż pacjenci u których występowała choroba resztkowa (MRD+: $n = 144$; mediana PFS wyniosła u nich 19,4 miesiąca).

Analiza remisji molekularnej – podgrupy chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg kryteriów IWCLL

Autorzy próby *Goede 2014* w ramach dodatkowej analizy wyróżnili dane dotyczące chorych z remisją molekularną (MRD-), którzy równocześnie wykazywali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL. Dane te przedstawiono dla porównania G-Clb vs R-Clb, w przeliczeniu na liczbę chorych z wykonaną oceną MRD (próbki krwi, biopsja szpiku) oraz na liczbę chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią. Wyniki oceny MRD- w wyróżnionych podgrupach chorych zawiera poniższa tabela.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła remisja molekularna i odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Odpowiedź na leczenie	Ocena choroby resztkowej (MRD)	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
G-Clb vs R-Clb						
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
Chorzy z brakiem choroby resztkowej (MRD-), z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg IWCLL <i>(analiza w przeliczeniu na liczbę chorych, u których wykonano ocenę MRD)</i>						
CR	We krwi	48	26 (54%)	17	4 (24%)	2,30 (1,07; 5,84), NNT = 4 (2; 35)
	W szpiku kostnym	39	14 (36%)	14	2 (14%)	2,51 (0,80; 9,41), NS
PR	We krwi	151	59 (39%)	146	3 (2%)	19,02 (6,54; 56,56), NNT = 4 (3; 4)
Chorzy z brakiem choroby resztkowej (MRD-), z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wg IWCLL <i>(analiza w przeliczeniu na liczbę chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią, u których wykonano ocenę MRD)</i>						
CR	We krwi	69	26 (38%)	23	4 (17%)	2,17 (0,94; 5,62), NS
	W szpiku kostnym	69	14 (20%)	23	2 (9%)	2,33 (0,68; 8,93), NS
PR	We krwi	192	59 (31%)	191	3 (2%)	19,56 (6,68; 58,36), NNT = 4 (3; 5)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

- **Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem) – chorzy z MRD- i CR**

W przeliczeniu na liczbę chorych z dostępnymi danymi, odsetek pacjentów z remisją molekularną (potwierdzoną na podstawie próbek krwi obwodowej) i całkowitą odpowiedzią na leczenie był znacznie większy w grupie obinutuzumabu w porównaniu z grupą rytuksymabu, odpowiednio 54% vs 24%, RB = 2,30 (95% CI: 1,07; 5,84), NNT = 4 (95% CI: 2; 35). W pozostałych analizach różnice między grupami nie były znamienne, choć wskazywały na korzyść obinutuzumabu.

- **Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem) – chorzy z MRD- i PR**

W obu analizach wykazano znamiennej różnicę pomiędzy grupami, na korzyść obinutuzumabu w porównaniu z rytuksymabem, w odsetku chorych uzyskujących remisję molekularną i odpowiedź na leczenie, odpowiednio 39% vs 2%, RB = 19,02 (95% CI: 6,54; 56,56), NNT = 4 (95% CI: 3; 4) w analizie uwzględniającej chorych z dostępnymi danymi odnośnie oceny MRD i 31% vs 2%, RB = 19,56 (95% CI: 6,68; 58,36), NNT = 4 (95% CI: 3; 5) w analizie przeprowadzonej w obrębie chorych z częściową odpowiedzią.

1.5.4.7. Jakość życia

Powyższy punkt końcowy oceniano za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 i obejmowała ona okres od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby. Autorzy opisywanej próby nie przedstawili szczegółowych danych dotyczących tej oceny, poza informacją, że jakość życia chorych nie uległa pogorszeniu w trakcie lub po zakończeniu leczenia w grupie obinutuzumabu w porównaniu do grupy monoterapii chlorambucylem.

1.5.1. Bezpieczeństwo

W badaniu *Goede 2014* ocenę bezpieczeństwa terapii obinutuzumabem podawanym w skojarzeniu z chlorambucylem przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (MITT) – 241 chorych w grupie G-Clb i 116 w grupie monoterapii Clb (1. etap analizy, po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 23 miesiące – aktualizacja porównania G-Clb vs Clb) oraz 336 i 321 pacjentów w momencie porównania grup G-Clb vs R-Clb po okresie obserwacji o medianie 19 miesięcy (2. etap analizy).

Autorzy przedstawili dane dotyczące poszczególnych działań niepożądanych (AEs, z ang. *Adverse Events*) występujących u co najmniej 3% chorych oraz ciężkich działań niepożądanych (SAEs, z ang. *Serious Adverse Events*) występujących u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup. Ciężkość działań niepożądanych oceniano według klasyfikacji *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE, wersja 4.0). Częstość występowania AEs i SAEs oceniano w trakcie i do 28 dni po zakończeniu leczenia, przy czym nowe działania niepożądane 3-4. stopnia oceniano w okresie do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leków, a infekcje 3-4. stopnia i ciężkie (*serious*) działania niepożądane niezwiązane z leczeniem w okresie 1 roku lub do rozpoczęcia drugiej linii terapii przeciwnowotworowej. Natomiast SAEs uznane za związane z terapią oceniano w trakcie całego okresu badania.

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Goede 2014a*, autorzy przedstawili informacje na temat bezpieczeństwa w populacji 30 chorych, którzy przeszli z terapii chlorambucylem na terapię obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem. Wśród tych chorych, reakcje w miejscu iniekcji w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 17% badanych, natomiast neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia oraz zakażenia (wszystkie w stopniu 3. lub 4.) były zgłaszane u odpowiednio 33%, 7%, 10% oraz u 13% chorych.

1.5.1.1. Zgony z powodu działań niepożądanych

W opisywanym badaniu przedstawiono dane dotyczące AEs 5. stopnia ciężkości (ogółem i związanych z leczeniem), które w klasyfikacji CTCAE oznaczają zgon. W przypadku grupy G-Clb wyróżniono dane

tylko dla drugiego etapu analizy – w momencie odcięcia danych w maju 2013 r. dla porównania tej grupy z terapią R-Clb. W niniejszym raporcie dane te uwzględniono również w porównaniu terapii obinutuzumabem z monoterapią chlorambucylem. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 23. Liczba i odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych (AEs 5. stopnia wg CTCAE) ogółem i AEs związanych z leczeniem; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Zgony z powodu AEs	G-Clb vs R-Clb						
	<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
	336	15*	4%*	321	21* [^]	7%*	0,68 (0,36; 1,29), NS
Zgony z powodu AEs związanych z leczeniem	G-Clb vs Clb						
	<i>Mediana okresu obserwacji odpowiednio 19 i 23 miesiące (odcięcie danych maj: 2013 r.)</i>						
	336	15*	4%*	118	11*	9%*	0,479 (0,231; 1,002), NS
Zgony z powodu AEs związanych z leczeniem	G-Clb vs R-Clb						
	<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
	336	2 [^]	< 1%*	321	1 ^{^^}	< 1%*	1,91 (0,25; 14,55), NS
Zgony z powodu AEs związanych z leczeniem	G-Clb vs Clb						
	<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
	336	2 [^]	< 1%*	118	3 [§]	2,5%*	0,23 (0,05; 1,16), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym: udar krwotoczny (n = 1), szpiczak plazmocytowy (n = 1);

^{^^} zatrzymanie akcji serca; dodatkowo autorzy badania zaznaczyli, że w przypadku 1 zgonu nie było możliwe ustalenie związku z leczeniem; uwzględnienie tego przypadku w obliczeniach nie zmieniło wniosku o różnicę między grupami, RR = 0,96 (95% CI: 0,17; 5,39), NS;

[§] w tym: krwawienie wewnętrzzaszkowe (n = 1), niewydolność oddechowa (n = 1), zakażenie dróg oddechowych (n = 1);

NS nieistotne statystycznie.

Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)

Po okresie obserwacji o medianie 19 miesięcy odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych był niewielki i nie różnił się znamienne w obu grupach, wynosił 4% i w grupie obinutuzumabu i 7% w grupie rytuksymabu. Ponadto 2 (< 1%) chorych otrzymujących obinutuzumab zmarło z powodu AEs związanych z leczeniem do 1 (< 1%) takiego przypadku takiego zgonu w grupie R-Clb, różnica między grupami również pod tym względem nie była znamienna.

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

Terapia obinutuzumabem i chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem wiązała się z niższym ryzykiem zgonu z powodu AEs, ale odnotowana różnica nie była znamienna, choć zbliżała się do granicy istotności statystycznej, RR = 0,479 (95% CI: 0,231; 1,002). W obu grupach odnoto-

wano również zgony z powodu AEs związanych z leczeniem, których częstość występowania była niewielka, odpowiednio < 1% i 2,5% i nie różniła się znacząco między nimi.

1.5.1.2. Ciężkie działania niepożądane (Serious Adverse Events)

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (SAEs, z ang. *Serious Adverse Events*), ogółem oraz najczęstszych (w tym infekcji, nowo zdiagnozowanych nowotworów i reakcji związanych z wlewem leku) w ocenie autorów badania.

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (serious) działania niepożądane; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

SAEs [^]	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*	
	N	n	%	N	n	%		
G-Clb vs R-Clb								
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>								
Ogółem	336	131	39%	321	102	32%	1,227 (0,997; 1,513), NS	
Najczęstsze SAEs ^{^^}	infekcje	336	42	13%	321	45	14%	0,89 (0,60; 1,32), NS
	kolejny nowotwór	336	19	6%	321	18	6%	1,01 (0,54; 1,87), NS
	reakcje związane z wlewem	336	34	10%	321	5	2%	6,50 (2,67; 15,96), NNH = 12 (9; 20)
G-Clb vs Clb								
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>								
Ogółem	241	99	41%	116	44	38%	1,08 (0,83; 1,44), NS	
Najczęstsze SAEs ^{^^}	infekcje	241	28	12%	116	17	15%	0,79 (0,46; 1,39), NS
	kolejny nowotwór	241	17	7%	116	5	4%	1,64 (0,65; 4,21), NS
	reakcje związane z wlewem	241	27	11%	116	nd. [§]	nd. [§]	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedstawiono dane dotyczące SAEs występujących u ≥ 1% pacjentów w którejkolwiek grupie, związanych i niezwiązanych z leczeniem w ocenie badacza;

^{^^} pozostałe SAEs (występujące u ≤ 5% chorych w obu grupach): zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, zakażenie dróg oddechowych, sepsa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, neutropenia, trombocytopenia, zespół rozpadu guza, niedokrwistość, niewydolność serca, zawał serca, wstrząs septyczny, płaskonabłonkowy rak skóry (ang. *squamous cell carcinoma of skin*), różyczka, zakażenie dróg moczowych, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), rak podstawniokomórkowy, sepsa neutropeniczna;

[§] chlorambucyl stosowano doustnie;

NS nieistotne statystycznie.

Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)

Ogółem ciężkie (*serious*) działania niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w grupach G-Clb i R-Clb, odpowiednio u 39% i 32%. Spośród najczęstszych SAEs jedynie ciężkie (*serious*) reakcje związane z wlewem występowały istotnie częściej u pacjentów otrzymujących obinutuzumab niż

u chorych leczonych rytuksymabem, RR = 6,50 (95% CI: 2,67; 15,96), NNH = 12 (95% CI: 9; 20). Autorzy badania wprowadzili zmianę protokołu mającą na celu ograniczenie częstości występowania, a także ciężkości działań niepożądanych występujących u chorych leczonych obinutuzumabem (rozdzielenie pierwszej dawki leku na 2 wlewy w 1. i 2. dniu cyklu, premedykacja).

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

W porównaniu terapii skojarzonej obinutuzumabem i chlorambucylem z monoterapią chlorambucylem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania ciężkich (*serious*) działań niepożądanych ogółem, jak i najczęstszych działań tego typu – infekcji i nowotworów.

1.5.1.3. Działania niepożądane

W badaniu *Goede 2014* przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych ogółem, a także AEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia według klasyfikacji CTCAE, w tym przypadki 5. stopnia, oznaczające zgon z powodu działań niepożądanych – opisane w rozdziale 1.5.1.1. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie *Goede 2014*.

AEs	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
G-Clb vs R-Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>							
Ogółem	336	286	89%	321	315	94%	0,87 (0,82; 0,91), NNT = 8 (6 ;11)
AEs ≥ 3 . stopnia	336	235	70%	321	177	55%	1,27 (1,13; 1,44), NNH = 7 (5; 14)
G-Clb vs Clb							
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy; odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>							
Ogółem	241	227	94%	116	96	83%	1,14 (1,05; 1,26), NNH = 9 (6; 22)
AEs ≥ 3 . stopnia	241	175	73%	116	58	50%	1,45 (1,21; 1,79), NNH = 5 (4; 9)
<i>Mediana okresu obserwacji: 14,5 vs 13,6 miesiąca (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)</i>							
AEs ≥ 3 . stopnia [§]	240	161*	67%	116	48*	41%	1,62 (1,30; 2,07), NNH = 4 (3; 7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ w trakcie leczenia.

Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)

Działania niepożądane wystąpiły u większości chorych – u 89% w grupie obinutuzumabu i u 94% w grupie rytuksymabu, różnica odsetków pomiędzy grupami była znamienna i wskazywała na mniej-

sze ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek AEs w grupie G-Clb w porównaniu z grupą R-Clb, RR = 0,87 (95% CI: 0,82; 0,91), NNT = 8 (95% CI: 6; 11). Natomiast AE 3-5. stopnia występowały istotnie częściej w grupie obinutuzumabu niż w grupie rytuksymabu, odpowiednio u 70% i 55% chorych, RR = 1,27 (95% CI: 1,13; 1,44), NNH = 7 (95% CI: 5; 14).

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

W momencie aktualizacji analizy terapia obinutuzumabem i chlorambucylem wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia AEs ogółem oraz AEs ≥ 3 . stopnia, w porównaniu z monoterapią chlorambucylem, odpowiednio 94% vs 83%, RR = 1,14 (95% CI: 1,05; 1,26), NNH = 9 (95% CI: 6; 22) i 73% vs 50%, RR = 1,45 (95% CI: 1,21; 1,79), NNH = 5 (95% CI: 4; 9). Wcześniejsza analiza wskazywała na jeszcze większą różnicę pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia AEs ogółem, RR = 1,62 (95% CI: 1,30; 2,07), NNH = 4 (95% CI: 3; 7).

1.5.1.4. Poszczególne działania niepożądane

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych ogółem (obserwowanych u co najmniej 3% chorych w którejkolwiek grupie) (Tabela 26) oraz AEs o co najmniej 3. stopniu ciężkości (Tabela 27).

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Jakiejkolwiek AEs ¹	Rodzaj analizy	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*	
		N	n (%)	N	n (%)		
Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy dla G-Clb vs R-Clb i 23 miesiące dla G-Clb vs Clb (odcięcie danych: maj 2013 r.)							
Reakcje związane z wlewem ^{##}	G-Clb vs R-Clb	336	221 (66%) [#]	321	121 (38%)	1,74 (1,49; 2,06), NNH = 4 (3; 5)	
	G-Clb vs Clb	maj 2013 r.	241	166 (69%)	116	nd. [^]	-
		lipiec 2012 r.	240	50* (21%)	116	nd. [^]	-
Neutropenia	G-Clb vs R-Clb	336	128 (38%)	321	103 (32%)	1,19 (0,96; 1,47), NS	
	G-Clb vs Clb	maj 2013 r.	241	98 (41%)	116	21 (18%)	2,25 (1,51; 3,43), NNH = 5 (4; 8)
		lipiec 2012 r.	240	82* (34%)	116	17* (15%)	2,33 (1,48; 3,77), NNH = 6 (4; 10)
Nudności	G-Clb vs R-Clb	336	40 (12%)	321	42 (13%)	0,91 (0,61; 1,36), NS	
	G-Clb vs Clb	241	32 (13%)	116	29 (25%)	0,53 (0,34; 0,83), NNT = 9 (5; 32)	
Niedokrwistość	G-Clb vs R-Clb	336	37 (11%)	321	35 (11%)	1,01 (0,66; 1,56), NS	
	G-Clb vs Clb	241	30 (12%)	116	12 (10%)	1,20 (0,65; 2,26), NS	

Jakiegokolwiek AEs ¹	Rodzaj analizy	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
Trombocyto- penia	G-Clb vs R-Clb	336	48 (14%)	321	21 (7%)	2,18 (1,35; 3,55), NNH = 13 (8; 32)
	G-Clb vs Clb	241	37 (15%)	116	9 (8%)	1,98 (1,01; 3,94), NNH = 14 (8; 544)
Biegunka	G-Clb vs R-Clb	336	34 (10%)	321	24 (7%)	1,35 (0,83; 2,22), NS
	G-Clb vs Clb	241	25 (10%)	116	13 (11%)	0,93 (0,50; 1,74), NS
Zmęczenie	G-Clb vs R-Clb	336	27 (8%)	321	30 (9%)	0,86 (0,53; 1,41), NS
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	12 (10%)	0,68 (0,34; 1,37), NS
Gorączka	G-Clb vs R-Clb	336	29 (9%)	321	24 (7%)	1,15 (0,69; 1,93), NS
	G-Clb vs Clb	241	25 (10%)	116	8 (7%)	1,50 (0,72; 3,20), NS
Zaparcia	G-Clb vs R-Clb	336	28 (8%)	321	16 (5%)	1,67 (0,93; 3,01), NS
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	12 (10%)	0,68 (0,34; 1,37), NS
Astenia	G-Clb vs R-Clb	336	23 (7%)	321	25 (8%)	0,88 (0,51; 1,51), NS
	G-Clb vs Clb	241	18 (7%)	116	8 (7%)	1,08 (0,50; 2,39), NS
Kaszel	G-Clb vs R-Clb	336	25 (7%)	321	19 (6%)	1,26 (0,71; 2,22), NS
	G-Clb vs Clb	241	23 (10%)	116	8 (7%)	1,38 (0,66; 2,97), NS
Ból głowy	G-Clb vs R-Clb	336	21 (6%)	321	18 (6%)	1,11 (0,61; 2,04), NS
	G-Clb vs Clb	241	18 (7%)	116	8 (7%)	1,08 (0,50; 2,39), NS
Wymioty	G-Clb vs R-Clb	336	19 (6%)	321	22 (7%)	0,83 (0,46; 1,48), NS
	G-Clb vs Clb	241	13 (5%)	116	14 (12%)	0,45 (0,22; 0,91), NNT = 15 (8; 132)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	G-Clb vs R-Clb	336	19 (6%)	321	10 (3%)	1,82 (0,87; 3,79), NS
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	8 (7%)	1,02 (0,47; 2,27), NS
Zapalenie oskrzeli	G-Clb vs R-Clb	336	12 (4%)	321	16 (5%)	0,72 (0,35; 1,47), NS
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	8 (7%)	0,66 (0,28; 1,57), NS
Zmniejszenie apetytu	G-Clb vs R-Clb	336	10 (3%)	321	9 (3%)	1,06 (0,45; 2,51), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	9 (8%)	0,43 (0,18; 1,05), NS
Zapalenie płuc	G-Clb vs R-Clb	336	17 (5%)	321	20 (6%)	0,81 (0,44; 1,51), NS
	G-Clb vs Clb	241	12 (5%)	116	4 (3%)	1,44 (0,51; 4,19), NS
Duszności	G-Clb vs R-Clb	336	9 (3%)	321	13 (4%)	0,66 (0,29; 1,49), NS
	G-Clb vs Clb	241	5 (2%)	116	8 (7%)	0,30 (0,11; 0,86), NNT = 21 (9; 159)
Ból brzucha	G-Clb vs R-Clb	336	14 (4%)	321	10 (3%)	1,34 (0,62; 2,91), NS

Jakiegokolwiek AEs ¹	Rodzaj analizy	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	6 (5%)	0,88 (0,35; 2,26), NS
Wysypka	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	19 (6%)	0,40 (0,18; 0,89), NNT = 29 (15; 190)
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	3 (3%)	1,28 (0,38; 4,41), NS
Bezsenna	G-Clb vs R-Clb	336	12 (4%)	321	9 (3%)	1,27 (0,56; 2,91), NS
	G-Clb vs Clb	241	9 (4%)	116	5 (4%)	0,87 (0,31; 2,43), NS
Ból stawów	G-Clb vs R-Clb	336	16 (5%)	321	8 (2%)	1,91 (0,85; 4,31), NS
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	3 (3%)	1,76 (0,55; 5,82), NS
Obrzęk obwodowy	G-Clb vs R-Clb	336	11 (3%)	321	17 (5%)	0,62 (0,30; 1,28), NS
	G-Clb vs Clb	241	7 (3%)	116	4 (3%)	0,84 (0,27; 2,66), NS
Zawroty głowy	G-Clb vs R-Clb	336	12 (4%)	321	8 (2%)	1,43 (0,61; 3,37), NS
	G-Clb vs Clb	241	10 (4%)	116	5 (4%)	0,96 (0,35; 2,65), NS
Świąd	G-Clb vs R-Clb	336	11 (3%)	321	11 (3%)	0,96 (0,43; 2,13), NS
	G-Clb vs Clb	241	9 (4%)	116	5 (4%)	0,87 (0,31; 2,43), NS
Zakażenie górnych dróg oddechowych	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	15 (5%)	0,51 (0,22; 1,16), NS
	G-Clb vs Clb	241	5 (2%)	116	5 (4%)	0,48 (0,15; 1,53), NS
Ból pleców	G-Clb vs R-Clb	336	16 (5%)	321	9 (3%)	1,70 (0,78; 3,72), NS
	G-Clb vs Clb	241	12 (5%)	116	2 (2%)	2,89 (0,74; 11,44), NS
Zakażenie dróg moczowych	G-Clb vs R-Clb	336	18 (5%)	321	5 (2%)	3,44 (1,34; 8,86), NNH = 27 (15; 93)
	G-Clb vs Clb	241	15 (6%)	116	3 (3%)	2,41 (0,77; 7,69), NS
Ból w nadbrzuszu	G-Clb vs R-Clb	336	9 (3%)	321	6 (2%)	1,43 (0,54; 3,83), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	5 (4%)	0,77 (0,27; 2,20), NS
Leukopenia	G-Clb vs R-Clb	336	21 (6%)	321	6 (2%)	3,34 (1,41; 7,98), NNH = 23 (13; 69)
	G-Clb vs Clb	241	17 (7%)	116	0 (0%)	16,88 (1,77; 165,13), NNH = 15 (9; 25)
Zakażenie dróg oddechowych	G-Clb vs R-Clb	336	9 (3%)	321	7 (2%)	1,23 (0,48; 3,15), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	4 (3%)	0,96 (0,32; 2,97), NS
Ból w klatce piersiowej	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	9 (3%)	0,85 (0,34; 2,11), NS
	G-Clb vs Clb	241	7 (3%)	116	2 (2%)	1,68 (0,41; 7,08), NS
Gorączka neu-	G-Clb vs R-Clb	336	10 (3%)	321	4 (1%)	2,39 (0,80; 7,14), NS

Jakiegokolwiek AEs ¹	Rodzaj analizy	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
tropeniczna	G-Clb vs Clb	241	6 (2%)	116	5 (4%)	0,58 (0,19; 1,76), NS
Niestrawność	G-Clb vs R-Clb	336	7 (2%)	321	8 (2%)	0,84 (0,32; 2,19), NS
	G-Clb vs Clb	241	6 (2%)	116	4 (3%)	0,72 (0,22; 2,35), NS
Opryszczka jamy ustnej	G-Clb vs R-Clb	336	11 (3%)	321	5 (2%)	2,10 (0,77; 5,74), NS
	G-Clb vs Clb	241	9 (4%)	116	1 (< 1%)	4,33 (0,73; 26,34), NS
Skurcze mięśni	G-Clb vs R-Clb	336	3 (< 1%)	321	7 (2%)	0,41 (0,12; 1,44), NS
	G-Clb vs Clb	241	3 (1%)	116	2 (2%)	0,72 (0,15; 3,59), NS
Zespół rozpadu guza	G-Clb vs R-Clb	336	14 (4%)	321	0 (0%)	27,71 (2,84; 272,45), NNH = 25 (15; 41)
	G-Clb vs Clb	241	10 (4%)	116	1 (< 1%)	4,81 (0,81; 29,06), NS
Ból jamy ustnej i gardła	G-Clb vs R-Clb	336	3 (< 1%)	321	3 (< 1%)	0,96 (0,22; 4,11), NS
	G-Clb vs Clb	241	3 (1%)	116	4 (3%)	0,36 (0,09; 1,42), NS
Hiperurykemia	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	2 (< 1%)	3,82 (0,93; 15,83), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	0 (0%)	8,20 (0,84; 82,13), NS
Nowozdiagnozowane nowotwory ^{^^}	G-Clb vs R-Clb	336	13 (4%) [§]	321	13 (4%) [§]	0,96 (0,46; 2,00), NS
	G-Clb vs Clb	241	12 (5%) [§]	116	5 (4%) [§]	1,16 (0,44; 3,10), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ przedstawiono dane dotyczące AEs występujących u ≥ 3% pacjentów w którejkolwiek grupie, związanych i niezwiązanych z leczeniem w ocenie badacza;

u 65% chorych reakcje związane z wlewem leku wystąpiły podczas 1. cyklu leczenia; nie zaobserwowano, aby liczba limfocytów we krwi obwodowej, jak i zaawansowanie choroby (ang. *tumor burden*), były silnymi czynnikami predykcyjnymi ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem; stosowanie premedykacji, podobnie jak zmiana dawkowania obinutuzumabu (podanie pierwszej dawki leku w ciągu dwóch dni po 17 października 2011 r.) w umiarkowanym stopniu zmniejszało częstość występowania tych reakcji;

nie odnotowano zgonów z powodu reakcji związanych z wlewem leku;

^ chlorambucyl stosowano doustnie;

^^ złośliwe, łagodne lub niesprecyzowane, występujące 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki leku w danej grupie;

§ w tym rak płaskonabłonkowy skóry: G-Clb vs R-Clb: 4% vs 4%, G-Clb vs Clb: 2% vs 0%; pozostałe nowotwory wystąpiły u < 1% chorych w grupach obu porównań (u 1-3 chorych), w tym: rak prostaty, rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak płuc, rak podstawnomórkowy, zespół mielodysplastyczny, rak nerki, gruczolakorak układu pokarmowego (ang. *adenocarcinoma gastric*), guz podścieliska przewodu pokarmowego, rogowiak kolczystokomórkowy, rak trzustki, rak odbytu, zespół Richtera, łagodny nowotwór skóry, rak piersi, rak jelita grubego, krwawienie wewnątrzczaszkowe z powodu guza, przerzutowy czerniak złośliwy, brodawczak skóry, płaskonabłonkowy rak płuc, rak z komórek przejściowych.

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi ≥ 3. stopnia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Jakiegokolwiek AEs ≥ 3. stopnia [§]	Rodzaj analizy	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
Mediana okresu obserwacji (odcięcie danych: maj 2013 r.): 19 miesięcy dla G-Clb vs R-Clb i 23 miesiące dla G-Clb vs Clb						
Reakcje związane	G-Clb vs R-Clb	336	67 (20%) ^{###}	321	12 (4%)	5,33 (2,98; 9,62), NNH = 7 (5; 9)

Jakiegokolwiek AEs ≥ 3. stopnia [§]	Rodzaj analizy	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
z wlewem 3-4. stopnia [#]	G-Clb vs Clb	241	51 (21%)	116	nd. [^]	-
Reakcje związane z wlewem pro- wadzące do hospitalizacji	G-Clb vs R-Clb	336	26 (8%)	321	5 (2%)	4,97 (2,00; 12,41), NNH = 17 (11; 32)
	G-Clb vs Clb	241	bd.	116	bd.	-
Neutropenia 3-4. stopnia [#]	G-Clb vs R-Clb	336	111 (33%)	321	91 (28%)	1,17 (0,93; 1,47), NS
	G-Clb vs Clb	241	84 (35%)	116	18 (16%)	2,25 (1,45; 3,58), NNH = 6 (4; 11)
Niedokrwistość	G-Clb vs R-Clb	336	14 (4%)	321	12 (4%)	1,11 (0,53; 2,33), NS
	G-Clb vs Clb	241	11 (5%)	116	5 (4%)	1,06 (0,40; 2,87), NS
Trombocytopenia	G-Clb vs R-Clb	336	35 (10%)	321	10 (3%)	3,34 (1,71; 6,57), NNH = 14 (9; 28)
	G-Clb vs Clb	241	27 (11%)	116	5 (4%)	2,60 (1,07; 6,43), NNH = 15 (9; 151)
Leukopenia	G-Clb vs R-Clb	336	15 (4%)	321	3 (1%)	4,78 (1,50; 15,32), NNH = 29 (16; 86)
	G-Clb vs Clb	241	13 (5%)	116	0 (0%)	13,02 (1,36; 128,24), NNH = 20 (11; 40)
Infekcje ^{^^}	G-Clb vs R-Clb	336	40 (12%)	321	44 (14%)	0,87 (0,58; 1,29), NS
	G-Clb vs Clb	241	27 (11%)	116	16 (14%)	0,81 (0,46; 1,45), NS
Zespół rozpadu guza	G-Clb vs R-Clb	336	6 (2%)	321	0 (0%)	12,42 (1,23; 126,22), NNH = 57 (27; 169)
	G-Clb vs Clb	241	bd.	116	bd.	-
Zespół rozpadu guza prowadzący do hospitalizacji	G-Clb vs R-Clb	336	4 (1%)	321	0 (0%)	8,60 (0,83; 89,66), NS
	G-Clb vs Clb	241	bd.	116	bd.	-
Zapalenie płuc	G-Clb vs R-Clb	336	13 (4%)	321	17 (5%)	0,73 (0,37; 1,46), NS
	G-Clb vs Clb	241	8 (3%)	116	4 (3%)	0,96 (0,32; 2,97), NS
Gorączka neutro- peniczna	G-Clb vs R-Clb	336	8 (2%)	321	4 (1%)	1,91 (0,62; 5,92), NS
	G-Clb vs Clb	241	4 (2%)	116	5 (4%)	0,39 (0,11; 1,31), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] przedstawiono dane dotyczące AEs występujących u co najmniej 3% pacjentów w którejkolwiek grupie, związanych i niezwiązanych z leczeniem w ocenie badacza;

[#] nie odnotowano przypadków o 5. stopniu ciężkości;

^{##} wszystkie przypadki wystąpiły podczas 1. cyklu leczenia;

[^] chlorambucyl podawano doustnie;

^{^^} w większości infekcje bakteryjne;

NS nieistotne statystycznie.

Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)

W obu grupach najczęściej obserwowano reakcje związane z wlewem przeciwciała monoklonalnego (chlorambucyl podawano doustnie) i były to AEs występujące częściej w trakcie podawania obinutu-

zumabu w porównaniu z rytuksymabem – różnica była istotna zarówno w ocenie reakcji ogółem, raportowanych odpowiednio u 66% vs 38% chorych, RR = 1,74 (95% CI: 1,49; 2,06), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), jak i w ocenie reakcji 3-4. stopnia (wszystkie przypadki w grupie G-Clb wystąpiły w trakcie pierwszego cyklu leczenia), 20% vs 4%, RR = 5,33 (95% CI: 2,98; 9,62), NNH = 7 (95% CI: 5; 9); w żadnej z grup nie odnotowano reakcji związanych z wlewem 5. stopnia ciężkości (zgon). Pozostałe AEs występowały u mniej niż 10% chorych, a istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano pod względem ryzyka wystąpienia trombocytopenii, leukopenii, zespołu rozpadu guza (w każdym przypadku różnice były istotne w ocenie AEs ogółem, jak i 3-5. stopnia), neutropenii 3-4. stopnia (nie odnotowano przypadków 5. stopnia), zakażenia dróg moczowych, które były o 2- do około 28-razy większe (zespół rozpadu guza jakiegokolwiek stopnia ciężkości) po stronie obinutuzumabu w porównaniu z rytuksymabem. Z kolei częstość występowania wysypki była istotnie mniejsza u chorych leczonych obinutuzumabem.

Autorzy badania *Goede 2014* podali również dane dotyczące hospitalizacji z powodu reakcji związanych z wlewem, które były prawie 5-krotnie częstsze u chorych leczonych obinutuzumabem niż u pacjentów, którym podawano rytuksymab i różnica ta była znamienna, RR = 4,97 (95% CI: 2,00; 12,41), NNH = 17 (95% CI: 11; 32). Natomiast ryzyko hospitalizacji z powodu zespołu rozpadu guza nie różniło się znamienne między powyższymi grupami.

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

Stosowanie obinutuzumabu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych – neutropenii, odpowiednio 41% vs 18%, RR = 2,25 (95% CI: 1,51; 3,43), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), trombocytopenii, 15% vs 8%, RR = 1,98 (95% CI: 1,01; 3,94), NNH = 14 (95% CI: 8; 544) i leukopenii, 7% vs 0%, RR = 16,88 (95% CI: 1,78; 165,13), NNH = 15 (95% CI: 9; 25). Dwa z wymienionych AEs, trombocytopenia i neutropenia, występowały znamienne częściej po stronie obinutuzumabu również ocenie w przypadkach ≥ 3 . stopnia ciężkości (neutropenia wyłącznie 3. lub 4. stopnia), odpowiednio RR = 3,34 (95% CI: 1,71; 6,57), NNH = 14 (95% CI: 9; 28) i RR = 4,78 (95% CI: 1,50; 15,32), NNH = 29 (95% CI: 16; 86). Z drugiej strony dodanie przeciwciała monoklonalnego do chlorambucylu prowadziło do około 50-70% zmniejszenia ryzyka występowania wymiotów, nudności i duszności – różnice odsetków były znamienne w każdym z porównań ze schematem kontrolnym.

1.5.1.5. Przerwanie lub modyfikacja leczenia z powodu działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorych, którzy przerwali leczenie z powodu AEs lub u których konieczna była modyfikacja terapii (w postaci wstrzymania lub opóźnienia kolejnego cyklu terapii).

Tabela 28. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano lub zmodyfikowano leczenie z powodu działań niepożądanych; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Przyczyna modyfikacji lub przerwania leczenia	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*	
	N	n (%)	N	n (%)		
G-Clb vs R-Clb						
<i>Mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy (odcięcie danych: maj 2013 r.)</i>						
	ogółem AEs	336	44 (13%*)	321	25 (8%*)	1,68 (1,06; 2,67), NNH = 19 (10; 159)
Przerwanie leczenia	reakcje związane z wlewem	336	25 (7%)	321	3 (< 1%)	7,96 (2,59; 24,64), NNH = 16 (11; 27)
	zespół rozpadu guza	336	1 (< 1%)	321	0 (0%)	2,87 (0,24; 34,81), NS
Wstrzymanie lub opóźnienie leczenia	reakcje związane z wlewem	336	121 (36%)	321	67 (21%)	1,73 (1,34; 2,23), NNH = 7 (5 ;13)
	zespół rozpadu guza	336	2 (< 1%)	321	0 (0%)	4,78 (0,43; 53,10), NS
G-Clb vs Clb						
<i>Mediana okresu obserwacji: 23 miesiące (aktualizacja analizy: maj 2013 r.)</i>						
	Przerwanie leczenia z powodu AEs	241	33 (14%*)	116	16 (14%*)	0,99 (0,58; 1,73), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 NS nieistotne statystycznie.

Obinutuzumab vs rytuksymab (oba w skojarzeniu z chlorambucylem)

Odsetek terapii przerwanych z powodu AEs był istotnie większy w grupie G-Clb w porównaniu z grupą R-Clb, odpowiednio 13% i 8%, RR = 1,68 (95% CI: 1,06; 2,67), NNH = 19 (95% CI: 10; 159). Autorzy badania zaznaczyli, że wynikało to głównie z większej częstości występowania reakcji związanych z wlewem po stronie obinutuzumabu, co wiązało się również z istotnie większym odsetkiem terapii tym lekiem przerwanych z powodu reakcji związanych z wlewem w porównaniu do leczenia rytuksymabem, RR = 7,96 (95% CI: 2,59; 24,64), NNH = 16 (95% CI: 11; 27). Dodatkowo u 1 (< 1%) pacjenta otrzymującego obinutuzumab przyczyną przerwania leczenia był zespół rozpadu guza, w grupie kontrolnej nie odnotowano takiego przypadku; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

Ponadto u 36% i 21% chorych, odpowiednio w grupach G-Clb i R-Clb, konieczna była modyfikacja schematu leczenia z powodu reakcji związanych z wlewem leku. Różnica pomiędzy grupami również była znamienna, RR = 1,73 (95% CI: 1,34; 2,23), NNH = 7 (95% CI: 5 ;13).

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

W pierwszym etapie badania, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej 23 miesiące do momentu aktualizacji analizy, terapię z powodu działań niepożądanych przerwano u takiego samego odsetka (14%) chorych w grupach G-Clb i Clb.

1.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższy opis sporządzono na podstawie informacji zamieszczonych w *ChPL Gazyvaro 2014*.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w niniejszym punkcie zostały zidentyfikowane w głównym badaniu klinicznym BO21004/CLL11, w którym produkt leczniczy GAZYVARO podawany w skojarzeniu z chlorambucylem porównywano z chlorambucylem w monoterapii (etap 1) lub rytuksymabem w połączeniu z chlorambucylem (etap 2). Pośród pacjentów leczonych produktem GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem, 81% pacjentów otrzymało wszystkie 6 cykli leczenia, w porównaniu z 89% pacjentów leczonych rytuksymabem z chlorambucylem i w porównaniu z 67% pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych produktem GAZYVARO to reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego cyklu leczenia. Częstość występowania objawów związanych z wlewem ulegała istotnemu zmniejszeniu: od 65% przy infuzji pierwszych 1000 mg produktu GAZYVARO, do < 3% przy kolejnych infuzjach.

Neutropenia oraz małopłytkowość wystąpiły odpowiednio u 41% i 15% pacjentów w badaniu głównym, przy czym częstość występowania zakażeń stopnia 3 do 5 wyniosła 16% w grupie pacjentów przyjmujących produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem.

Do innych odnotowanych działań niepożądanych leku zgłaszanych w czasie badań klinicznych zalicza się zespół rozpadu guza, zdarzenia dotyczące serca i bardzo rzadko PML.

W tabeli poniżej zestawiono działania niepożądane, które występowały z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) u pacjentów przyjmujących produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z pacjentami leczonymi chlorambucylem w monoterapii lub rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 29. Zestawienie działań niepożądanych, które występowały z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) u pacjentów przyjmujących produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z pacjentami leczonymi chlorambucylem w monoterapii lub rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem (Badanie kliniczne BO21004/CLL11)*.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Wszystkie stopnie % GAZYVARO + Chlorambucyl	Stopnie 3-5+% GAZYVARO + Chlorambucyl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu moczowego, zapalenie jamy nosowej i gardła, opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa [‡] , zapalenie gardła	Zakażenia układu moczowego
	Niezbyt często	–	Zapalenie jamy nosowej i gardła
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak kolczystokomórkowy skóry	Rak kolczystokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość	Neutropenia, małopłytkowość
	Często	Leukopenia	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Zespół rozpadu guza (ZRG)
	Niezbyt często	–	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków	–
	Niezbyt często	–	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel	–
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Biegunka	–
	Często	Zaparcie	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawowe, bóle pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej	–
	Niezbyt często	–	Bóle stawowe, bóle pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	–
	Niezbyt często	–	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszona liczba białych krwinek [‡] , zmniejszona liczba krwinek białych obojętno-	Zmniejszona liczba białych krwinek [‡] , zmniejszona liczba krwinek białych obojętno-

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Wszystkie stopnie % GAZYVARO + Chlorambucyl	Stopnie 3-5+ % GAZYVARO + Chlorambucyl
		chłonnych, zmniejszenie masy ciała	chłonnych
Uszkodzenia, zatrucia, powikłania po zabiegach	Bardzo często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem

* wszystkie stopnie lub stopnie 3 do 5;

† nie zaobserwowano działań niepożądanych stopnia 5 z różnicą $\geq 2\%$ pomiędzy grupami badania;

‡ zdarzenie wystąpiło z różnicą $\geq 2\%$ pomiędzy ramionami badania na etapie 1, niemniej jednak po aktualizacji etapu 1. i na etapie 2. różnica częstości występowania zdarzenia nie wyniosła $\geq 2\%$.

Opis wybranych działań niepożądanych

- *Reakcje związane z infuzją*

Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była większa w grupie otrzymującej GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do ramienia rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem. Częstość występowania reakcji związanych z wlewem wyniosła 65% w przypadku wlewu pierwszego 1000 mg produktu leczniczego GAZYVARO (20% z pacjentów odnotowało reakcje stopnia 3 do 5; nie odnotowano zdarzeń ze skutkiem śmiertelnym). Łącznie 7% pacjentów odnotowało reakcje związane z infuzją powodujące zakończenie leczenia produktem GAZYVARO. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją podczas kolejnych wlewów wyniosła 3% w przypadku drugiej dawki 1000 mg i 1% w kolejnych dawkach. Nie zaobserwowano reakcji stopnia 3 do 5, za wyjątkiem wlewu pierwszych 1000 mg produktu w cyklu 1.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z infuzją należały nudności, dreszcze, niedociśnienie tętnicze, gorączka, wymioty, duszności, nagłe zaczerwienienia twarzy, nadciśnienie tętnicze, ból głowy, tachykardia i biegunka. Zgłaszano również objawy ze strony układu oddechowego i objawy sercowe, takie jak skurcz oskrzeli, podrażnienie krtani i gardła, sapanie, obrzęk krtani i migotanie przedsionków.

- *Neutropenia i zakażenia*

Częstość występowania neutropenii była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem niż w grupie leczonej rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem. Neutropenia ustępowała samoistnie lub po zastosowaniu czynników stymulujących powstawanie kolonii granulocytów. Częstość występowania infekcji wynosiła 38% w grupie otrzymującej GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem i 37% w grupie otrzymującej rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem (zdarzenia stopnia 3 do 5 zaobserwowano u odpowiednio 12% i 14% pacjentów, a zdarzenia śmiertelne u $< 1\%$ w obydwu badanych grupach). Obserwowano również przypadki przedłużającej się neutropenii (2% w grupie przyjmującej produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem oraz 4% w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem) i późnej neutropenii

(16% w grupie przyjmującej produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem oraz 12% w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem).

- *Małopłytkowość*

Częstość występowania małopłytkowości była większa w grupie pacjentów przyjmujących produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem niż w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem, zwłaszcza w pierwszym cyklu leczenia. Cztery procent pacjentów przyjmujących produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem odnotowało wystąpienie ostrej małopłytkowości (pojawiającej się w ciągu 24 godzin po wlewie produktu GAZYVARO). Całkowita częstość występowania zdarzeń krwotocznych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych produktem GAZYVARO i w grupie otrzymującej rytuksymab. Liczba śmiertelnych zdarzeń krwotocznych w badanych grupach była zrównoważona; niemniej jednak wszystkie zdarzenia w grupie pacjentów leczonych produktem GAZYVARO zaobserwowano w cyklu 1. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością a krwawieniami.

Szczególne grupy pacjentów

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniu głównym 46% (156 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem miało 75 lat lub więcej (mediana wieku = 74 lata). U tych pacjentów wystąpiło więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci niż u pacjentów poniżej 75 roku życia.

- *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu głównym u 27% (90 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem odnotowano wystąpienie umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U tych pacjentów odnotowano większą liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, niż u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 50 ml/min.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych

- *Postępująca wieloogniskowa encefalopatia (ang. PML)*

Zgłoszono występowanie PML u pacjentów leczonych produktem GAZYVARO.

- *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

Zgłoszono przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów leczonych produktem GAZYVARO.

- *Pogorszenie współistniejących chorób serca*

Podczas leczenia produktem GAZYVARO występowały przypadki zaburzeń rytmu (migotanie przedsionków, tachyarytmia), dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem.

- *Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych*

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy alkalicznej] obserwowano krótko po pierwszym wlewie produktu leczniczego GAZYVARO.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, z ang. *chronic lymphocytic leukemia*) 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*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego GAZYVARO (obinutuzumab).

Według danych zamieszczonych na stronach FDA do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) zaliczane są: działania niepożądane związane z wlewem, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, kaszel i bóle mięśniowo-szkieletowe. Przed wykonaniem wlewu obinutuzumabu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z wlewem konieczna jest premedykacja glikokortykosteroidami, acetaminofenem i lekami przeciwhistaminowymi. Pacjenci powinni być monitorowani, a w razie wystąpienia AEs wskazane jest czasowe przerwanie lub zakończenie podawania leku. U pacjentów leczonych obinutuzumabem może dojść do rozwoju postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej. U chorych, u których zaobserwowano objawy neurologiczne, należy rozważyć diagnostykę w tym kierunku a w przypadku jej potwierdzenia należy przerwać leczenie obinutuzumabem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć aktywne lub udokumentowane w historii leczenia zakażenie HBV. U pacjentów, u których stwierdzono reaktywację zakażenia HBV należy niezwłocznie przerwać terapię. W przypadku ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza wskazane jest wcześniejsze podanie leków obniżających stężenie kwasu moczowego we krwi i odpowiednie nawadnianie, zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza lub wysoką liczbą krążących limfocytów. Konieczne jest też zapewnienie odpowiedniej opieki, monitorowanie czynności nerek i składu płynów ciała. Wskazano również, że istotne jest monitorowanie przebiegu neutropenii oraz trombocytopenii, w przypadku której może być konieczna suplementacja produktami krwiopochodnymi lub obniżenie dawki leku w skojarzeniu z chlorambucylem lub samego chlorambucylu. Należy także rozważyć odstawienie leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, zwłaszcza w czasie pierwszego cyklu terapii. Podano, że przed i w czasie terapii obinutuzumabem przeciwwskazane jest

podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy. Nie zaleca się także podawania leku pacjentom z aktywnymi zakażeniami (bakteryjnymi, grzybiczymi lub wirusowymi) (FDA 2014).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem GAZYVARO, które mogą wystąpić u co najmniej 1 na 10 chorych, są: reakcje związane z wlewem (np. gorączka, dreszcze, ból i niskie ciśnienie krwi), neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, biegunka i gorączka. Z kolei ciężkie (*serious*) działania niepożądane obejmowały: zespół rozpadu guza, choroby serca oraz, bardzo rzadko, postępującą leukoencefalopatią wielogniskową (EMA 2014). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 86 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania obinutuzumabu. Do najczęstszych należały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (29,1% chorych), konieczność wykonania dodatkowych badań (ang. *investigations*) (27,9%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (25,6%) (*EudraVigilance 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 19 grudnia 2014 roku.

1.8. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących obinutuzumabu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: „(obinutuzumab OR gazyvaro) AND (CLL OR *chronic lymphocytic leukemia*)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 19 grudnia 2014 roku i otrzymano 21 trafień. Poszukiwano perspektywnych prób klinicznych z randomizacją lub bez randomizacji oceniających skojarzenie obinutuzumabu (w dawce 1000 mg) z chlorambucylem w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni (opisano także badania z randomizacją, w których tylko w jednej z wyróżnionych grup stosowano poszukiwaną interwencję). 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*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*). Ostatecznie uwzględniono 5 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

Tabela 30. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02264574	A Randomized, Multi-center, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.	Metodyka: badanie III fazy, wielośrodkowe, z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia. Cel: badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu chorych z CLL, wcześniej nieleczonych lub z chłoniakiem limfocytowym.	Rozpoczęcie: październik 2013 Zakończenie: styczeń 2020 (data odcięcia głównego punktu końcowego październik 2017) Liczba uczestników: 212 (przewidywana liczba uczestników) Sponsor: Pharmacytics Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01868893	An Expanded Access, Open-Label Study of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia.	Metodyka: badanie IV fazy bez randomizacji i grupy kontrolnej. Cel: badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u chorych z CLL wcześniej nieleczonych w ramach programu FDA, polegającego na upowszechnieniu leku, będącego w fazie badań.	Rozpoczęcie: sierpień 2013 Zakończenie: styczeń 2014 (data odcięcia głównego punktu końcowego) Liczba uczestników: bd. Sponsor: Genentech Badanie polegające na upowszechnieniu leku, będącego w fazie badań.
NCT01980875	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia.	Metodyka: badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia. Cel: badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa idelalisibu z obinutuzumabem w porównaniu z obinutuzumabem i chlorambucylem, u chorych z CLL wcześniej nieleczonych.	Rozpoczęcie: marzec 2015 Zakończenie: luty 2025 (data odcięcia głównego punktu końcowego: styczeń 2019) Liczba uczestników: 306 Sponsor: Gilead Sciences Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT01905943	A Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase IIIb, International Study Evaluating the Safety of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Previously Untreated or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	<p>Metodyka: badanie III fazy, bez randomizacji, bez zaślepienia i grupy kontrolnej</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią (FC, bendamustyna lub chlorambucyl) u chorych z CLL wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</p>	<p>Rozpoczęcie: listopad 2013</p> <p>Zakończenie: marzec 2018 (data odcięcia głównego punktu końcowego: maj 2016)</p> <p>Liczba uczestników: 800</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT02242942	A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia	<p>Metodyka: wieloosrodkowe badanie III fazy, z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z GDC-0199 w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów z CLL i chorobami współistniejącymi.</p>	<p>Rozpoczęcie: listopad 2014</p> <p>Zakończenie: styczeń 2020 (data odcięcia głównego punktu końcowego: listopad 2018)</p> <p>Liczba uczestników : 432</p> <p>Sponsor: Hoffmann-La Roche</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>

1.9. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania włączono 5 przeglądów systematycznych (*Breuer 2014, Delgado 2014, Hoy 2015, Ladyzynski 2015* oraz *Shah 2014*), które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Ich autorzy wskazali, że obinutuzumab podawany z chlorambucylem wykazuje istotnie większą skuteczność nad chlorambucylem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń oraz w zwiększaniu częstości występowania odpowiedzi obiektywnej i remisji molekularnej, przy akceptowalnym i możliwym do kontroli profilu bezpieczeństwa. Ponadto wykazano, że mediana przeżycia całkowitego u chorych leczonych obinutuzumabem i chlorambucylem była znamienne dłuższa niż u pacjentów otrzymujących tylko monoterapię chlorambucylem.

W wyniku systematycznego przeszukiwania włączono 1 otwarte badanie III fazy z randomizacją, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania obinutuzumabu i chlorambucylu (G-Clb) u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarybiny: *Goede 2014* (publikacje *Goede 2014* oraz *Goede 2015*, doniesienia *Goede 2013a* i *Goede 2014a*). Właściwą fazę z randomizacją poprzedzono fazą wstępną z udziałem 6 chorych, w której potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii G-Clb (wyniki przedstawiono w publikacji *Goede 2013*). Ze względu na brak podwójnego zaślepienia badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością w skali Jadad (3/5 punktów).

Celem włączonego badania była weryfikacja hipotezy wyższości (*superiority*) G-Clb nad monoterapią chlorambucylem (Clb) i terapią rytuksymabem podawanym w skojarzeniu z chlorambucylem (R-Clb), wykonana zgodnie z intencją leczenia (ITT). W ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (główny punkt końcowy) uczestniczyła niezależna zaślepiena komisja badaczy, wprowadzona ze względu na brak podwójnego zaślepienia. Badanie miało charakter dwuetapowy celem niezależnego porównania ocenianych interwencji w kohortach pacjentów o różnych liczebnościach: G-Clb z monoterapią Clb – 238 vs 118 (pierwsze porównanie wykonano w lipcu 2012 r., po okresie obserwacji o medianie odpowiednio 14,5 i 13,6 miesiąca, a jego aktualizację w maju 2013 r., dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 miesiące); G-Clb vs R-Clb – 333 vs 330 (z odcięciem danych w maju 2013 roku, mediana okresu obserwacji chorych w obu grupach wyniosła 19 miesięcy). Uaktualnione wyniki pochodzą z odcięcia danych w kwietniu 2014 r. Chorzy otrzymujący monoterapię Clb, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (w ocenie badacza, potwierdzo-

nej przez sponsora badania), mogli zmienić (ang. *cross-over*) leczenie na terapię skojarzoną G-Clb (otrzymało ją łącznie 30 pacjentów).

Obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl

Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (G-Clb) w porównaniu z rytuksymabem z chlorambucylem (R-Clb) charakteryzuje się (mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy):

- istotnie dłuższym przeżyciem bez progresji choroby PFS (w ocenie badacza): mediana 26,7 vs 15,2 miesiąca, HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), $p < 0,001$; wynik potwierdzony w ocenie niezależnej komisji: mediana PFS 26,7 vs 14,9 miesiąca, HR = 0,42 (95% CI: 0,33; 0,54), $p < 0,0001$. Najnowsze wyniki oceny PFS (odcięcie danych kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) wzmacniają obserwowane wnioski, przeżycie bez progresji choroby było dłuższe o 13,8 miesiąca (29,2 vs 15,4 miesiąca, HR = 0,40 [95% CI: 0,33; 0,50], $p < 0,001$);
- brakiem różnic w przeżyciu całkowitym (OS): HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), $p = 0,08$, w danym okresie obserwacji liczba zgonów (odpowiednio 8% vs 12%) była zbyt mała do oszacowania mediany OS, pomimo dłuższego przeżycia w grupie G-Clb wyniki nie osiągnęły progu istotności. W uaktualnionej analizie (kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) odsetki zgonów wyniosły odpowiednio 14% vs 19%, przy czym różnice nadal nie osiągnęły progu znaczącości (HR = 0,70 [95% CI 0,47; 1,02], $p = 0,0632$) i wymagają dalszej obserwacji;
- istotnie dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzenia (EFS) – progresja lub nawrót choroby, zgon lub kolejna linia leczenia przeciwnowotworowego: mediana 26,1 vs 14,3 miesiąca, HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), $p < 0,0001$;
- istotnie dłuższym czasem do rozpoczęcia II linii leczenia: HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), $p = 0,0018$; po stronie obinutuzumabu liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany w porównaniu z medianą tego czasu 30,8 miesiąca po stronie rytuksymabu. W przypadku uaktualnionej analizy (kwiecień 2014 r., publikacja *Goede 2015*) mediany wyniosły odpowiednio 42,7 vs 32,7 miesiąca, HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,72), $p < 0,001$;
- znamienne większą częstością występowania odpowiedzi obiektywnej, odpowiednio 78,4% vs 65,1%, RB = 1,20 (95% CI: 1,09; 1,33), NNT = 8 (95% CI: 6; 16) i remisji molekularnej potwierdzonej we krwi obwodowej: 37,7% vs 3,3%, RB = 11,44 (95% CI: 5,80; 22,87), NNT = 3 (95% CI: 3; 4) i w biopsji szpiku kostnego: 19,5% vs 2,6%, RB = 7,43 (95% CI: 2,49; 22,72), NNT = 6 (95% CI: 5; 11); $p < 0,001$ dla wszystkich porównań;

- istotnie mniejszym ryzykiem działań niepożądanych ogółem (AEs): RR = 0,87 (95% CI: 0,82; 0,91), NNT = 8 (95% CI: 6; 11), przy znamienym zwiększeniu częstości występowania AEs \geq 3. Stopnia: RR = 1,27 (95% CI: 1,13; 1,44), NNH = 7 (95% CI: 5; 14);
- znamienne większym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z wlewem leku: RR = 1,74 (95% CI: 1,49; 2,06), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), trombocytopenii: RR = 2,18 (95% CI: 1,35; 3,55), NNH = 13 (95% CI: 8; 32), leukopenii: RR = 3,34 (95% CI: 1,41; 7,98), NNH = 23 (95% CI: 13; 69), zakażeń dróg moczowych: RR = 3,44 (95% CI: 1,34; 8,86), NNH = 27 (95% CI: 15; 93) i zespołu rozpadu guza: RR = 27,71 (95% CI: 2,84; 272,45), NNH = 25 (95% CI: 25; 41) oraz istotnie mniejszą częstością występowania wysypki – RR = 0,40 (95% CI: 0,18; 0,89), NNT = 29 (95% CI: 15; 190);
- istotnie większym odsetkiem chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych: 13% vs 8%, RR = 1,68 (95% CI: 1,06; 2,67), NNH = 19 (95% CI: 10; 159), lub u których wstrzymano albo opóźniono kolejny cykl leczenia: 36% vs 21%, RR = 1,73 (95% CI: 1,34; 2,23), NNH = 7 (95% CI: 5; 13).

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl

Leczenie obinutuzumabem z chlorambucylem (G-Clb) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem (Clb) prowadzi do (mediana okresu obserwacji 23 miesiące):

- istotnie dłuższego przeżycia bez progresji choroby PFS (w ocenie badacza): mediana 26,7 vs 11,1 miesiąca, HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), $p < 0,001$; wnioskowanie potwierdzono w ocenie niezależnej komisji: mediana PFS 27,2 vs 11,2 miesiąca, HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,27), $p < 0,0001$. W przypadku uaktualnionej analizy (odcięcie danych kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) obinutuzumab wydłużał przeżycie bez progresji choroby o 18,8 miesięcy, HR = 0,18 (95% CI: 0,14; 0,24), $p < 0,0001$;
- znamienego wydłużenia przeżycia całkowitego: HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), $p = 0,002$; w danym okresie obserwacji liczba zgonów w obu grupach (odpowiednio 9% vs 20%), była zbyt mała do oszacowania median OS. Najnowsza analiza (kwiecień 2014 r., *Goede 2015*) potwierdza wcześniejsze istotne różnice w przeżyciu całkowitym: HR = 0,47 (95% CI: 0,29; 0,76), $p = 0,0014$ (16% vs 29%);
- istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) – progresja lub nawrót choroby, zgon lub kolejna linia leczenia przeciwnowotworowego: mediany 26,1 vs 10,8 miesiąca, HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), $p < 0,0001$;

- istotnie dłuższego czasu do rozpoczęcia II linii leczenia: HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), $p < 0,0001$; po stronie obinutuzumabu liczba zdarzeń była zbyt mała do oszacowania mediany w porównaniu z medianą tego czasu 14,8 miesiąca po stronie chlorambucylu;
- znamiennego zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedzi obiektywnej: 77,3% vs 31,4%, RB = 2,47 (95% CI: 1,90; 3,29), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), $p < 0,001$, oraz remisji molekularnej – ocena we krwi obwodowej: 31,1% vs 0%, RB = 50,43 (95% CI: 5,46; 485,99), NNT = 4 (95% CI: 3; 5) i w biopsji szpiku kostnego: 17,0% vs 0%, RB = 10,68 (95% CI: 1,20; 104,39), NNH = 7 (95% CI: 4; 17);
- braku różnic w jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 w trakcie lub po zakończeniu leczenia;
- istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych ogółem: RR = 1,14 (95% CI: 1,05; 1,26), NNH = 9 (95% CI: 6; 22) i działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia: RR = 1,45 (95% CI: 1,21; 1,79), NNH = 5 (95% CI: 4; 9), oraz większej częstości występowania takich działań niepożądanych (ogółem $i \geq 3$. stopnia) jak neutropenia: RR = 2,25 (95% CI: 1,51; 3,43), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), trombocytopenia: RR = 1,98 (95% CI: 1,01; 3,94), NNH = 14 (95% CI: 8; 544) i leukopenia: RR = 16,88 (95% CI: 1,77; 165,13);
- istotnego zmniejszenia ryzyka wymiotów: RR = 0,45 (95% CI: 0,22; 0,91), NNT = 15 (95% CI: 8; 132), nudności: RR = 0,53 (95% CI: 0,34; 0,83), NNT = 9 (95% CI: 5; 32) i duszności: RR = 0,30 (95% CI: 0,11; 0,86) o jakimkolwiek stopniu.

Tabela 31. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl, rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	komparator	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,18 (0,13; 0,24); p < 0,001	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; odcięcie danych: kwiecień 2014 r.											
1	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,18 (0,14; 0,24); p < 0,0001	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,39 (0,31; 0,49); p < 0,001	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; odcięcie danych: kwiecień 2014 r.											
1	RCT	poważne^	brak	Brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,40 (0,33; 0,50); p < 0,001	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite (OS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	21/238 (9%)†	24/118 (20%)†	HR = 0,41 (0,23; 0,74); p = 0,002	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	komparator	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie całkowite (OS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; odcięcie danych: kwiecień 2014 r.											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	37/238 (16%)†	34/118 (29%)†	HR = 0,47 (0,29; 0,76); p = 0,0014	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite (OS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs + rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	27/333 (8%)†	40/330 (12%)†	HR = 0,66 (0,41; 1,06); p = 0,08	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie całkowite (OS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs + rytuksymab + chlorambucyl; odcięcie danych: kwiecień 2014 r.											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	45/333 (14%)†	63/330 (19%)†	HR = 0,70 (0,47; 1,02); p = 0,0632	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,19 (0,14; 0,25); p < 0,0001	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) – obinutuzumab + chlorambucyl vs + rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,43 (0,34; 0,54); p < 0,0001	nd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odpowiedź obiektywna na leczenie wg kryteriów IWCLL – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	184/238 (77,3%)†	37/118 (31,4%)†	RB = 2,47 (1,90; 3,29); p < 0,001	NNT = 3 (2; 3)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	komparator	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odpowiedź obiektywna na leczenie wg kryteriów IWCLL – obinutuzumab + chlorambucyl vs + rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	261/333 (78,4%)†	215/330 (65,1%)†	RB = 1,20 (1,09; 1,33); p < 0,001	NNT = 8 (6; 16)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Remisja molekularna (ocena na podstawie próbek krwi) – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	41/132 (31,1%)†	0/80 (0%)†	RB = 50,43 (5,46; 485,99)	NNT = 4 (3; 5)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Remisja molekularna (ocena na podstawie próbek krwi) – obinutuzumab + chlorambucyl vs + rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	87/231 (37,7%)†	8/243 (3,3%)†	RB = 11,44 (5,80; 22,87); p < 0,001	NNT = 3 (3; 4)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Remisja molekularna (ocena na podstawie szpiku kostnego) – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	15/88 (88,0%)†	0/30 (0%)†	RB = 28,20 (2,99; 275,75)	NNT = 6 (4; 9)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Remisja molekularna (ocena na podstawie szpiku kostnego) – obinutuzumab + chlorambucyl vs + rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	26/133 (19,5%)†	3/114 (2,6%)†	RB = 7,43 (2,49; 22,72); p < 0,001	NNT = 6 (5; 11)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane ogółem – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	227/241 (94%)†	96/116 (83%)†	RR = 1,14 (1,05; 1,26); IS	NNH = 9 (6; 22)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	komparator	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Działania niepożądane ogółem – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	286/336 (89%)†	315/321 (94%)†	RR = 0,87 (0,82; 0,91); IS	NNH = 8 (6; 11)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane ≥ 3. stopnia – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	175/241 (73%)†	58/116 (50%)†	RR = 1,45 (1,21; 1,79); IS	NNH = 5 (4; 9)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane ≥ 3. stopnia – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	235/336 (70%)†	177/321 (55%)†	RR = 1,27 (1,13; 1,44); IS	NNH = 7 (5; 14)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ciężkie (<i>serious</i>) działania niepożądane – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	99/241 (41%)†	44/116 (38%)†	RR = 1,08 (0,83; 1,44); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ciężkie (<i>serious</i>) działania niepożądane – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	131/336 (39%)†	102/321 (32%)†	RR = 1,227 (0,997; 1,513); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	33/241 (14%)†	16/116 (14%)†	RR = 0,99 (0,58; 1,73); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	44/336 (13%)†	25/321 (8%)†	RR = 1,68 (1,06; 2,67); IS	NNH = 19 (10; 159)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						interwencja	komparator	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Neutropenia – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	98/241 (41%)†	21/116 (18%)†	RR = 2,25 (1,51; 3,43); IS	NNH = 5 (4; 8)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Neutropenia 3-4. stopnia – obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 23 miesiące											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	84/241 (35%)†	18/116 (16%)†	RR = 2,25 (1,45; 3,58); IS	NNH = 6 (4; 11)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Reakcje związane z wlewem leku – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	221/336 (66%)†	121/321 (38%)†	RR = 1,74 (1,49; 2,06); IS	NNH = 4 (3; 5)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Reakcje związane z wlewem leku 3-4. stopnia – obinutuzumab + chlorambucyl vs rytuksymab + chlorambucyl; mediana okresu obserwacji: 19 miesięcy											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	67/336 (20%)†	12/321 (4%)†	RR = 5,33 (2,98; 9,62); IS	NNH = 7 (5; 9)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

† n/N (%);

^ brak podwójnego zaślepienia;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

1.10. Dyskusja

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest nowotworem z dojrzałych morfologicznie limfocytów, który dotyczy głównie osób w wieku powyżej 70 lat i indywidualnie może przybierać zróżnicowany przebieg. U pacjentów z grup niskiego ryzyka często przebiega bezobjawowo i wymaga jedynie zastosowania strategii obserwacji (ang. „*watch and wait*”), a u innych chorych, ze względu na zaawansowanie w momencie rozpoznania i agresywny przebieg, konieczne staje się szybkie wdrożenie leczenia. Często dotyczy to osób w podeszłym wieku, u których, pomimo iż stanowią większość populacji chorych na CLL, obecnie możliwości leczenia są ograniczone z powodu licznych chorób współistniejących, a dostępne farmakoterapie pierwszego rzutu nie wpływają istotnie na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia.

Celem niniejszego raportu była ocena efektywności klinicznej obinutuzumabu podawanego w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. W tak zdefiniowanej populacji chorych komparatorami dla ocenianego leczenia były chlorambucyl podawany w monoterapii, stanowiący alternatywę dla schematów z udziałem fludarabiny, lub w skojarzeniu z rytuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym o podobnym działaniu jak obinutuzumab.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu w bazach danych medycznych nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju metodyki prób klinicznych dla obinutuzumabu i poszukiwano badań z randomizacją, bez randomizacji z grupą kontrolną i bez, prób obserwacyjnych prowadzonych na podstawie rejestrów szpitalnych i badań postmarketingowych. Ostatecznie do raportu włączono 1 badanie z randomizacją, porównujące terapię skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem (G-Clb) z chlorambucylem podawanym w monoterapii (Clb) lub w skojarzeniu z rytuksymabem (R-Clb) w docelowej populacji chorych: *Goede 2014*. Porównania wymienionych schematów leczenia wykonano dwuetapowo. Po włączeniu wymaganej liczby chorych terapię G-Clb porównywano najpierw z monoterapią Clb, a następnie, po zrekrutowaniu większej liczby pacjentów, z terapią R-Clb.

Najbardziej aktualne wyniki włączonego badania (z okresu obserwacji po odcięciu danych w maju 2013 r. oraz w przypadku analizy PFS, OS i czasu do konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia po odcięciu w kwietniu 2014 r.) wskazują na wyższość obinutuzumabu podawanego w skojarzeniu z chlorambucylem zarówno nad terapią według schematu Clb, jak i według schematu R-Clb, w wydłużeniu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Efekt ten występuje w większości podgrup chorych, istotnych dla przebiegu i leczenia choroby, z wyjątkiem pacjentów z delecją chromosomu 17,

u których nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. Ponadto terapia skojarzona obinutuzumabem z chlorambucylem, w porównaniu z obiema terapiami kontrolnymi, prowadziła również do znamienego wydłużenia przeżycia wolnego od zdarzenia związanego z chorobą i opóźnienia momentu rozpoczęcia II linii leczenia przeciwnowotworowego, a dodatkowo korzyści kliniczne wynikające z jego zastosowania dotyczą istotnie większej częstości występowania odpowiedzi obiektywnej według kryteriów IWCLL oraz remisji molekularnej, rozumianej jako brak choroby resztkowej (tj. wykrywalnych komórek nowotworowych) we krwi lub szpiku kostnym. Ocena przeżycia całkowitego (OS) nie została zakończona i mediany OS nie zostały osiągnięte, ale w porównaniu do monoterapii Clb wykazano jego istotne statystycznie wydłużenie, wskazując mniejsze ryzyko zgonu w danym czasie u pacjentów otrzymujących terapię według schematu G-Clb. W przypadku drugiego komparatora – rytuksymabu podawanego z chlorambucylem, nie wykazano znamienych różnic w przeżyciu całkowitym. Należy jednak zaznaczyć, że obecnie wyniki badania *Goede 2014* są niewystarczające do jednoznacznego wnioskowania o większej skuteczności w odniesieniu do przeżycia całkowitego któregoś z ocenianych przeciwciał monoklonalnych (obinutuzumabu lub rytuksymabu); okres obserwacji nie był niewystarczający do oszacowania median OS, konieczna jest zatem dalsza obserwacja chorych.

W świetle wyników potwierdzających wysoką skuteczność kliniczną obinutuzumabu, terapia z udziałem tego leku charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do terapii Clb i R-Clb. Głównymi działaniami niepożądanymi, które można uznać za typowe dla stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, które występowały istotnie częściej niż w przypadku obu terapii kontrolnych, były zaburzenia hematologiczne, takie jak neutropenia, trombocytopenia czy leukopenia. Ponadto podawanie ocenianego przeciwciała monoklonalnego wiązało się z częstszymi reakcjami związanymi z wlewem, w porównaniu do stosowanego w grupie kontrolnej rytuksymabu.

W przypadku obinutuzumabu odnaleziono tylko jedno badanie RCT w docelowej populacji: *Goede 2014*. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię G-Clb z innymi schematami opartymi na rytuksymabie lub bendamustynie lub chemioterapią. Wykonano jednak dodatkowy przegląd systematyczny, który umożliwił ocenę możliwości wykonania ewentualnego porównania pośredniego z innymi schematami stosowanymi w leczeniu CLL, nie ocenionymi bezpośrednio w ramach włączonej próby RCT, przez wspólny komparator – rytuksymab z chlorambucylem lub chlorambucyl (dyskusję na temat komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego *Aestimo APD 2014*). Zidentyfikowano dwie próby kliniczne, *Knauf 2009* (opisana w publikacjach *Knauf 2009* oraz *Knauf 2012*) oraz *MaBLE* (przedstawioną w doniesieniu konferencyjnym *Leblond 2012*), które porównywały od-

powiednio bendamustynę w porównaniu do chlorambucylu, oraz rytuksymab z bendamustyną vs rytuksymab z chlorambucylem. Próba *MaBLE* nie została opublikowana w pełnym tekście, a doniesienie konferencyjne dotyczy tylko analizy *interim*, nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego lub bez progresji choroby, co uniemożliwiało porównanie pośrednie. Wstępne wyniki wskazują natomiast na brak różnic między ocenianymi schematami w zakresie odpowiedzi na leczenie. Natomiast w badaniu *Knauf 2009* nie sprecyzowano wymaganych kryteriów odnośnie występowania chorób współistniejących, z powodu których nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Ponadto ocenie poddano młodszych pacjentów (o medianie wieku około 63 lat), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia u nich przeciwwskazań do terapii fludarabiną należy uznać za mniejsze w porównaniu do pozostałych badań. Z tego powodu uznano, że porównanie pośrednie z bendamustyną także będzie wiązało się ze zbyt dużymi ograniczeniami.

Opisane w ramach niniejszego raportu przeglądy systematyczne: *Breuer 2014*, *Delgado 2014*, *Hoy 2015*, *Ladzynski 2015* oraz *Shah 2014*, włączały tylko jedno badanie dotyczące obinutuzumabu – *Goede 2014* i potwierdziły w ten sposób czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Autorzy tych opracowań przedstawili spójne wnioskowanie o istotnie większej skuteczności obinutuzumabu podawanego w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z monoterapią chlorambucylem lub rytuksymabem i chlorambucylem. Ponadto w żadnym z przeglądów, podobnie jak w raporcie, nie włączono badań bez randomizacji, co wynika z faktu, iż obinutuzumabu jest nowym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym od niedawna w leczeniu CLL, zaliczanym do leków sierocych. Obecnie brak jest zatem danych wskazujących na efektywność kliniczną schematu leczenia z udziałem tego leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które potwierdzałyby wnioskowanie płynące z próby RCT.

1.11. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko 1 badanie RCT oceniające obinutuzumab podawany z chlorambucylem (G-Clb) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem (Clb) lub terapią rytuksymabem i chlorambucylem (R-Clb); nie odnaleziono prób klinicznych dotyczących ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które wzmocniłyby wnioskowanie. Należy jednak uwzględnić, że ze względu na małą liczbę pacjentów z CLL choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 10 października 2012 r. produkt GAZYVARO uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) (EMA 2014);
- w badaniu *Goede 2014* nie zastosowano zaślepienia, co mogło wpłynąć na ocenę subiektywnych punktów końcowych, przy czym w analizie głównego punktu końcowego – przeżycia bez progresji choroby wprowadzono ocenę przez niezależną, zaślepioną komisję;
- dawkowanie chlorambucylu w badaniu *Goede 2014* było niższe niż rejestrowane w części innych badań klinicznych lub w praktyce klinicznej, autorzy przedstawili jednak argumentację dotyczącą wyboru dawki, na podstawie mediany dawki stosowanej w badaniu klinicznym *CLL5* (doniesienie *Eichhrost 2007*), w którym potwierdzono nie mniejszą skuteczność tego leku w porównaniu do fludarabiny u starszych pacjentów z CLL;
- w badaniu *Goede 2014* analiza przeżycia całkowitego uwzględniała chorych z grupy monoterapii Clb, którzy w trakcie okresu obserwacji rozpoczęli II linię leczenia obinutuzumabem; autorzy nie zastosowali żadnych metod statystycznych korygujących ewentualny wpływ nowej terapii na oszacowanie median OS.

1.12. Wnioski końcowe

Obinutuzumab (GAZYVARO®) jest to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi CD20 na powierzchni limfocytów B. Obinutuzumab zaliczany do leków sierocych, został zarejestrowany w skojarzeniu z chlorambucylem do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Obinutuzumab jest znacznie skuteczniejszy w porównaniu do stosowanych obecnie innych schematów chemioterapii (chlorambucyl) i immunochemioterapii (rytuksymab + chlorambucyl). W wiarygodnym, o dużej liczbie, otwartym badaniu klinicznym z randomizacją, wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, przeżycia całkowitego, przeżycia bez zdarzeń (progresja lub nawrót, zgon, kolejna linia leczenia), czasu do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, a także zwiększenie prawdopodobieństwa obiektywnej odpowiedzi na leczenie i remisji molekularnej, bez pogorszenia jakości życia. W przypadku porównania z rytuksymabem obserwacja odnośnie przeżycia całkowitego nie została zakończona i wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej. W omawianym badaniu wykazano, że obinutuzumab ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, charakteryzujący się typowymi działaniami niepożądanymi w postaci zaburzeń hematologicznych i reakcji związanych z wlewem.

2. Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2014** Kaczor M, Niewiara Ł, Kaczyński Ł, Kowal P, Wójcik R. Analiza problemu decyzyjnego Gazyvaro. Kraków 2014.
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- 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.
- Breuer 2014** Breuer J, Joppi R, Poggiani C, Dabrowska M, Zawodnik A. Obinutuzumab (Gazyva®) for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2014
- Brown 2013** Brown JR, O'Brien S, Kingsley D, et al. Safety and efficacy of obinutuzumab with fludarabine/cyclophosphamide or bendamustine in the initial therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the phase 1b Galton trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2013;122:523.
- Cartron 2011** Cartron G, Morschhauser F, Thieblemont C, et al. Results from a phase II study of obinutuzumab monotherapy in relapsed/refractory CLL [abstract 0101]. *Haematologica.* 2011;96(suppl 2):39-40.
- Catovsky 2007** Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:230-9.
- ChPL Gazyvaro 2014** Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro (1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) z dnia 20 sierpnia 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf
- 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.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Delgado 2014** Delgado J, Baumann T, Santacruz R, Montserrat E. New treatment options for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(6):823-832.
- Eichhorst 2007** Barbara F. Eichhorst, Raymonde Busch, et al., for the GCLLSG. No significant clinical benefit of first-line therapy with fludarabine (F) in comparison to chlorambucil (Clb) in elderly patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a Phase III study of the German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2007;110:629.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Gazyvaro (obinutuzumab). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 20 listopada 2014 r.
- EMA 2014a** European Medicines Agency. Gazyvaro 1,000 mg concentrate for solution for infusion: summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
- EMA 2014b** European Medicines Agency. Gazyvaro: CHMP assessment report. 2014. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Gazyvaro (obinutuzumab). Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/PL/search_subst.html
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- FDA 2013** FDA NEWS RELEASE. FDA approves Gazyva for chronic lymphocytic leukemia. 2013. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm373209.htm>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- FDA 2013a** U.S. Food and Drug Administration (FDA). Statistical Review. 2013 [8.5.2014].
Dostępne online pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125486Orig1s000StatR.pdf.
- FDA 2014** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. GAZYVATM (obinutuzumab). Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125486_s008lbl.pdf
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm404996.htm>
Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2014 r.
- FDA 2014a** Genentech Inc. GAZYVATM (obinutuzumab) injection, for intravenous infusion: prescribing information. 2014. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
- FDA 2014b** US FDA Center for Drug Evaluation and Research. Medical review: GAZYA (obinutuzumab). 2013. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
- Freeman 2014** Freeman CL, Dixon M, Houghton R, et al. Risk factors associated with the development of infusion-related reactions in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with anti-CD20 monoclonal antibodies: analysis of the CLL11 study dataset [abstract no. 3339]. In: 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; 2014.
- Goede 2013** Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy M-S, Wickham N, De Guibert S, Ritgen M, Langerak AW, Bieska G, Engelke A, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: Results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-1174.
- Goede 2013a** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, et al. Head-To-Head Comparison Of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) Versus Rituximab Plus Clb In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Co-Existing Medical Conditions (Comorbidities): Final Stage 2 Results Of The CLL11 Trial. ASCO Annual Meeting, May 31-June 4, 2013, Chicago, IL.
- Goede 2014** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-1110.
- Goede 2014b** Goede V, Fischer, K., Busch, R. et al. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2014.
Dostępne online pod adresem: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1313984/suppl_file/nejmoa1313984_appendix.pdf
- Goede 2014a** Goede V. et. al. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) after Treatment Failure of Clb Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study. 56 ASH annual meeting, abstract nr 3327.
- Goede 2015** Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, Montillo M, Fegan C, Asikanius E, Humphrey K, Fingerle-Rowson G, Hallek M. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia accepted article preview* 30 January 2015; doi: 10.1038/leu.2015.14.

- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:1106-1110.
- Hallek 2008** Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;11(12):5446-5456.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hillmen 2007** Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5616-23.
- Hoy 2015** Hoy SM. Obinutuzumab: a review of its use in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2015; 75(3):285-296.
- Hus 2011** Hus I, Górską-Kosicka M, Warzocha K. Optymalizacja pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. *Hematologia*. 2011;2(3):233-245.
- 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.
- Knauf 2007** Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): Results of an International Phase III Study [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:2043.
- Knauf 2009** Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4378-4384.
- Knauf 2012** Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Merkle K, Montillo M. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: Updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012;159(1):67-77.
- Ladzynski 2015** Ladzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(2):77-93.
- Leblond 2012** Leblond V, Laribi K, Ilhan O, Aktan M, et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: interim results of phase IIIB study (mable). *Blood*. 2012;120(21).
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Morschhauser 2009** Morschhauser F, Cartron G, Lamy T, et al. Phase I study of RO5072759 (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:884.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.
- Rai 2000** Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750–7.
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej. 2008;2(6):407-419.
- Sehn 2012** Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. Blood. 2012;119:5118-5125.
- Shah 2014** Shah A. Obinutuzumab: A Novel Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Ann Pharmacother. 2014;48(10):1356-1361.
- Wells 2012** 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. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- Zekry 2010** Zekry D, Loures Valle BH, Lardi C, Graf C, Michel J-P, Gold G, Krause K-H, Herrmann FR. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores. J Clin Epidemiol. 2010;63(9):1036-1044.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.1.1. 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 32. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów):

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- 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.

3.1.2. Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (*Oken 1982, Rzyman 2008*).

Tabela 33. Ocena stanu sprawności chorych według skali ECOG/WHO/Zubrod.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność.
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę.
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku.
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku.
4	Przebywa cały czas w łóżku.
5	Zgon.

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć.

3.1.3. Ocena chorób współistniejących w przewlekłej białaczce limfocytowej – skala CIRS

Skala analizująca choroby współistniejące (CIRS, z ang. *Cumulative Illness Rating Scale*) składa się z 14 punktów oceniających kolejno: serce, ciśnienie krwi, układ krwionośny, układ oddechowy, uszy/nos/gardło, dolną część układu żołądkowo-jelitowego, górną część układu żołądkowo-jelitowego, wątrobę, nerki, układ moczowo-płciowy, układ mięśniowo-szkieletowy, układ endokryny/metaboliczny, układ neurologiczny i stan psychiczny. Każdy narząd/układ ocenia się w 5-stopniowej skali: 1 (brak) – brak objawów w narządzie lub układzie; 2 (łagodne) – obserwowane pogorszenie nie zakłóca normalnej aktywności, leczenie nie jest konieczne, rokowania są bardzo dobre; 3 (umiarkowane) – pogorszenie zakłóca normalną aktywność, leczenie jest wskazane, rokowania są dobre; 4 (ciężkie) – pogorszenie prowadzi do niepełnosprawności, leczenie jest pilnie potrzebne, rokowania są umiarkowane; 5 (bardzo ciężkie) – pogorszenie zagrażające życiu, leczenie jest pilnie potrzebne lub nie przynosi zamierzonych efektów, rokowania są złe (Goede 2014, Hus 2011, Zekry 2010).

3.1.4. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWCLL

Tabela 34. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWCLL (Hallek 2008).

Rodzaj odpowiedzi
<p>Całkowita odpowiedź (CR, z ang. <i>complete response</i>)</p> <p>Spełnienie wszystkich kryteriów po co najmniej 2 miesiącach od zakończenia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba limfocytów we krwi obwodowej $< 4 \times 10^9/l$ • brak istotnej limfadenopatii (np. węzłów chłonnych > 15 mm) w badaniu palpacyjnym lub TK • brak hepatomegalii lub splenomegalii w badaniu palpacyjnym lub TK • brak objawów podmiotowych (objawów B) • liczba neutrofilów $> 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$, bez konieczności podania czynników wzrostu oraz stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny • biopsja szpiku potwierdzająca prawidłową ilość i rodzaj komórek krwiotwórczych, z $< 30\%$ odsetkiem dojrzewających limfocytów oraz brak grudek limfatycznych
<p>Częściowa odpowiedź (PR, z ang. <i>partial response</i>)</p> <p>Spełnienie przynajmniej 1 kryterium przez okres co najmniej 2 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia • redukcja limfadenopatii w badaniu palpacyjnym lub TK, zdefiniowana jako: (I) $\geq 50\%$ zmniejszenie łącznego rozmiaru nie więcej niż 6 węzłów chłonnych lub średnicy największego węzła (lub węzłów) chłonnego przed rozpoczęciem leczenia oraz (II) brak powiększenia jakiegokolwiek węzła chłonnego i brak nowych powiększonych węzłów chłonnych (powiększenie małych węzłów chłonnych < 2 cm] o $< 25\%$ jest uznawane za nieznaczące) • zmniejszenie powiększenia śledziony lub wątroby o $\geq 50\%$ w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem leczenia w badaniu palpacyjnym lub TK • oraz spełnienie przynajmniej 1 z kryteriów: liczba neutrofilów $> 1,5 \times 10^9/l$ lub płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$, bez koniecz-

Rodzaj odpowiedzi

ność podania czynników wzrostu, stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl (lub zwiększenie o 50% w porównaniu do wartości wyjściowej), bez konieczności przetoczenia krwi lub podania erytropoetyny

Stabilna choroba (StD, z ang. *stable disease*)

- brak spełnienia kryteriów całkowitej lub częściowej odpowiedzi, lub progresji choroby

Progresja choroby (PD, z ang. *progressive disease*)

Spełnienie przynajmniej 1 kryterium w trakcie lub po zakończeniu leczenia:

- wystąpienie limfadenopatii
- zwiększenie rozrostu śledziona lub wątroby o $\geq 50\%$ lub wystąpienie *de novo* splenomegalii lub hepatomegalii
- zwiększenie liczby limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$, z liczbą limfocytów typu B wynoszącą $\geq 5000/\mu\text{l}$
- przekształcenie białaczki w nowotwór bardziej agresywny (np. zespół Richtera), w razie możliwości potwierdzone biopsją węzłów chłonnych
- wystąpienie cytopenii związanej z CLL po zakończeniu leczenia, zdefiniowanej jako: zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl lub do < 10 g/dl lub zmniejszenie liczby płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ (o $> 50\%$) odnotowane co najmniej 3 miesiące po zakończeniu terapii, w przypadku naciekania komórek nowotworowych potwierdzonego w wyniku biopsji szpiku kostnego (wystąpienie cytopenii w trakcie leczenia nie jest uznane za progresję choroby, ale za działanie niepożądane stosowanych leków)

3.1.5. Ocena jakości życia – kwestionariusz QLQ-C30

Kwestionariusz QLQ-C30 został opracowany przez *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) i składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskale jakości życia, podskale funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskale objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (*Dancey 2004*).

3.2. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl, rytuksymab + chlorambucyl

Goede 2014	Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. The New England journal of medicine. 2014;370(12):1101-1110.
Goede 2014 (Goede 2013)	Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy M-S, Wickham N, De Guibert S, Ritgen M, Langerak AW, Bieska G, Engelke A, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: Results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. Leukemia. 2013;27(5):1172-1174.
Goede 2014 (Goede 2015)	Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF, Montillo M, Fegan C, Asikanius E, Humphrey K, Fingerle-Rowson G, Hallek M. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia accepted article preview 30 January 2015; doi: 10.1038/leu.2015.14.
Goede 2014 (doniesienie Goede 2013a)	Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, et al. Head-To-Head Comparison Of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) Versus Rituximab Plus Clb In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Co-Existing Medical Conditions (Comorbidities): Final Stage 2 Results Of The CLL11 Trial. ASCO Annual Meeting, May 31-June 4, 2013, Chicago, IL.
Goede 2014 (doniesienie Goede 2014a)	Goede V. et. al. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) after Treatment Failure of Clb Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study. 56 ASH annual meeting 2014, abstract nr 3327.

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

Hertlein A. Chronic lymphatic leukemia: Combination therapy with obinutuzumab improves prospects for elderly patients. *Med Monatsschr Pharm.* 2013;36(10):394-395.

Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, Frances-Lasserre S, Carlile DJ, Crump M. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood.* 2012;119(22):5118-5125.

Opracowanie wtórne – opis wyników badania *Goede 2014*, przedstawionych w publikacji uwzględnionej w raporcie *Goede 2014*, publikacja nie spełniała kryterium przeglądu systematycznego

Nieodpowiednia populacja – w badaniu włączano chorych na NHL lub CLL, z nawrotem choroby lub opornych na wcześniejszą terapię

3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD008079. DOI: 10.1002/14651858.CD008079.pub2.

Illidge T, Cheadle EJ, Donaghy C, Honeychurch J. Update on obinutuzumab in the treatment of B-cell malignancies. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(10):1507-1517.

Jain P, O'Brien S. Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(2):169-182.

Molica S. Progress in the treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: results of the German CLL-11 trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014:1-7.

Nabhan C, Rosen ST. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2014;

przegląd systematyczny (baza danych: Medline, Cochrane; konferencje: ASH, ASCO, EHA, ESMO); stosowanie rytuksymabu, ofatumumabu i innych przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 w terapii CLL; podano informację, że poszukiwano badań dla obinutuzumabu, ale nie odnaleziono żadnej publikacji (nie włączono żadnego badania oceniającego ten lek, żadna publikacja dotycząca tego leku nie była również analizowana w pełnym tekście)

brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach i słowach kluczowych, liczbie trafień i publikacjach analizowanych w pełnym tekście); opis obinutuzumabu w terapii nowotworów B-komórkowych (w tym CLL i NHL)

przegląd systematyczny (baza danych: PubMed, konferencje: ASCO, ASH, EHA, IWCLL), ocena przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 w terapii CLL; dla obinutuzumabu dostępne wyniki badań w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (opornej na leczenie lub z nawrotem choroby), a dla populacji wcześniej nieleczonej – tylko dane z fazy wstępnej do badania uwzględnionego w niniejszym raporcie (*Goede 2014*), w której analizowano bezpieczeństwo i tolerancję terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, dane z właściwego etapu badania RCT nie były jeszcze dostępne

brak znamion przeglądu systematycznego – nie podano informacji o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach i słowach kluczowych, publikacja przedstawia opinię eksperta na temat badania CLL-11 i krótką dyskusję jego wyników.

przegląd systematyczny (PubMed, Cochrane, Scopus, Google Scholar) dotyczący ogólnie przewlekłej białaczki limfatycznej; nie oce-

312(21):2265-2276.

Owen C, Stewart DA. Obinutuzumab for the treatment of lymphoproliferative disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(3):343-351.

Owen CJ, Stewart DA. Obinutuzumab for B-cell malignancies. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(8):1197-1205.

niano szczegółowo skuteczności określonych schematów leczenia, a jedynie przedstawił dostępne terapie; autorzy wspominają badanie *Goede 2014*, ale bez pełnych wyników, podając jedynie że obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem znamienne zwiększał mediany PFS oraz OS w porównaniu do chlorambucylu, oraz PFS w porównaniu do rytuksymabu.

brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach i słowach kluczowych, liczbie trafień i publikacjach analizowanych w pełnym tekście); opis obinutuzumabu w terapii zaburzeń limfoproliferacyjnych (w tym CLL)

brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano informacji o przeszukanych bazach danych, zastosowanych kwerendach i słowach kluczowych, liczbie trafień i publikacjach analizowanych w pełnym tekście); opis obinutuzumabu w terapii nowotworów B-komórkowych (w tym CLL)

3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do dnia 4 maja 2015 roku.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	obinutuzumab[all]	122
2	chronic lymphatic leukemia[all]	15896
3	chronic lymphocytic leukemia[all]	19628
4	#2 OR #3	20841
5	#1 AND #4	76

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'obinutuzumab' OR 'obinutuzumab'/exp OR obinutuzumab AND [embase]/lim	586
2	'chronic lymphatic leukemia' OR 'chronic lymphatic leukemia'/exp AND [embase]/lim	25227
3	'chronic lymphocytic leukemia' AND [embase]/lim	16521
4	#2 OR #3	27219
5	#1 AND #4	336

Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	obinutuzumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	19
2	chronic lymphatic leukemia in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	142
3	chronic lymphocytic leukemia in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	600
4	#2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	638
5	#1 and #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	8

3.6. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 38. Charakterystyka (critical appraisal) badania Goede 2014.

Goede 2014 (publikacje Goede 2013, Goede 2014, Goede 2015; doniesienie Goede 2013a; NCT01010061)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	Brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	189 (w 26 krajach)
Okres obserwacji	<p>Mediana okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>1. etap badania</u>: 23 miesiące w momencie aktualizacji analizy <u>G-Clb vs Clb</u> z odcięciem danych w maju 2013 r.; <u>2. etap badania</u>: 19 miesięcy w momencie analizy <u>G-Clb vs R-Clb</u> z odcięciem danych w maju 2013 r.; mediany (zakres) liczby cykli leczenia: 6 (1-6) dla obu grup
Oszacowanie wielkości próby	<p>Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) terapii obinutuzumabem i chlorambucylem nad monoterapią chlorambucylem (1. etap badania) i nad rytuksymabem i chlorambucylem (2. etap badania) we wpływie na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby;</p> <p>Wielkość populacji oszacowano tak, aby badanie miało $\geq 80\%$ moc do wykazania różnic pomiędzy grupami, przy poziomie istotności $p = 0,05$ dla porównań dwustronnych, przy założeniu wystąpienia określonej liczby zdarzeń i median PFS wynoszących 27 miesięcy dla grupy G-Clb oraz 20 i 12 miesięcy odpowiednio dla grup R-Clb i Clb</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>1. etap badania</u>: porównanie G-Clb vs Clb oraz R-Clb vs Clb, data odcięcia danych odpowiednio: lipiec 2012 r. i sierpień 2012 r.; aktualizacja obu analiz: maj 2013 r.; <u>2. etap badania</u>: porównanie: G-Clb vs R-Clb: data odcięcia danych: maj 2013 r.
Analiza statystyczna	<p>W ocenie głównego punktu końcowego zastosowano test log-rank, z dopasowaniem stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji Bineta; zaplanowano dwie analizy wstępne (<i>interim</i>) z zastosowaniem kryteriów O'Brien-Fleminga, z funkcją wydatkowania błędu I rodzaju Lan-DeMetsa (pierwsza analiza w trakcie 1. etapu badania, po odcięciu danych w sierpniu 2012 r.; druga podczas 2. etapu, po odcięciu danych w maju 2013 r.).</p> <p>Przyjęto poziom istotności statystycznej: $p = 0,05$.</p> <p>Przedstawiono wyniki dotyczące porównania terapii skojarzonych G-Clb vs R-Clb oraz aktualizację porównania G-Clb vs Clb z datą odcięcia danych w maju 2013 r., a także wyniki pierwszego porównania G-Clb vs Clb z odcięciem danych w lipcu 2012 r.</p> <p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza (INV) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC) przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) czas do rozpoczęcia drugiej linii leczenia odpowiedź na leczenie według kryteriów <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (IWCLL)
Punkty końcowe	<p>Klasyfikacja AOTMiT IIA</p> <p>Sponsor Hoffmann-La Roche</p>

Goede 2014 (publikacje Goede 2013, Goede 2014, Goede 2015; doniesienie Goede 2013a; NCT01010061)

- ocena remisji molekularnej – brak (-) lub obecność (+) komórek białaczkowych w szpiku lub krwi (choroby resztkowej – MRD) 3 miesiące po zakończeniu leczenia
- ocena jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Okres leczenia: 6 cykli 28-dniowych

- **G-Clb:** obinutuzumab w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, następnie w 1. dniu w kolejnych cyklach + chlorambucyl w 1. i 15. dniu cyklu każdego cyklu;
- **R-Clb** (aktywna kontrola): rytuksymab w 1. dniu każdego cyklu + chlorambucyl w 1. i 15. dniu każdego cyklu
- **Clb** (aktywna kontrola): chlorambucyl w 1. i 15. dniu każdego cyklu

Dawkowanie leków: obinutuzumab dożylnie 1000 mg, rytuksymab dożylnie 375 mg/m² pc. w 1. cyklu, później 500 mg/m² pc. w kolejnych cyklach (cykle 2-6), chlorambucyl doustnie 0,5 mg/kg mc. (w dawce równej medianie dawki w badaniach potwierdzających niemniejszą skuteczność [*non-interiory*] chlorambucylu w porównaniu z fludarabiną u chorych z CLL);

W wyniku zmiany protokołu (17 października 2011 r.) zmniejszono dawkę obinutuzumabu podczas pierwszego cyklu leczenia (i wydłużono czasu wlewu leku) w celu kontroli działań niepożądanych (u 140 chorych)

Modyfikacja leczenia: czasowe wstrzymanie lub całkowite przerwanie terapii, lub opóźnienie dawki leku w celu kontroli działań niepożądanych;

Dodatkowe leczenie: premedykacja allopurynolem, paracetamolem, lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami oraz przyjmowanie płynów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem leku i zespołu rozpadu guza (u chorych z liczbą limfocytów > 25 × 10⁹/l po 12 kwietnia 2011 r. i u wszystkich chorych po 25 czerwca 2011 r.); leki przeciwnadciśnieniowe (zabronione po 17 października 2011 r.)

Populacja

Kryteria włączenia

- przewlekła białaczka limfocytowa z ekspresją antygenu CD20 (CLL CD20+), potwierdzona według kryteriów IWCLL
- choroba objawowa lub w stopniu zaawansowania C w klasyfikacji Bineta, wymagająca rozpoczęcia terapii
- brak wcześniejszego leczenia
- istotne kliniczne choroby współistniejące – całkowity wyniki w skali CIRS > 6 punktów lub klirens kreatyniny 30-69 ml/min. oszacowany za pomocą formuły Cockcroft-Gaulta
- całkowita liczba neutrofilów ≥ 1,5 × 10⁹/l i płytek krwi ≥ 75 × 10⁹/l (dopuszczano mniejsze wartości obu parametrów pod warunkiem, że cytopenia była spowodowana chorobą współistniejącą i u chorego nie występowały inne zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. zespół mielodysplastyczny, hipoplazja szpiku kostnego)
- wiek ≥ 18 lat
- oczekiwana długość życia > 6 miesięcy
- gotowość do przestrzegania protokołu badania
- kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym pod warunkiem: sterylizacji chirurgicznej (lub dodatkowo u kobiet ≥ 2 lata po menopauzie), lub po wyrażeniu gotowości do stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia oraz w okresie 6 i 12 miesięcy po jego zakończeniu, odpowiednio u mężczyzn otrzymujących chlorambucyl i u kobiet przyjmujących przeciwciała monoklonalne

Kryteria wykluczenia

- wcześniejsza terapia CLL
- rozwój CLL w agresywną postać NHL (transformacja Richtera)
- przyjęcie jakiegokolwiek żywej szczepionki w okresie ≤ 28 dni przed randomizacją
- dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-HBV i anti-HCV (dopuszczano udział chorych z przeciwciałami przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV, pod warunkiem

Goede 2014 (publikacje Goede 2013, Goede 2014, Goede 2015; doniesienie Goede 2013a; NCT01010061)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wyniku skali CIRS (zakres) [pkt], ocena chorób współistniejących	Stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji Bineta, n (%)					
					A:	B:	C:			
niewykrywalnego stężenia RNA wirusa) <ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie ≥ 1 organu lub układu narządów ocenione na 4 punkty w klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem oczu, uszu, jamy nosowej, gardła i krtani • nieprawidłowa czynność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) i wątroby • nowotwór złośliwy w wywiadzie, utrudniający przestrzeganie protokołu przez chorego lub interpretację wyników (dopuszczano udział chorych z wyleczonym nowotworem, pod warunkiem, że był w stadium remisji bez leczenia przez ≥ 2 lata przed włączeniem) • aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybiczne wymagające leczenia systemowego • potwierdzone zakażenie HIV-1 lub wirusem ludzkiej białaczki T-komórkowej typu 1 • ciężkie (<i>severe</i>) reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na mysie lub humanizowane przeciwciała monoklonalne; potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na humanizowane przeciwciała monoklonalne (<i>murine products</i>) • nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakikolwiek inny składnik leku • ciąża lub karmienie piersią 										
<u>1. etap badania (G-Clb vs Clb)</u>										
G-Clb	238	74 (39-88)	140 (59%)	8 (1-20)	A:	55 (23%)	B:	98 (41%)	C:	85 (36%)
R-Clb	233	73 (40-90)	149 (64%)	8 (0-18)	A:	49 (21%)	B:	100 (43%)	C:	84 (36%)
Clb	118	72 (43-87)	75 (64%)	8 (0-18)	A:	24 (20%)	B:	50 (42%)	C:	44 (37%)
<u>2. etap badania (G-Clb vs R-Clb)</u>										
G-Clb	333	74 (39-89)	203 (61%)	8 (0-22)	A:	74 (22%)	B:	142 (43%)	C:	117 (35%)
R-Clb	330	73 (40-90)	204 (62%)	8 (0-18)	A:	74 (22%)	B:	135 (41%)	C:	121 (37%)
Wyjściowe różnice między grupami	wyjściowe charakterystyki chorych były porównywalne pomiędzy grupami									
Przeptyw chorych	Randomizacja (ocena skuteczności)	Otrzymanie leczenia	Ocena bezpieczeństwa	Przerwanie leczenia	Utrata z obserwacji					
Skrining: N = 931 → Randomizacja: N = 781 (w tym faza wstępna: N = 6)										
<u>1. etap badania</u>										
G-Clb	238	236 (99%)	48 (20%)	0 (0%)						
R-Clb	233	230 (99%)	29 (12%)	0 (0%)						

Goede 2014 (publikacje Goede 2013, Goede 2014, Goede 2015; doniesienie Goede 2013a; NCT01010061)

Clb	118	116 (98%)	40 (34%)	0 (0%)
2. etap badania (dodatkowa randomizacja 192 chorych)				
G-Clb	333	331 (99%)	336 (patrz uwagi)	67 (20%)
R-Clb	330	326 (99%)	321 (patrz uwagi)	43 (13%)
Wyniki				

Skuteczność kliniczna

1. etap badania (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)

❖ G-Clb vs Clb (N = 238 vs N = 118)

- **mediana PFS** [mies.] (w ocenie badacza): 23,0 vs 10,9, HR = 0,14 (95% CI: 0,09; 0,21), p < 0,0001
- **mediana OS** [mies.]: nie osiągnięto; HR = 0,68 (95% CI: 0,29; 1,60), p = 0,382
- **ORR**: 97,7% vs 30,2%
 - CR: 22,2% vs 0%
 - PR: 75,5% vs 30,2%
- **remisja molekularna** (brak MRD w ocenie centralnej):
 - szpik kostny (n = 88 vs n = 30): 17,0% vs 0%
 - krew (n = 132 vs n = 80): 31,1% vs 0%

❖ G-Clb vs Clb (N = 238 vs N = 118) (aktualizacja analizy)

- **mediana PFS** [mies.] (w ocenie badacza): 26,7 vs 11,1, HR = 0,18 (95% CI: 0,13; 0,24), p < 0,001
- **mediana OS** [mies.]: nie osiągnięto; liczba zdarzeń: 9% vs 20%, HR = 0,41 (95% CI: 0,23; 0,74), p = 0,002
- **ORR**: 77,3% vs 31,4%, p < 0,001
 - CR: 22,3% vs 0%
 - PR: 55,0% vs 31,4%
- **mediana EFS** [mies.]: 26,1 vs 10,8, HR = 0,19 (95% CI: 0,33; 0,42), p < 0,0001
- **mediana czasu do rozpoczęcia drugiej linii leczenia** [mies.]: nie osiągnięto vs 14,8, HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,35), p < 0,0001

2. etap badania (odcięcie danych: maj 2013 r.)

❖ G-Clb vs R-Clb (N = 333 vs N = 330)

- **mediana PFS** [mies.] (w ocenie badacza): 26,7 vs 15,2, HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49), p < 0,001
- **mediana OS** [mies.]: nie osiągnięto; liczba zdarzeń: 8% vs 12%, HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06), p = 0,08
- **ORR** (N = 333 vs N = 329): 78,7% vs 65,1%, p < 0,001
 - CR: 20,7% vs 7,0%
 - PR: 57,7% vs 58,1%
- **remisja molekularna** (brak MRD w ocenie centralnej):
 - szpik kostny (n = 133 vs n = 114): 19,5% vs 2,6%, p < 0,001
 - krew (n = 231 vs n = 243): 37,7% vs 3,3%, p < 0,001
- **mediana EFS** [mies.]: 26,1 vs 14,3, HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), p < 0,0001
- **mediana czasu do rozpoczęcia drugiej linii leczenia** [mies.]: nie osiągnięto vs 30,8, HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018

3. aktualizacja danych (data odcięcia: kwiecień 2014 r.)

❖ G-Clb vs Clb (N = 238 vs N = 118)

- **mediana PFS** [mies.]: 29,9 vs 11,1, HR = 0,18 (95% CI: 0,14; 0,24), p < 0,0001
- **mediana OS** [mies.]: nie osiągnięto; liczba zdarzeń: 16% vs 29%, HR = 0,47 (95% CI: 0,29; 0,76), p = 0,0014

❖ G-Clb vs R-Clb (N = 333 vs N = 330)

- **mediana PFS** [mies.]: 29,2 vs 15,4, HR = 0,40 (95% CI: 0,33; 0,50), p < 0,001

Goede 2014 (publikacje Goede 2013, Goede 2014, Goede 2015; doniesienie Goede 2013a; NCT01010061)

- **mediana OS** [mies.]: nie osiągnięto; liczba zdarzeń: 14% vs 19%, HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,02), p = 0,0632

Bezpieczeństwo

1. etap badania (odcięcie danych: lipiec 2012 r.)

❖ *G-Clb vs Clb (N = 240 vs N = 116)*

- **jakiegokolwiek AEs \geq 3. stopnia**: 67% vs 41%
- **reakcje związane z wlewem leku**: 21% vs nd.
- **neutropenia**: 34% vs 15%
- **infekcje**: 6% vs 11%

❖ *G-Clb vs Clb (N = 241 vs N = 116) (aktualizacja analizy)*

- **jakiegokolwiek AEs**: 94% vs 83%
- **najczęstsze AEs** (w grupie G-Clb): neutropenia: 41% vs 18%; trombocytopenia: 15% vs 8%, nudności (13% vs 25%), niedokrwistość (12% vs 10%)
- **jakiegokolwiek AEs \geq 3. stopnia**: 73% vs 50%
- **jakiegokolwiek SAEs**: 41% vs 38%
- **najczęstsze SAEs**: infekcje: 12% vs 15%, reakcje związane z wlewem leku: 11% vs nd.

2. etap badania (odcięcie danych: maj 2013 r.)

❖ *G-Clb vs R-Clb (N = 336 vs N = 321)*

- **jakiegokolwiek AEs**: 89% vs 94%
- **najczęstsze AEs** (w grupie G-Clb): neutropenia: 33% vs 28%; reakcje związane z wlewem leku: 20% vs 4%
- **jakiegokolwiek AEs \geq 3. stopnia**: 70% vs 55%
- **jakiegokolwiek SAEs**: 39% vs 32%
- **najczęstsze SAEs**: infekcje: 13% vs 14%; wystąpienie drugiego nowotworu: 6% vs 6%; reakcje związane z wlewem leku: 10% vs 2%
- AEs 5. stopnia w grupie G-Clb były głównie nowotwory, a w grupie Clb – infekcje
- nie odnotowano zgonów związanych z wlewem leku

Uwagi

- badanie przeprowadzono w dwóch etapach:
 - 1. etap: porównanie terapii skojarzonych: G-Clb i R-Clb vs monoterapia Clb; włączenie i randomizacja odpowiednio w stosunku 2:2:1, zakończona po przydzieleniu 118 chorych do grupy Clb: liczebność grup odpowiednio: N = 238 vs N = 233 vs N = 118 → dalsza randomizacja w stosunku 1:1 do grup terapii skojarzonych, obejmująca dodatkowych 192 chorych włączonych bezpośrednio do 2. etapu badania;
 - 2. etap: porównanie terapii dwóch skojarzonych: G-Clb vs R-Clb; randomizacja w stosunku 1:1; liczebność grup odpowiednio: N = 333 vs N = 336
- nie przedstawiono wyników porównania R-Clb vs Clb, gdyż takie porównanie nie stanowiło przedmiotu oceny w niniejszym raporcie
- opis metody randomizacji: blokowa, z zastosowaniem systemów IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: region geograficzny, stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji Bineta
- w badaniu nie zastosowano zaślepienia odnośnie ocenianych interwencji
- chorych włączano w okresie od kwietnia 2010 do lipca 2012 roku
- w trakcie 2. etapu badania 5 chorych włączonych do grupy R-Clb błędnie otrzymało \geq 1 dawkę obinutuzumabu, dlatego w ocenie bezpieczeństwa zostało uwzględnionych w grupie G-Clb
- zaplanowano *cross over* chorych otrzymujących chlorambucyl w monoterapii na terapię skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem w momencie wystąpienia progresji choroby w trakcie lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (w ocenie badacza i potwierdzonej przez sponsora badania)
- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy rozpoczęli leczenie
- ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWCLL – w trakcie i 3 miesiące po zakończeniu leczenia; całkowita odpowiedź potwierdzana badaniem TK i biopsją szpiku kostnego, a częściowa odpowiedź wyłącz-

Goede 2014 (publikacje Goede 2013, Goede 2014, Goede 2015; doniesienie Goede 2013a; NCT01010061)

nie badaniem CT

- badanie rozpoczęto od fazy wstępnej mającej na celu określenia możliwości zastosowania schematu leczenia obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, w fazie wstępnej uczestniczyło 6 chorych (później włączeni bez randomizacji do grupy G-Clb); wszyscy ukończyli terapię i uzyskali odpowiedź na leczenie (żaden nie przerwał leczenia), na tej podstawie rozpoczęto rekrutację chorych w kwietniu 2010 roku i randomizację w 1. etapie badania (wyniki fazy wstępnej zawiera publikacja *Goede 2013*)

3.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	opracowanie streszczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo, uaktualnienie badań wtórnych
[Redacted]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, opis skal
[Redacted]	opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis metodyki badań RCT (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), charakterystyka badań RCT, skróty opis wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, kwerendy i liczba trafień, opis skal, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	bieżące konsultacje medyczne
[Redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

3.8. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	14
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	14
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.....	15
Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem.	20
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; badanie Goede 2014.	30
Tabela 6. Wynik oceny jakości badania Goede 2014 według skali Jadad.	31
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu Goede 2014.	31
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniu włączonych do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; badanie Goede 2014.	34
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu włączonym do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; badanie Goede 2014.	36
Tabela 10. Charakterystyka schematów stosowania chlorambucylu w badaniach klinicznych III fazy dotyczących chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (dane zamieszczone w załączniku publikacji i protokole badania Goede 2014).....	38
Tabela 11. Opis interwencji stosowanych w badaniu Goede 2014 włączonym do oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem.....	39
Tabela 12. Ekspozycja chorych na leczenie w poszczególnych grupach badania Goede 2014.	40
Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	41
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby w wybranych podgrupach chorych; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	43
Tabela 15. Przeżycie całkowite; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	44
Tabela 16. Przeżycie wolne od zdarzenia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	45
Tabela 17. Czas do rozpoczęcia II linii leczenia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	46
Tabela 18. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	47
Tabela 19. Odpowiedź na leczenie u chorych zmieniających (cross over) monoterapię Clb na terapię skojarzoną G-Clb; badanie Goede 2014.	48
Tabela 20. Odpowiedź na leczenie w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wieku; Clb na terapię skojarzoną G-Clb; badanie Goede 2014.....	49

Tabela 21. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła remisja molekularna; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	50
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła remisja molekularna i odpowiedź na leczenie wg kryteriów IWCLL; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	52
Tabela 23. Liczba i odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych (AEs 5. stopnia wg CTCAE) ogółem i AEs związanych z leczeniem; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	54
Tabela 24. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (serious) działania niepożądane; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	55
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	56
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	57
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	60
Tabela 28. Liczba i odsetek chorych, u których przerwano lub zmodyfikowano leczenie z powodu działań niepożądanych; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.	63
Tabela 29. Zestawienie działań niepożądanych, które występowały z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) u pacjentów przyjmujących produkt GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu z pacjentami leczonymi chlorambucylem w monoterapii lub rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem (Badanie kliniczne BO21004/CLL11)*	66
Tabela 30. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu.	72
Tabela 31. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl, rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014.....	78
Tabela 32. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	93
Tabela 33. Ocena stanu sprawności chorych według skali ECOG/WHO/Zubrod.	93
Tabela 34. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWCLL (Hallek 2008).....	94
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	99
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier....	99
Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.....	99
Tabela 38. Charakterystyka (critical appraisal) badania Goede 2014.	100

3.9. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	28
Wykres 2. Przepływ chorych w badaniu Goede 2014.	33