

# **Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)**

Analiza kliniczna

---



Warszawa 2015



**Autorzy raportu:**

[REDAKTOWANE] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDAKTOWANE]; koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]; koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]; koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Itzecka 24  
02-135 Warszawa  
Polska  
Tel. +48 222 37 63 01, Fax. +48 22 237 60 39

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]



## SPIS TRESCI

<b>SPIS TRESCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>11</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>15</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>21</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>22</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>23</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	23
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	24
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	27
3.5 Metody syntezy danych.....	28
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>30</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	30
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	30
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	32
4.2.1 Metodologia i wiarygodność badań pierwotnych ibrutinibu włączonych do analizy klinicznej.....	34
4.2.2 Opis populacji.....	39
4.2.3 Opis punktów końcowych.....	45
4.2.4 Wyniki badania randomizowanego ibrutinibu .....	48
4.2.4.1 Skuteczność .....	48
4.2.4.1.1 Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i> ) .....	48
4.2.4.1.2 Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i> ) .....	50
4.2.4.1.3 Odpowiedź na leczenie.....	52
4.2.4.2 Bezpieczeństwo .....	53
4.2.5 Ibrutinib (analiza danych z 4 badań klinicznych).....	63
4.2.5.1 Skuteczność .....	63
4.2.5.1.1 Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby .....	63

4.2.5.1.2	Odpowiedź na leczenie.....	65
4.2.5.1.2.1	Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) .....	65
4.2.5.1.2.2	Całkowita odpowiedź (CR/CRi).....	67
4.2.5.1.2.3	Częściowa odpowiedź (PR).....	69
4.2.5.1.2.4	Częściowa odpowiedź z limfocytosą (PR+L).....	71
4.2.5.1.2.5	Stabilizacja choroby.....	72
4.2.5.1.2.6	Progresja choroby.....	74
4.2.5.2	Bezpieczeństwo .....	74
4.2.6	Porównywalność danych (ibrutynib vs komparatory).....	104
4.2.7	Ibrutynib vs ofatumumab (zestawienie danych).....	107
4.2.7.1	Skuteczność .....	109
4.2.7.2	Bezpieczeństwo .....	114
4.2.8	Ibrutynib vs BR (zestawienie danych).....	115
4.2.8.1	Skuteczność .....	117
4.2.8.2	Bezpieczeństwo .....	120
4.2.9	Ibrutynib vs BR (porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC)..	121
4.2.10	Ibrutynib vs R+HDMP (zestawienie danych).....	123
4.2.10.1	Skuteczność.....	125
4.2.10.2	Bezpieczeństwo.....	128
4.2.11	Ibrutynib vs „wybór lekarza” (porównanie pośrednie).....	128
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>131</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>133</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	133
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	134
6.2.1	Charakterystyka zakwalifikowanych badań .....	134
6.2.1.1	Badania ibrutynibu.....	134
6.2.1.2	Badania ofatumumabu.....	135
6.2.1.3	Badania schematu BR.....	135
6.2.1.4	Badania schematu R+ HDMP .....	136
6.2.2	Wyniki badania randomizowanego .....	136
6.2.3	Porównywalność danych.....	138
6.2.4	Ibrutynib vs komparatory (zestawienie danych z odnalezionych badań) ...	140

6.2.4.1	Skuteczność .....	140
6.2.4.1.1	Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby .....	140
6.2.4.1.2	Odpowiedź na leczenie .....	141
6.2.4.2	Bezpieczeństwo .....	146
6.2.5	Ibrutinib vs BR (porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC)..	149
6.2.6	Ibrutinib vs „wybór lekarza” (porównanie pośrednie).....	149
6.3	Wyniki innych analiz i dodatkowe odnalezione dane .....	150
6.3.1	Przeglądy systematyczne.....	150
6.3.2	Wyniki 16-miesięcznej obserwacji pacjentów w badaniu Byrd 2014 .....	150
6.3.3	Wyniki z 3-letniej obserwacji pacjentów z CLL/SLL leczonych ibrutinibem 154	
6.3.4	Wyniki badania NCT01313689, w którym porównano ofatumumab z „wyborem lekarza” (dane opublikowane w postaci materiałów konferencyjnych) 158	
6.3.5	Informacje na temat bezpieczeństwa ibrutinibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA .....	162
<b>7</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>163</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>164</b>
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu, BR, R-HDMP i ofatumumabu we wskazaniach przewlekła białaczka limfocytowa i mały chłoniak z komórek B w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 11.09.2015 r.....	164
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu, BR, R-HDMP i ofatumumabu we wskazaniach przewlekła białaczka limfocytowa i mały chłoniak z komórek B w bazie EMBASE na dzień 11.09.2015 r. .	166
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu, BR, R-HDMP i ofatumumabu we wskazaniach przewlekła białaczka limfocytowa i mały chłoniak z komórek B w bazie Cochrane na dzień 11.09.2015 r.	168
8.4	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp .....	170
8.5	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 171	
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących ibrutinibu w terapii opornej/nawrotowej postaci CLL .....	175
8.7	Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	175

---

8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia .....	177
8.9	Charakterystyka badań pierwotnych ofatumumabu.....	178
8.9.1	Metodologia i wiarygodność.....	178
8.9.2	Opis populacji.....	182
8.9.3	Opis punktów końcowych.....	187
8.9.4	Skuteczność.....	188
8.9.4.1	Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	188
8.9.4.2	Odpowiedź na leczenie .....	188
8.9.4.2.1	Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) .....	188
8.9.4.2.2	Całkowita odpowiedź (CR/CRi).....	192
8.9.4.2.3	Częściowa odpowiedź (PR/nPR) .....	194
8.9.4.2.4	Stabilizacja choroby.....	196
8.9.4.2.5	Progresja choroby .....	198
8.9.5	Bezpieczeństwo .....	201
8.10	Charakterystyka badań pierwotnych schematu BR.....	224
8.10.1	Metodologia i wiarygodność.....	224
8.10.2	Opis populacji.....	227
8.10.3	Opis punktów końcowych.....	231
8.10.4	Skuteczność.....	232
8.10.4.1	Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	232
8.10.4.2	Odpowiedź na leczenie.....	232
8.10.5	Bezpieczeństwo .....	234
8.11	Charakterystyka badań pierwotnych schematu R+HDMP.....	239
8.11.1	Metodologia i wiarygodność.....	239
8.11.2	Opis populacji.....	243
8.11.3	Opis punktów końcowych.....	247
8.11.4	Skuteczność.....	247
8.11.4.1	Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	247
8.11.4.2	Odpowiedź na leczenie.....	248
8.11.5	Bezpieczeństwo .....	250



8.12	Metodyka porównania pośredniego przeprowadzonego na zlecenie firmy Janssen przez firmę Evidera.....	256
8.13	Założenia metody porównania pośredniego Buchera .....	259
8.14	Metodyka MAIC (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> ).....	261
8.15	Skala sprawności WHO/Zubroda/ECOG .....	265
8.16	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych .....	266
8.17	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	267
<b>SPIS TABEL.....</b>		<b>268</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>		<b>272</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>		<b>280</b>



## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available case analysis</i> )
AIHA	aktywna autoimmunologiczna anemia hemolityczna (ang. <i>active autoimmune hemolytic anemia</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
BR	schemat leczenia składający się z bendamustyny i rytuksymabu
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i> )
CD	antygen różnicowania komórkowego (ang. <i>cluster of differentiation; gronko różnicowania</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
CR	całkowita odpowiedź/remisja (ang. <i>complete response/remission</i> )
CRi	całkowita odpowiedź/remisja bez całkowitej regeneracji szpiku kostnego (ang. <i>complete response/remission with incomplete bone marrow recovery</i> )
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>common terminology criteria for adverse events</i> )
del17p	delecja krótkiego ramienia chromosomu 17
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescence in-situ hybridization</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )

---

INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
m.	Mediana
MRD	choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane
N	liczba pacjentów w grupie/badaniu
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nPR	częściowa odpowiedź z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfocytocznymi (ang. <i>nodular partial response</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i> )
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PR	częściowa odpowiedź/remisja (ang. <i>partial response/remission</i> )
PR+L	częściowa odpowiedź/remisja z limfocytozą (ang. <i>partial response/remission with lymphocytosis</i> )
R-CHOP	schemat leczenia składający się z rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny, prednisonu i doksorubicyny
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

---

RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
R+HDMP	schemat leczenia składający się z rytuksymabu i wysokiej dawki metyloprednizolonu (ang. <i>rituximab and high-dose methylprednisolone</i> )
R/R CLL	oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. <i>relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia</i> )
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> )
sd	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SLL	mały chłoniak z komórek B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> )
TP53	gen kodujący białko p53, umiejscowiony na chromosomie 17 w locus 17p131
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )



## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i innych narządach. CLL jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. Według polskich wytycznych leczenia CLL standaryzowany współczynnik zachorowalności na tę chorobę wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie. Natomiast współczynnik chorobowości CLL w Polsce, oszacowany na podstawie danych NFZ o liczbie pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2011-2013, wynosi ok. 30/100 tys. mieszkańców.

Ibrutinib jest silnym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Kinaza tyrozynowa Brutona jest cząsteczką sygnałową kompleksu receptorów na powierzchni komórek B, która odgrywa ważną rolę w przeżyciu złośliwych komórek B. Ibrutinib blokuje tym samym wzrost i dzielenie się limfocytów B. Na terenie Unii Europejskiej ibrutinib jest wskazany do leczenia trzech nowotworów wywodzących się z limfocytów B: chłoniaka z komórek płaszczka, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz makroglobulinemii Waldenströma.

### Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Komparatorami w analizie klinicznej są ofatumumab, schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) oraz schemat R+HDMP (rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu). Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego ibrutinibu z „wyborem lekarza” przeprowadzonego na zlecenie firmy *Janssen* przez firmę *Evidara*. „Wybór lekarza”, stanowiący komparator w porównaniu pośrednim, odzwierciedla szerokie spektrum innych możliwości terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL.

### Metody

W dniu 11.09.2015 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ibrutinibu w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Przeszukano bazy medyczne MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane, strony agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa odnalezionych artykułów oraz rejestrów badań klinicznych. Powyższe źródła przeszukano równocześnie w kierunku badań pierwotnych ofatumumabu oraz schematów

leczenia: BR i R+HDMP. Poszukiwano badań klinicznych oraz prospektywnych badań obserwacyjnych i opisowych spełniających predefiniowane kryteria.

## **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

### Odnalezione badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do analizy klinicznej:

- 4 badania ibrutynibu: 1 badanie RCT, w którym komparatorem był ofatumumab oraz 3 niekontrolowane badania kliniczne fazy II i Ib/II;
- 4 badania ofatumumabu: 1 badanie RCT, w którym komparatorem była dowolna terapia CLL (inna niż ofatumumab) zastosowana z wyboru lekarza oraz 3 niekontrolowane badania kliniczne fazy II, I/II i I;
- 3 badania schematu BR: 1 badanie RCT, w którym komparatorem był chlorambucyl + rytuksymab, 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II oraz 1 prospektywną serię przypadków;
- 3 badania schematu R+HDMP: 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II, 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną leczoną HDMP oraz 1 prospektywną serię przypadków.

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy klinicznej umożliwiły porównanie bezpośrednie ibrutynibu tylko z jednym komparatorem - ofatumumabem (badanie RESONATE). Odnalezione badania schematów BR i R+HDMP oraz dodatkowe badania ofatumumabu nie umożliwiły przeprowadzenia porównania pośredniego z ibrutynibem. Ibrutynib z BR i R+HDMP porównano jakościowo. Ponadto przedstawiono wyniki analizy MAIC ibrutynibu i schematu BR przeprowadzonej przez firmę *Evidera* na zlecenie firmy *Janssen*.

### Wyniki randomizowanego badania klinicznego ibrutynibu

#### *Ocena skuteczności*

W badaniu Byrd 2014 (RESONATE) wykazano, że ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem statystycznie istotnie poprawił PFS (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32;  $p<0,001$ ) oraz OS (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79;  $p=0,005$ ) w populacji pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL.

Ponadto analiza danych z badania Byrd 2014 wykazała znamienne większą szansę uzyskania podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z ofatumumabem:

- częściowej odpowiedzi (OR=7,92; 95%CI: 5,02; 12,51; RD=0,47; 95%CI: 0,38; 0,55 - ocena badaczy; OR=17,42; 95%CI: 8,13; 37,33; RD=0,38; 95%CI: 0,31; 0,46 - ocena niezależnej komisji);



- częściowej odpowiedzi z limfocytozą (OR=8,73; 95%CI: 3,01; 25,29; RD=0,13; 95%CI: 0,08; 0,19 - ocena badaczy; OR=99,19; 95%CI: 6,05; 1626,68; RD=0,20; 95%CI: 0,14; 0,26 - ocena niezależnej komisji)

oraz mniejszą szansę wystąpienia podczas stosowania ibrutinibu w porównaniu z ofatumumabem:

- stabilnej choroby (OR=0,11; 95%CI: 0,06; 0,18; RD=-0,43; 95%CI: -0,51; -0,35 - ocena badaczy; OR=0,13; 95%CI: 0,09; 0,21; RD=-0,46; 95%CI: -0,55; -0,37 - ocena niezależnej komisji);
- progresji choroby (OR=0,06; 95%CI: 0,02; 0,28; RD=-0,13; 95%CI: -0,18; -0,08 - ocena badaczy; OR=0,23; 95%CI: 0,09; 0,63; RD=-0,08; 95%CI: -0,12; -0,03 - ocena niezależnej komisji).

#### *Ocena bezpieczeństwa*

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania Byrd 2014 wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania ibrutinibu w porównaniu z ofatumumabem:

- zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia (OR=1,63; 95%CI: 1,09; 2,44; RD=0,12; 95%CI: 0,02; 0,22);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,63; 95%CI: 1,07; 2,48; RD=0,11; 95%CI: 0,02; 0,21);
- biegunki (OR=4,21; 95%CI: 2,64; 6,70; RD=0,30; 95%CI: 0,21; 0,39);
- bólu stawów (OR=2,89; 95%CI: 1,47; 5,67; RD=0,11; 95%CI: 0,04; 0,17);
- bólu kończyn (OR=2,61; 95%CI: 1,12; 6,09; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11);
- bólu mięśni (OR=2,84; 95%CI: 1,16; 6,92; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11);
- bólu głowy (OR=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47; RD=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47);
- gorączki (OR=1,80; 95%CI: 1,07; 3,02; RD=0,09; 95%CI: 0,01; 0,17);
- migotania przedsionków (OR=10,27; 95%CI: 1,30; 81,03; RD=0,05; 95%CI: 0,01; 0,08);
- niewyraźnego widzenia (OR=3,33; 95%CI: 1,30; 8,53; RD=0,07; 95%CI: 0,02; 0,11);
- skłonności do siniaków (OR=3,72; 95%CI: 1,47; 9,44; RD=0,08; 95%CI: 0,03; 0,13);
- wybroczyn (OR=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47; RD=0,13; 95%CI: 0,08; 0,18);
- wymiotów (OR=2,50; 95%CI: 1,23; 5,08; RD=0,08; 95%CI: 0,02; 0,14);
- zapalenia jamy ustnej (OR=5,64; 95%CI: 1,90; 16,76; RD=0,09; 95%CI: 0,04; 0,13);
- zawrotów głowy (OR=2,30; 95%CI: 1,06; 5,00; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11);

Jednocześnie wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania ibrutinibu w porównaniu z ofatumumabem:

- potów nocnych (OR=0,38; 95%CI: 0,17; 0,81; RD=-0,07; 95%CI: -0,13; -0,02);
- neuropatii obwodowej (OR=0,30; 95%CI: 0,13; 0,68; RD=-0,08; 95%CI: -0,14; -0,03).

### Wyniki analizy danych z wszystkich badań ibrutynibu

#### *Ocena skuteczności*

W żadnym z badań ibrutynibu nie została osiągnięta mediana czasu całkowitego przeżycia ani mediana czasu przeżycia bez progresji choroby. Mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniach wynosiła od 9,4 miesiąca do 26 miesięcy.

Analiza danych dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie wykazała:

- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) na poziomie 85% ( $I^2=88,5\%$ ) - wariant I metaanalizy, uwzględniający ocenę badaczy w badaniach Byrd 2014, Byrd 2013 i Farooqui 2015 i ocenę komisji w badaniu NCT01744691; 74% ( $I^2=86,0\%$ ) - wariant II metaanalizy uwzględniający ocenę niezależnej komisji w badaniach: Byrd 2014, NCT01744691 oraz ocenę badaczy w pozostałych badaniach; 86% ( $I^2=0,0\%$ ; 3 badania) - wariant III metaanalizy uwzględniający wyłącznie ocenę badaczy oraz 63% (Cochrane Q p=0,81; 2 badania) - wariant IV metaanalizy uwzględniający wyłącznie ocenę niezależnej komisji
- odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR/CRi) wynoszący 3% ( $I^2=0,0\%$ ) - wariant I metaanalizy uwzględniający ocenę badaczy we wszystkich badaniach oraz 3% ( $I^2=77,4\%$ ) - wariant II metaanalizy uwzględniający ocenę niezależnej komisji w badaniu Byrd 2014 oraz ocenę badaczy w pozostałych badaniach;
- odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią (PR/nPR) wynoszący 67% ( $I^2=0,0\%$ ) - wariant I metaanalizy oraz 55% ( $I^2=80,7\%$ ) - wariant II metaanalizy;
- odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią z limfocytosą (PR+L) wynoszący 17% ( $I^2=0,0\%$ ) - wariant I metaanalizy oraz 20% ( $I^2=0,0\%$ ) - wariant II metaanalizy;
- odsetek pacjentów z stabilizacją choroby (SD) wynoszący 12% (Cochran Q p=0,65) - wariant I metaanalizy oraz 31% (Cochran Q p=0,12) - wariant II metaanalizy;
- odsetek pacjentów z progresją choroby (PD) wynoszący 1,0% - ocena badaczy w badaniu Byrd 2014 oraz 2,6% - ocena niezależnej komisji w badaniu Byrd 2014.

Wyniki I wariantu metaanaliz skuteczności (ocena przeprowadzona przez badaczy) oraz III i IV wariantu dla punktu ORR (ten sam podmiot oceniający) wskazały na dużą jednorodność wyników ( $I^2=0,0\%$ ). Jest to związane z zastosowaniem spójnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (IWCLL 2008; ten samo podmiot oceniający), ale także wskazuje na duże podobieństwo populacji w badaniach ibrutynibu, szczególnie pod względem parametrów świadczących o CLL wysokiego ryzyka takich jak: wiek, liczba i rodzaj wcześniejszych terapii oraz obecność zmian cytogenetycznych.

### *Ocena bezpieczeństwa*

Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyli wszyscy pacjenci leczeni ibrutinibem (2 badania; Cochran Q  $p=0,41$ ), a zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE doświadczyło 51% pacjentów w badaniu Byrd 2014. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 41% (2 badania; Cochran Q  $p=0,82$ ), a częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem wyniosła 4,1% w badaniu Byrd 2014.

Analiza danych z badań ibrutinibu wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 1/5 pacjentów były (bez podziału na stopnie nasilenia):

- biegunka (45%; 4 badania;  $I^2 = 54,9\%$ );
- ból stawów (30%; 4 badania;  $I^2=90,8\%$ );
- gorączka (22%; 3 badania;  $I^2=41,4\%$ );
- kaszel (24%; 3 badania;  $I^2=50,5\%$ );
- neutropenia (21%; 3 badania;  $I^2=47,2\%$ );
- niedokrwistość (21%; 3 badania;  $I^2=0,0\%$ );
- wysypka (24%; 4 badania;  $I^2=93,0\%$ );
- zmęczenie (29%; 4 badania;  $I^2=0,0\%$ ),

ponadto 6% pacjentów (2 badania; Cochran Q  $p=0,16$ ) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3 stopnia nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) występującymi najczęściej w badaniach ibrutinibu były:

- biegunka (4%; 2 badania; Cochran Q  $p=0,54$ );
- małopłytkowość (7%; 3 badania;  $I^2=0,0\%$ );
- nadciśnienie tętnicze (5%; Byrd 2014);
- neutropenia (17%; 3 badania;  $I^2=0,0\%$ );
- niedokrwistość (7%; 3 badania;  $I^2=56,6\%$ );
- zapalenie płuc (8%; 3 badania;  $I^2=7,8\%$ ).

### Porównanie jakościowe skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z ofatumumabem, BR i R+HDMP

Włączone do analizy klinicznej badania ibrutinibu i komparatorów różnią się między sobą wielkością i charakterystyką populacji, kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie (kryteria IWCLL 2008 i NCI-WG-96) oraz podmiotem oceniającym odpowiedź na leczenie (niezależna komisja, badacz). Również w obrębie badań dla pojedynczych komparatorów nie ma spójności pod względem tych parametrów. Wszystkie te ograniczenia powodują, że wszelkie wnioski z przeprowadzonego porównania jakościowego są obarczone dużą niepewnością. Z tego względu w niniejszym dokumencie ograniczono się do

---

zestawienia wyników z odnalezionych badań oraz możliwie jak najbardziej dokładnego wskazania różnic między badaniami, szczególnie w zakresie ocenianych populacji.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono przegląd systematyczny przeprowadzony przez *Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessments* dotyczący stosowania ibrutynibu w nawrotowej lub odpornej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej. Autorka przeglądu odnalazła 2 badania ibrutynibu: badanie III fazy RESONATE oraz badanie fazy I-IIb. Wyniki obu badań zostały opisane w niniejszej analizie klinicznej.

### **Wnioski**

W populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL, ibrutynib wykazał przewagę nad ofatumumabem pod względem wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, wydłużenia całkowitego przeżycia oraz pod względem odsetka uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca. Znamienne większa skuteczność ibrutynibu nad ofatumumabem była obserwowana m.in. w podgrupie pacjentów z delecją 17p13.1 oraz w podgrupie z opornością na wcześniejszą terapię zawierającą analogi puryn co dodatkowo potwierdza, że ibrutynib jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z CLL wysokiego ryzyka.

## 1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Analiza problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Komparatorami w analizie klinicznej będą ofatumumab, schemat leczenia BR oraz schemat R+HDMP. Szczegółowe uzasadnienie wyboru interwencji porównawczych przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

**Tabela 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.
<b>Interwencja</b>	Ibrutynib
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BR (bendamustyna, rytuksymab)</li> <li>• R+HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach)</li> <li>• ofatumumab</li> </ul>
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite przeżycie (OS)</li> <li>• przeżycie bez progresji (PFS)</li> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ całkowita odpowiedź</li> <li>◦ częściowa odpowiedź</li> </ul> </li> <li>• stabilizacja choroby</li> <li>• progresja choroby</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych ibrutinibu (Imbruvica®) w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Ponadto w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy MAIC ibrutinibu w porównaniu ze schematem BR. Analiza MAIC umożliwia wykonanie wiarygodniejszego porównania interwencji dzięki możliwości skorygowania efektu o różnice wynikające z rozbieżności pomiędzy populacjami badań.

Dodatkowo ze względu na ograniczone możliwości wykonania zarówno porównania bezpośredniego jak i pośredniego ze wskazanymi przez klinicystów komparatorami, zdecydowano się na przedstawienie w niniejszym raporcie porównania pośredniego ibrutinibu z „wyborem lekarza” jako komparatorem. „Wybór lekarza” odzwierciedla szeroki wachlarz innych opcji terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z CLL o podwyższonym ryzyku, dla których nie ma wystarczających dowodów naukowych.

Porównanie pośrednie ibrutinibu z „wyborem lekarza” oraz porównanie ibrutinibu ze schematem BR metodą MAIC zostały wykonane przez firmę *Evidera* na zlecenie firmy *Janssen*.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących ibrutinibu w terapii CLL:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 11.09.2015,
- EMBASE (Embase.com): 1980 - 11.09.2015,
- Cochrane Library: do 11.09.2015.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych ofatumumabu, BR i R+HDMP w terapii CLL w dniu 11.09.2015 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic*

*Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database*].

- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - o SMC (*Scottish Medicines Consortium*)
  - o *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - o HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
  - o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych ([ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov), [Current Controlled Trials: http://www.controlled-trials.com/](http://www.controlled-trials.com/)),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.1, 8.2). Strategie zaprojektowano przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (█).

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria wymienione w Tab. 2

Przy kwalifikacji badań przyjęto założenie, że populację będą stanowili wcześniej leczeni pacjenci z CLL, u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby, bez ograniczenia co



do okresu w którym musiał wystąpić nawrót choroby. Tak zdefiniowana populacja różniła się od populacji wskazanej w PICO, jednak umożliwiła odnalezienie większej liczby dowodów naukowych dla szerszej populacji, zawierającej w sobie wskazanie refundacyjne dla ibrutinibu zgodnie z zapisami programu lekowego.

W przypadku badań pierwotnych dotyczących komparatorów założono, że dawkoowanie może się nieznacznie różnić od zalecanego w ChPL (dla ofatumumabu) lub wskazanego przez ekspertów podczas panelu (dla BR i R+HDMP) jeśli liczba podanych dawek/cykli leczenia będzie stanowiła co najmniej połowę zalecanych dawek/cykli leczenia.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową, u których wystąpiła oporność w trakcie poprzednio zastosowanej terapii lub nawrót po poprzednio zastosowanej terapii	pacjenci z CLL nieleczeni wcześniej;
Interwencja	ibrutinib;	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>BR (bendamustyna, rytuksymab),</li> <li>R+HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach),</li> <li>ofatumumab;</li> </ul>	inne terapie stosowane w CLL; BR, R+HDMP, ofatumumab stosowane jako terapia podtrzymująca
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite przeżycie (OS),</li> <li>przeżycie bez progresji (PFS),</li> <li>całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),</li> <li>stabilizacja choroby</li> <li>progresja choroby.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych;</li> <li>kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji;</li> <li>badanie kliniczne niekontrolowane;</li> <li>prospektywne badania obserwacyjne i opisowe;</li> <li>badania obserwacyjne i opisowe niewskazujące jednoznacznie na retrospektywny charakter badania;</li> </ul> <p>(liczba pacjentów z CLL/SLL w badaniu kontrolowanym oraz niekontrolowanym musiała wynosić co najmniej 10 osób);</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie retrospektywne,</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe.</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w formie pełnotekstowej;</li> <li>• badania nieopublikowane, których wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych;</li> <li>• badania, których wyniki opublikowano w liście do redakcji;</li> <li>• raporty badań klinicznych;</li> </ul>	badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2009 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych); badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych;
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza - (aneks 8.5) przez jednego z autorów opracowania (A.W.), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

W badaniu Byrd 2013 parametry oceny skuteczności terapii, tam gdzie było to możliwe, ekstrahowano dla dawki 420 mg/dobę. Bezpieczeństwo z badania Byrd 2013 ekstrahowano dla dawki 420-840 mg/dobę ze względu na brak oddzielnych danych dla poszczególnych dawek.

W przypadku badania ibrutinibu - Farooqui 2015 oraz badania schematu BR - NCT01056510, ze względu na brak oddzielnych danych dla pacjentów wcześniej leczonych, ekstrahowano wyniki bezpieczeństwa dla populacji pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych łącznie.

Wyniki badania klinicznego ofatumumabu NCT000349349, prezentowane są w 3 publikacjach (Wierda 2010 - analiza pośrednia, Wierda 2011 - ocena wpływu wcześniejszego leczenia oraz Österborg 2015 - analiza końcowa). Wyniki oceny skuteczności ofatumumabu ekstrahowano z publikacji Wierda 2011, ze względu na prezentację wyników skuteczności dla całej populacji badania. Natomiast wyniki oceny bezpieczeństwa ekstrahowano z publikacji Österborg 2015, ponieważ przedstawia końcową ocenę bezpieczeństwa leku. Publikacja Wierda 2011 prezentuje wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 25,8 miesięcy, natomiast w publikacji Österborg 2015 prezentowane są wyniki dla 24-miesięcznego okresu obserwacji

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań randomizowanych oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4).<sup>23</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, AC4, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 3).

**Tab. 3.** Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według *Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009*.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IV C	Imne badanie grupy pacjentów.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, wartości odchylenia standardowego, przedziały ufności, współczynniki istotności statystycznej, wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR)) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera.

Parametr ORR z badań, w których raportowano odsetek pacjentów z PR+L obliczano dodając go do CR/CRi i PR/nPR. Zgodnie z aktualizacją wytycznych IWCLL w przypadku nowych leków stosowanych w CLL limfocytoza nie jest decydującym kryterium progresji choroby ani braku skuteczności leczenia.<sup>10</sup>

Ponadto, jeśli w publikacjach przedstawiano odpowiedź na leczenie (CR, PR) jako „best response” i jako wynik na koniec badania - ekstrahowano „best response”.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych z badania randomizowanego obliczano iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD).

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy raportowano w więcej niż jednym badaniu, przeprowadzano metaanalizę proporcji przy użyciu programu statystycznego StatsDirect. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii poddano metaanalizie, gdy częstość występowania zdarzenia w przynajmniej jednym badaniu wynosiła 4%. Zdarzeń niepożądanych występujących u mniej niż 4% pacjentów i raportowanych w jednym badaniu, poza zdarzeniami niepożądanymi z badania Byrd 2014, nie prezentowano w niniejszym dokumencie. Dla każdej metaanalizy obliczono heterogeniczność danych przedstawianą najczęściej parametrem statystycznym I<sup>2</sup>. W przypadku metaanalizy dwóch badań (brak statystyki F) przedstawiano wynik testu Q Cochran.

W przypadku gdy odpowiedź na leczenie w badaniu była oceniana zarówno przez niezależną komisję jak i przez badaczy metaanalizę danych przeprowadzano w dwóch wariantach: w pierwszym uwzględniano ocenę badaczy a w drugim niezależnej komisji. Dodatkowo dla danych skuteczności z badań ofatumumabu przeprowadzono metaanalizę z wykluczeniem badania Byrd 2014. Populacja w badaniu Byrd 2014 różniła się od populacji w pozostałych badaniach ofatumumabu, w szczególności liczbą i rodzajem wcześniej stosowanych terapii. Duża heterogeniczność metaanaliz z wszystkich badań ofatumumabu skłoniła do szukania jej przyczyn, którą z dużym prawdopodobieństwem były różnice między populacją badania Byrd 2014 i populacjami pozostałych badań ofatumumabu.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ; Cochran Q  $p = 0,1$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność  $I^2 > 75\%$  i/lub wynik testu Q Cochran  $p < 0,05$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności danych, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.<sup>2</sup>

Ze względu na brak badań, w których porównano bezpośrednio ibrutynib z BR lub R+HDMP oraz brak możliwości przeprowadzenia porównaniu pośredniego między terapiami, wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zestawiono w tabelach. Wyniki przedstawionych porównań należy interpretować bardzo ostrożnie ze względu na liczne ograniczenia.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

#### 4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1, w dniu 11.09.2015, odnaleziono przegląd systematyczny opublikowany przez *Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessments (LBI-HTA)* dotyczący stosowania ibrutynibu w nawrotowej lub odpornej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej. Wyniki odnalezionego przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Zestawienie wyników z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
Nachtnebel 2014 <sup>3*</sup>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> Ovid Medline, Embase, Cochrane Library, CRD Database (data odjęcia 22 lipiec 2014)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> ibrutinib vs ofatumumab</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ocenione w badaniach klinicznych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> dowolna</p>	<p><b>Włączone badania:</b> badanie kliniczne III fazy (RESONATE) i badanie kliniczne II fazy</p> <p><b>Kluczowe wyniki badania RESONATE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutinib statystycznie istotnie wydłużył czas do wystąpienia progresji lub zgonu (PFS) (HR=0,22; 95% CI: 0,15; 0,31; p&lt;0,001). Przewagę ibrutinibu odnotowano również w podgrupach pacjentów wyszczególnionych m.in.: ze względu na występowanie oporności na analogi puryn, liczbę wcześniejszych terapii, obecność nieprawidłowości cytogenetycznych.</li> <li>• ibrutinib statystycznie istotnie wydłużył przeżycie całkowite pacjentów (HR=0,43; 95% CI: 0,24; 0,79; p&lt;0,005). Po 12 miesiącach obserwacji, współczynnik całkowitego przeżycia wyniósł 90% w grupie ibrutinibu i 81% w grupie ofatumumabu.</li> <li>• częściową odpowiedź uzyskało 43% pacjentów w grupie ibrutinibu i 4% pacjentów w grupie ofatumumabu (ocena niezależnej komisji); stabilizację choroby odnotowano u 32% pacjentów w grupie ibrutinibu i 78% pacjentów w grupie ofatumumabu.</li> <li>• ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiły u 57% pacjentów leczonych ibrutinibem i 47% pacjentów leczonych ofatumumabem.</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki badania klinicznego fazy II:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (stępień <math>\geq 3</math>) były: zapalenie płuc (1,2%), odwodnienie (6%), neutropenia (15%).</li> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 71% (dwie dawki ibrutinibu).</li> <li>• oszacowany współczynnik PFS w 26 miesiącu wyniósł 75%, a współczynnik OS wyniósł 83%.</li> </ul>
*ograniczeniem analizy jest przeprowadzenie systematycznego przeszukiwania baz danych przez jedną osobę			

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 11.09.2015 odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne ibrutynibu (RESONATE, publikacja Byrd 2014) oraz 3 badania niekontrolowane (Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691).

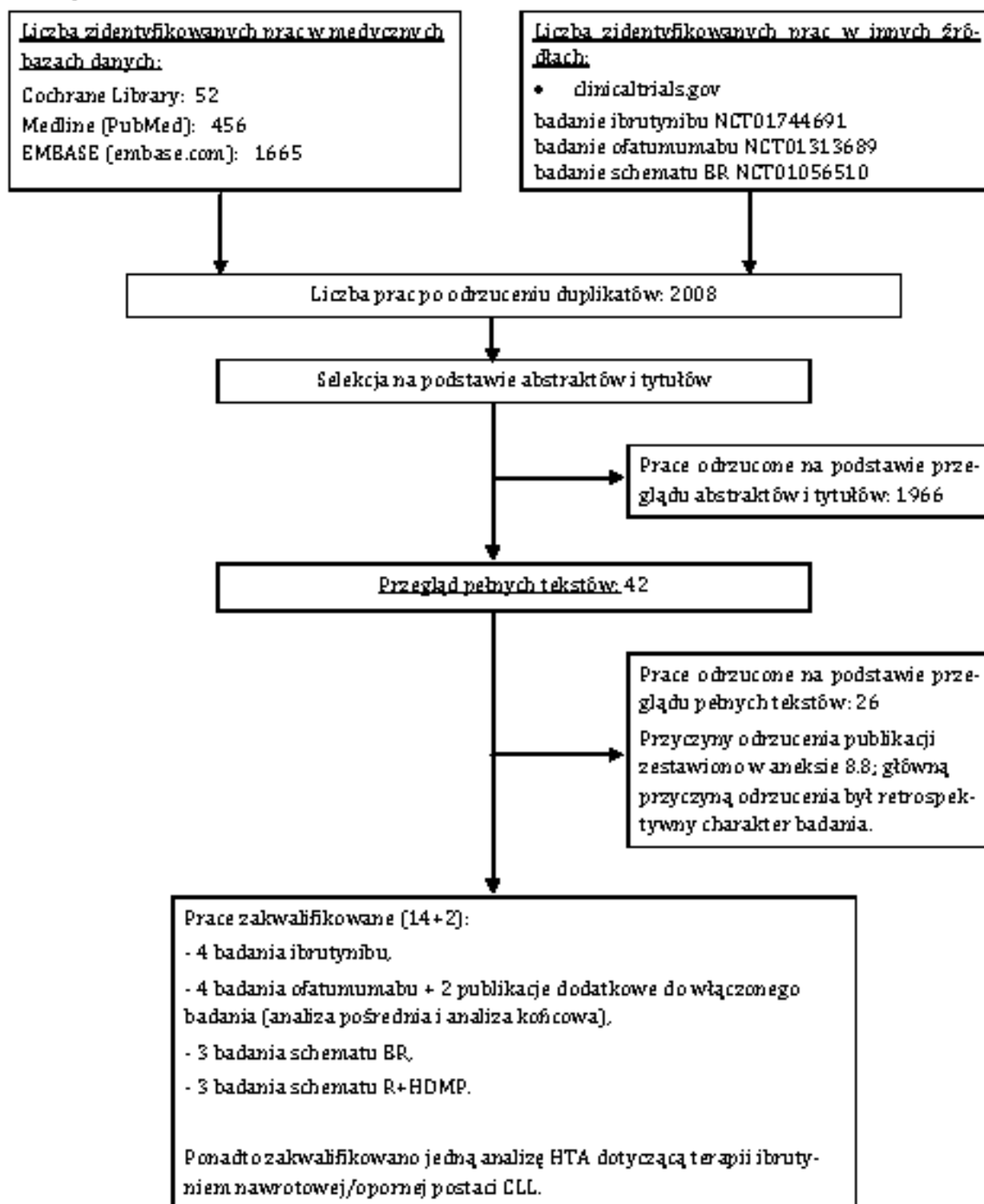
Ponadto w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych komparatorów odnaleziono: 4 badania ofatumumabu, 3 badania schematu BR i 3 badania schematu R+HDMP. Charakterystykę badań komparatorów przedstawiono w aneksach: 8.9, 8.10 i 8.11.

Wszystkie badania pierwotne zakwalifikowane do analizy klinicznej zestawiono w aneksie 8.7. Badanie pierwotne odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów zestawiono w aneksie 8.8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Trzy z zakwalifikowanych do AK badań odnaleziono w wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych: niekontrolowane badanie ibrutynibu - NCT01744691, randomizowane badanie ofatumumabu, w którym komparatorem był „wybór lekarza” - NCT01313689 oraz randomizowane badanie BR, w którym komparatorem był chlorambucyl w skojarzeniu z rytuksymabem - NCT01056510.



Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych ibrutynibu, ofatumumabu, schematów BR i R+HDMP w leczeniu opornej/nawrotowej postaci CLL (diagram PRISMA\*).



#### 4.2.1 Metodologia i wiarygodność badań pierwotnych ibrutynibu włączonych do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne ibrutynibu RESONATE (publikacja Byrd 2014) przeprowadzone w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL (Tab. 5). Komparatorem w badaniu był ofatumumab. Łącznie w badaniu wzięto udział 392 pacjentów. W publikacji przedstawione są wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca.

W powyższym badaniu ibrutynib w dawce 420 mg/dobę przyjmowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego toksycznego efektu, natomiast ofatumumab stosowano przez 24 tygodnie (12 dawek leku). W przypadku progresji choroby, potwierdzonej przez niezależną komisję, pacjenci z grupy ofatumumabu mogli przejść do grupy ibrutynibu. Do czasu pośredniej analizy danych z badania (publikacja Byrd 2014) do grupy ibrutynibu przeszło 57 pacjentów zrandomizowanych do grupy ofatumumabu.

W badaniu Byrd 2014 zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na oporność na chemioimmunoterapię zawierającą analogi puryn oraz obecność delecji 17p13.1 (Tab. 6). Randomizacja skutkowałą utworzeniem dwóch grup różniących się istotnie odsetkiem pacjentów z masywną limfadenopatią i medianą czasu od ostatniej terapii. Badanie przeprowadzono metodą otwartą. Ocena w skali Jadad wyniosła 3. Leczenie ibrutynibem przerwało 27 (14%) pacjentów, natomiast w grupie ofatumumabu 76 (39%) pacjentów nie ukończyło całego cyklu leczenia - 12 dawek. Głównymi przyczynami przerwania leczenia ibrutynibem były: progresja choroby (9 pacjentów), zdarzenia niepożądane i zgon (po 8 pacjentów), natomiast przyczynami przerwania leczenia ofatumumabem były: progresja choroby (38 pacjentów), decyzja badacza (11 pacjentów) i zgon (9 pacjentów).

Ponadto do analizy klinicznej włączono 3 badania kliniczne niekontrolowane ibrutynibu (Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691; Tab. 7).

Badanie Byrd 2013 było wieloośrodkowym badaniem fazy I-IIb przeprowadzonym metodą otwartą. Pacjentów włączano do 3 kohort. Pierwsza i trzecia kohorta (odpowiednio 27 i 24 pacjentów) otrzymała dawkę ibrutynibu 420 mg/dobę natomiast druga kohorta (34 pacjentów) otrzymała dawkę 840 mg/dobę. Do I i II kohorty kwalifikowano osoby z CLL/SLL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, włączając analogi puryn, natomiast do kohorty III włączano osoby z CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy. Leczenie ibrutynibem przerwało 31 (36%) pacjentów.

Badanie Farooqui 2015 było badaniem klinicznym II fazy przeprowadzonym w jednym ośrodku. W badaniu wzięli udział pacjenci z wcześniej nieleczoną lub oporną/nawrotową postacią CLL z del(17p13.1) lub mutacją TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1. Do badania zakwalifikowano 16 wcześniej leczonych pacjentów. Dawka

ibrutinibu wynosiła 420 mg/dobę. Mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy.

Badanie NCT01744691 jest trwającym badaniem II fazy, w którym biorą udział pacjenci z oporną/nawrotową postacią CLL/SLL oraz del17p. Do badania włączono 144 pacjentów. Dawka ibrutinibu wynosi 420 mg/dobę. Prezentowane wyniki z badania dotyczą okresu obserwacji wynoszącego m. 11,5 miesiąca (zakres 0,5-16,6).

Tab. 5. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego ibrutynibu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (miesiące)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Byrd 2014 <sup>5,11</sup>	67 ośrodków, USA, Europa i Australia	391	mediana okresu obserwacji 9,4 miesiąca (zakres 0,1-16,6); czas przyjmowania ibrutynibu m. 8,6 miesiąca, czas przyjmowania ofatumumabu m. 5,3 miesiąca	oporna lub nawrotowa postać CLL/SLL	ibrutynib (dawka 420 mg/dobę; doustnie), N=195	ofatumumab (dawkowanie: dawka pierwsza 300 mg, dawki 2.-12. 2000 mg; iniekcje raz na tydzień przez 8 tygodni, następnie co miesiąc przez 4 miesiące; łącznie 12 dawek leku; dożylnie); N=196	103 (26), w tym 27 (14) z grupy ibrutynibu i 76 (39) z grupy ofatumumabu	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (III fazy przeprowadzone metodą otwartą

Tab. 6. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego ibrutynibu według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Byrd 2014	randomizacja ze stratyfikacją ze względu na oporność na chemioterapię zawierającą analogi puryn oraz obecność delekcji 17p13.1	2	0	1	3	grupy różniły się istotnie odsetkiem pacjentów z maszyną limfadenopatią i medianą czasu od ostatniej terapii	IIA	Superiority	analiza skuteczności ITT, analiza bezpieczeństwa ITT/ALL	Pharmaceuticals, Janssen

Tab. 7. Metodologia i wiarygodność niekontrolowanych badań klinicznych ibrutinibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczba populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania; podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Typ analizy	Udział sponsora
Byrd 2013 <sup>12</sup>	8 ośrodków, USA	oporna lub nawrotowa postać CLL/SLL (kohorta I i II - pacjenci po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, włączając analogi puryn; kohorta III - pacjenci z CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia)	85	ibrutinib w dawce 420 mg/dobę (kohorta I i II) i 340 mg/dobę N=34 (kohorta II)	mediana okresu obserwacji 20,9 miesiąca	31 (36) pacjentów przerwało leczenie ibrutinibem	nie dotyczy	wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne fazy Ib-II; IVA	ITT/ACA	Pharmaceuticals, Janssen, Leukemia and Lymphoma Society

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczba osób populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania; podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Typ analizy	Udział sponsora
Farooqui 2015 <sup>*</sup>	1 ośrodek; USA	wcześniej nieleczona CLL lub oporna/nawrotowa postać CLL z del(17p13.1) lub mutacją TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1	51 (w tym 16 R/R CLL)	ibrutinib w dawce 420 mg/dobę	mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL 26 miesięcy	9 (18) pacjentów przerwało leczenie ibrutinibem	nie dotyczy	jednoosrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne II fazy; IVA	ITT/ACA	Intramural Research Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Cancer Institute, National Institutes of Health, Danish Cancer Society, Novo Nordisk Foundation, National Institutes of Health Medical Research Scholars Program, Pharmocyclics
NCT01744691 <sup>**</sup>	55 ośrodków; USA, Australia, Belgia, Kanada, Niemcy, Nowa Zelandia, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania	oporna/nawrotowa postać CLL/SLL z del17	144	ibrutinib w dawce 420 mg/dobę	mediana okresu obserwacji 11,5 miesiąca (zakres 0,5-16,6)	43 (30)	nie dotyczy	wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne II fazy; IVA	ITT/ACA	Pharmocyclics, Janssen Research & Development, LLC

<sup>\*</sup>badanie w toku, przewidywany okres obserwacji w badaniu wynosi 18 miesięcy od włączenia ostatniego pacjenta

#### 4.2.2 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach ibrutinibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej zestawiono w Tab. 8. Jednym z kryteriów kwalifikacji był stan sprawności według skali ECOG, która pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową. Opis skali przedstawiono w aneksie 8.12.

**Tab. 8. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach ibrutinibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Byrd 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLL lub SLL wymagające leczenia;</li> <li>• co najmniej jedna wcześniejsza terapia;</li> <li>• brak możliwości leczenia analogami puryn z powodu: krótkiego okresu (mniej niż 3 lata) bez progresji choroby po immunochemioterapii (co najmniej 2 cykle) lub chorób współistniejących, skończonego 70 r.ż. lub delekcji chromosomu 17p13.1;</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG &lt; 2;</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 750/\mu\text{l}</math>;</li> <li>• liczba płytek krwi <math>\geq 30000/\mu\text{l}</math>;</li> <li>• brak zaburzeń nerek i wątroby;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność stosowania warfaryny lub silnych inhibitorów CYP3A4/5;</li> </ul>
Byrd 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza nawrotowej lub opornej CLL/SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 oraz klasyfikacją WHO;</li> <li>• konieczność zastosowania leczenia;</li> <li>• brak zaburzeń nerek i wątroby;</li> <li>• brak aktywnej infekcji;</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 750/\text{mm}^3</math> i liczba płytek krwi <math>\geq 50000/\text{mm}^3</math> (zmiana protokołu badania pozwoliła na włączenie 22 pacjentów z cytopenią wtórną do zajęcia szpiku kostnego);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inny nowotwór, który mógłby potencjalnie ograniczyć przeżycie pacjenta poniżej 2 lat;</li> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku;</li> <li>• przyjmowanie leków powodujących <i>torsades de pointes</i>;</li> </ul>
Farooqui 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CLL włączając SLL zgodnie z klasyfikacją WHO;</li> <li>• obecność del(17p13.1) potwierdzona za pomocą metody FISH lub mutacja TP53 w przypadku braku delekcji 17p13.1;</li> <li>• aktywna postać choroby wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami IWCLL 2008;</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• stan sprawności wg ECOG 0-2;</li> <li>• liczba neutrofilii <math>\geq 500/\mu\text{l}</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30000/\mu\text{l}</math>;</li> <li>• u pacjentów wcześniej leczonych wymagany 4-tygodniowy okres wyleczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• transformacja choroby;</li> <li>• autoimmunologiczna anemia hemolityczna;</li> <li>• trombocytopenia wymagająca leczenia steroidami;</li> <li>• zaburzone funkcjonowanie wątroby lub nerek;</li> <li>• stosowanie kortykosteroidów równoważnych terapii prednizonem w dawce <math>&gt;20</math> mg/dobę;</li> <li>• leczenie przeciwwkrzepiwe warfaryną.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
NCT01744691	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>potwierdzenie występowania del(17p13.1);</li> <li>oporna lub nawrotowa postać CLL/SLL po co najmniej 1 wcześniejszej terapii układowej;</li> <li>choroba węzłów chłonnych, którą można potwierdzić w badaniu CT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>transformacja Richtera lub białaczka prolimfocytowa aktualnie lub w przeszłości;</li> <li>przeszczep komórek macierzystych <math>&lt; 6</math> miesięcy od kwalifikacji do badania lub trwająca choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. <i>Graft Versus Host Disease</i>);</li> <li>terapia ibrutinibem w przeszłości.</li> </ul>

W badaniu Byrd 2014 wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci z oporną lub nawrotową postacią CLL lub SLL. Pacjenci z SLL stanowili ok. 5% populacji badania. Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 3 w grupie ibrutinibu i 2 w grupie ofatumumabu. Lekami wcześniej stosowanymi były: leki alkilujące, analogi puryn, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i bendamustyna. Mediana czasu od ostatniej terapii wyniosła 8 miesięcy w grupie ibrutinibu i 12 miesięcy w grupie ofatumumabu. W obu grupach ok. 45% pacjentów było opornych na analogi puryn (definicja oporności w Tab. 9). Około 57% pacjentów w badaniu miało potwierdzoną del17p13.1 lub del11q22.3.

W badaniu Byrd 2013 grupę, w której stosowano dawkę ibrutinibu 420 mg/dobę stanowili pacjenci z kohorty I, czyli osoby z CLL/SLL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym również analogach puryn, oraz z kohorty III, czyli pacjenci CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Mediana wcześniejszych terapii w tej grupie wyniosła 3. Delecję 17p13.1 wykryto u 31% pacjentów a delecję 11q22.3 u 33% pacjentów z powyższej grupy. Oporność na analogi puryn stwierdzono u 43% osób.

W badaniu Farooqui 2015 u wszystkich kwalifikowanych pacjentów wymagana była obecność del(17p13.1) lub mutacja TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1. Mediana wcześniejszych terapii w grupie z oporną lub nawrotową postacią CLL wyniosła 4. Tak jak w badaniach Byrd 2014 i Byrd 2013 lekami stosowanymi wcześniej były: leki alkilujące, analogi puryn, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i bendamustyna.

Kryterium kwalifikacji do badania NCT01744691 było potwierdzenie del(17p13.1) oraz oporna/nawrotowa postać CLL/SLL po co najmniej 1 terapii układowej.

Szerszą charakterystykę pacjentów w badaniach przedstawiono w Tab. 10.



**Tabela 9. Definicja oporności na analogi puryn w badaniach ibrutinibu.**

Badanie	Typ oporności	Definicja oporności
Byrd 2014	oporność na chemioterapię zawierającą analog puryny	brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót w ciągu 12 miesięcy od ostatniej dawki analogu puryny
Byrd 2013	oporność na analogi puryn	brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja lub progresja choroby) lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po otrzymaniu schematu leczenia zawierającego analog puryny

**Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniach ibrutynibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Badanie	Interwencja	Wiek, średnia (sd), mediana (zakres), lata	Płeć męska n (%)	Histologia podczas diagnozy, n (%)		Stopień zaawansowania Rai, n (%)						Stopień zaawansowania Binet, n (%)			
				CLL	SLL	0	I	II	III	IV	brak danych	A	B	C	brak danych
Byrd 2014	Ibrutynib (N=195)	66 (10)	129 (66)	185 (95)	10 (5)	5 (3)	51 (26)	30 (15)	23 (12)	36 (44)	0 (0)	36 (18)	57 (29)	102 (52)	0 (0)
	Dofatumumab (N=196)	67 (9)	137 (70)	188 (96)	8 (4)	2 (1)	42 (21)	39 (20)	35 (18)	78 (40)	0 (0)	35 (18)	57 (29)	104 (53)	0 (0)
Byrd 2013	Ibrutynib łącznie (N=85)	66 (37-82)	65 (76)	82 (96)	3 (4)		29 (34)			55 (65)	1 (1)	bd	bd	bd	bd
	Ibrutynib 420 mg/dobę (N=51)	68 (37-82)	37 (73)	49 (96)	2 (4)		21 (41)			30 (59)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
	Ibrutynib 840 mg/dobę (N=34)	64 (44-80)	28 (82)	33 (97)	1 (3)		8 (24)			25 (74)	1 (3)	bd	bd	bd	bd
Farooqui 2015	Ibrutynib (N=16)	62 (56-79)	8 (50)	bd	bd		bd			12 (75)	bd	bd	bd	bd	bd
NCT01744691	Ibrutynib (N=144)	64,4 (9,9)	96 (67)	bd	bd	bd	bd	bd		bd	bd	bd	bd	bd	bd

## Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Badanie	Stan sprawności wg WHO/ECOG					Wielkość guza ≥ 5 cm (ma- sywna limfa- denopatia), n (%)	Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)			Cytopenia			Wcześniejsze terapie	
	0	1	2	3	brak da- nych		delecja chromo- somu 11q22.3	delecja chro- mosomu 17p13.1	bezwzględna liczba neutrofilów ≤ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	hemoglobina ≤ 11 g/dl, n (%)	płytki ≤ 100 × 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	mediana (zakres)	≥ 1, n (%)	
Byrd 2014 (Ibrutinib)	79 (41)	30 (41)	0 (0)	bd	bd	124 (64)	63 (32)	63 (32)	41 (21)	39 (46)	74 (38)	3 (1-12)	103 (53)	
Byrd 2014 (Ofatumumab)	116 (59)	116 (59)	0 (0)	bd	bd	101 (52)	59 (30)	64 (33)	38 (19)	36 (44)	64 (33)	2 (1-13)	90 (46)	
Byrd 2013 (Ibrutinib łącznie)	35 (41)	48 (56)	2 (6)	bd	bd	44 (52)	31 (36)	28 (33)	31 (36,5)	33 (38,8)	41 (48,2)	4 (1-12)	bd	
Byrd 2013 (Ibrutinib 420 mg/dobę)	19 (37)	32 (63)	0 (0)	bd	bd	28 (55)	16 (31)	17 (33)	14 (27)	15 (29)	18 (35)	3 (1-11)	bd	
Byrd 2013 (Ibrutinib 340 mg/dobę)	16 (47)	16 (47)	2 (6)	bd	bd	29 (85)	15 (44)	11 (32)	17 (50)	18 (53)	23 (68)	5 (1-12)	bd	
Farooqui 2015	bd	bd	bd	bd	bd	3 (50)	bd	14 (88)	Ed	bd	bd	4 (1-7)	bd	
NCT01744 691	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	144 (100)	Ed	bd	bd	≥ 1	bd	

Badanie	Rodzaj wcześniejszych terapii, n(%)											Oporność na analogi puryn, n (%)	Oporność na leki alkilujące, n (%)	Czas od ostatniej terapii, mediana [zakres], miesiące
	lek alkilujący	bendamustyna	analog puryny [analogi nukleozydów]	anty-CD20 (łącznie)		rytuksymab		Ofatumumab		alemtuzumab	allo-SCT			
				schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat					
Byrd 2014 (ibrutinib)	181 (93)	84 (43)	166 (85)	183 (94)	bd	bd	bd	bd	Ed	40 (21)	3 (2)	87 (45)	bd	8 (1-140)
Byrd 2014 (Ofatumumab)	173 (88)	73 (37)	151 (77)	176 (90)	bd	bd	bd	bd	Ed	33 (17)	1 (1)	88 (45)	bd	12 (0-194)
Byrd 2013 (ibrutinib łącznie)	76 (89)	33 (39)	81 (95)	bd	bd	83 (98)	bd	22 (26)	Ed	18 (21)	bd	41 (48)	bd	3 (1-98) od terapii układowej
Byrd 2013 (ibrutinib 420 mg/dobę)	44 (86)	20 (39)	47 (92)	bd	bd	50 (98)	bd	10 (20)	Ed	11 (22)	bd	22 (43)	bd	4 (1-98)
Byrd 2013 (ibrutinib 340 mg/dobę)	32 (94)	13 (38)	34 (100)	bd	bd	33 (97)	bd	12 (35)	Ed	7 (21)	bd	19 (56)	bd	2 (1-60)
Farooqui 2015	8 (50)	9 (56)	13 (81)	bd	bd	14 (88)	bd	2 (13)	Ed	bd	1 (6)	bd	bd	bd
NCT01744691	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	Ed	bd	bd	bd	bd	bd

### 4.2.3 Opis punktów końcowych

Odpowiedź na leczenie we wszystkich badaniach ibrutinibu oceniono zgodnie z kryteriami IWCLL (ang. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) z 2008 roku<sup>9</sup>, z uwzględnieniem najnowszej aktualizacji dotyczącej częściowej odpowiedzi z limfocytozą<sup>10</sup>.

Zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 ORR (całkowity odsetek odpowiedzi, ang. *overall response rate*) definiowano jako liczbę pacjentów, którzy uzyskali CR (całkowitą odpowiedź, ang. *complete response*), CRi (całkowitą odpowiedź bez całkowitej regeneracji szpiku kostnego, ang. *complete response with incomplete bone marrow recovery*), nPR (częściową odpowiedź z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfatycznymi, ang. *nodular partial response*) lub PR (częściową odpowiedź, ang. *partial response*).

Kryteriabrane pod uwagę przy ocenie odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tab. 11. Odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutinibu oceniano zgodnie z następującymi wymaganiami:

- Całkowita odpowiedź (CR) - spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych w tabeli poniżej oraz brak objawów podmiotowych związanych z chorobą; do potwierdzenia CR wymagana jest biopsja szpiku kostnego;
- Częściowa odpowiedź (PR) - spełnienie wszystkich kryteriów z grupy A (dla parametrów nieprawidłowych przed rozpoczęciem leczenia) oraz min. 1 z kryteriów z grupy B wymienionych w tabeli poniżej; (w przypadku poprawy wszystkich parametrów wymaganych dla PR z wyjątkiem bezwzględnej liczby limfocytów stwierdza się PR z limfocytozą);
- Stabilna choroba (SD) - brak progresji choroby oraz niezyskanie CR, CRi, nPR, PR ani PR z limfocytozą;
- Progresja choroby (PD) - spełnienie co najmniej jednego z kryteriów grupy A lub grupy B wymienionych w tabeli poniżej lub transformacja CLL do bardziej agresywnej formy.

**Tab. 11. Kryteria przejęte dla poszczególnych kategorii skuteczności lub braku skuteczności leczenia w badaniach ibrutinibu<sup>11,12</sup>**

Parametr	CR	PR	PD
<b>Grupa A – ocena stopnia obciążenia organizmu przez chorobę nowotworową</b>			
Limfadenopatia <sup>a</sup>	brak; ≤1,5 cm	zmniejszenie o ≥50%	zwiększenie o ≥50%
Hepatomegalia	brak	zmniejszenie o ≥50%	zwiększenie o ≥50% lub nowa hepatomegalia
Splenomegalia	brak	zmniejszenie o ≥50%	zwiększenie o ≥50% lub nowa splenomegalia
Limfocyty we krwi	<4000/ $\mu$ l	zmniejszenie o ≥50% względem wartości początkowej	zwiększenie o ≥50% względem wartości początkowej <sup>c</sup>

Parametr	CR	PR	PD
Badanie szpiku kostnego <sup>a</sup>	- zdrowy szpik (normocellular), limfocyty < 30%, brak guzków limfatycznych typu B, brak nacieków; - w przypadku małej liczby komórek szpiku stwierdza się CRi.	-	-
<b>Grupa B – Ocena funkcji układu krwiotwórczego</b>			
Płytki krwi	>100 000/ $\mu$ l	>100 000/ $\mu$ l lub zwiększenie o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej wtórnie do CLL
Hemoglobina	>11 g/dl	>11 g/dl lub zwiększenie o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	zmniejszenie o >2 g/dl względem wartości początkowej wtórnie do CLL
Neutrofile	>1500/ $\mu$ l	>1500/ $\mu$ l lub zwiększenie o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	N/A
<sup>a</sup> Suma wielu węzłów chłonnych (ocenionych badaniem CT) lub najdłuższa średnica węzła chłonnego <sup>a</sup> Ten parametr nie jest istotny do oceny PD chyba, że zostanie potwierdzona progresja cytopenii <sup>c</sup> Pacjenci z związaną z leczeniem limfocytozą powinni nadal otrzymywać leczenie, jeśli nie są spełnione inne kryteria progresji choroby.			

Punkty końcowe ocenione w badaniach ibrutynibu przedstawiono w Tab. 12. Wymienione punkty końcowe badania NCT01744691 stanowią punkty, dla których wyniki zaprezentowano na stronie rejestru. Wszystkie punkty końcowe ustalone przed rozpoczęciem badania NCT01744691 można znaleźć na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Toksyczność hematologiczną ibrutynibu oceniano w badaniach zgodnie z zaleceniami IWCLL. Inne zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z CTCAE v. 4.0 (aneks 1.1).

**Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach ibrutynibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Byrd 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami IWCLL 2008;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 po uwzględnieniu aktualizacji z 2012 r. dotyczącej nieuznawania limfocytozy związanej z leczeniem jako jedynego czynnika świadczącego o progresji choroby (wymagane zastosowanie tomografii komputerowej do potwierdzenia odpowiedzi na leczenie): ORR, CR, PR, SD, PD;</li> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> <li>bezpieczeństwo;</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Byrd 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS)</li> <li>• odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 uwzględniając najnowszą aktualizację dotyczącą częściowej odpowiedzi z limfocytosą z tym wyjątkiem, że limfocytosą nie była jedynym kryterium progresji choroby: ORR, CR, PR, SD, PD;</li> <li>• w przypadku pacjentów z SLL odpowiedź na leczenie oceniono zgodnie z kryteriami International Working Group criteria for non-Hodgkin's lymphoma;</li> <li>• farmakodynamika;</li> <li>• farmakokinetyka;</li> <li>• rozpoznawcze punkty końcowe: przypuszczalne biomarkery odpowiedzi i przeżycie całkowite;</li> </ul>
Faroqui 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniony po 24 tygodniach terapii zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (uwzględniając najnowszą aktualizację dotyczącą częściowej odpowiedzi z limfocytosą).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• najlepsza odpowiedź;</li> <li>• odpowiedź węzłowa (odpowieź potwierdzona badaniem radiologicznym).</li> </ul>
NCT01744691	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniony przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji dotyczącej limfocytosy związanej z leczeniem (analiza pośrednia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo (analiza pośrednia)</li> </ul>

## 4.2.4 Wyniki badania randomizowanego ibrutynibu

### 4.2.4.1 Skuteczność

W badaniu RESONATE oceniono skuteczność ibrutynibu w porównaniu z ofatumumabem w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL. W publikacji Byrd 2014 prezentowane są wyniki analizy pośredniej dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca.

#### 4.2.4.1.1 Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)

Ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem, statystycznie istotnie poprawił całkowite przeżycie pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79; p=0,005) (Tab. 13).

W 12 miesiącu obserwacji, współczynnik przeżycia całkowitego w grupie leczonych ibrutynibem wyniósł 90%, natomiast w grupie leczonych ofatumumabem wyniósł 81% (Ryc. 2). W momencie analizy danych z badania, 57 pacjentów zrandomizowanych do grupy ofatumumabu otrzymało leczenie ibrutynibem po wystąpieniu progresji choroby (dane dot. przeżycia tych pacjentów podlegały cenzorowaniu w momencie zmiany terapii).

Autorzy publikacji Byrd 2014 przedstawili również hazard względny przeżycia całkowitego oszacowany w analizie wrażliwości nie uwzględniającej cenzorowania, zgodnie z którym, ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem, statystycznie istotnie poprawił całkowite przeżycie pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 61% (HR=0,39; 95%CI: 0,22; 0,70; p=0,005; Ryc. 3).

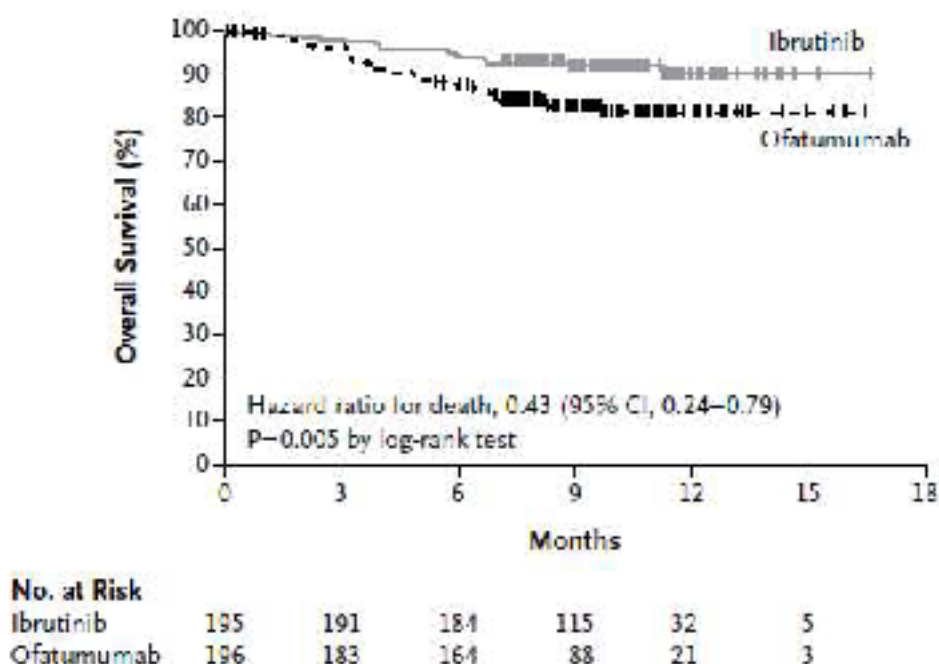
Oszacowane przez autorów publikacji Byrd 2014 hazardy względne dla całkowitego przeżycia w podgrupach pacjentów wyszczególnionych m.in. ze względu na obecność lub brak oporności na leczenie analogami puryn przedstawiono na Ryc. 4.

**Tab. 13. Porównanie skuteczności ibrutynibu i ofatumumabu: przeżycie całkowite.**

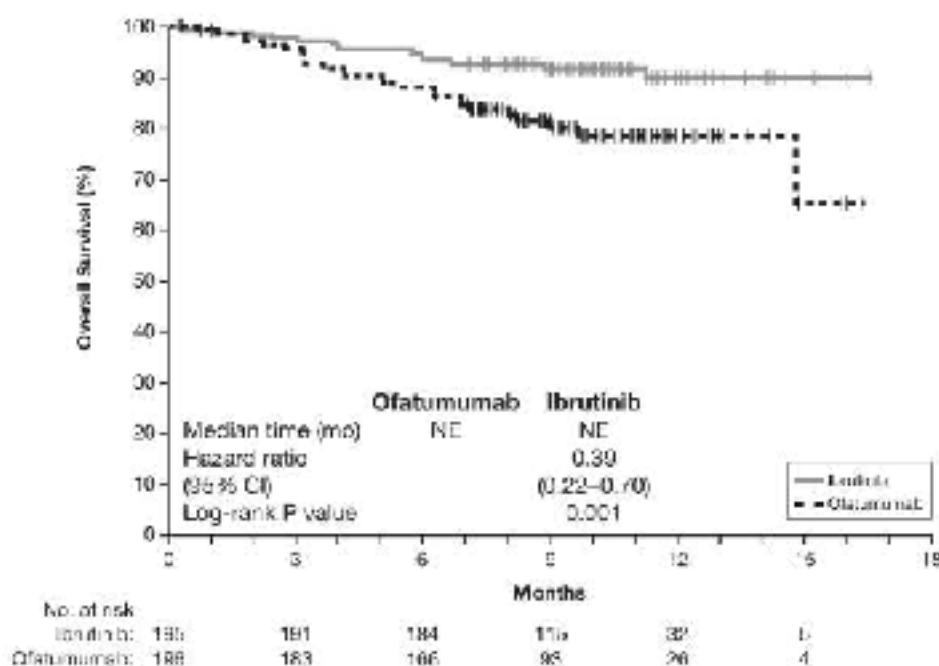
Badanie	Ibrutynib			Ofatumumab			HR (95%CI)
	mediana, miesiące	95%CI	N	mediana, miesiące	95%CI	N	
Byrd 2014	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	-	195	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	Bd	196	0,43 (0,24; 0,79) p=0,005



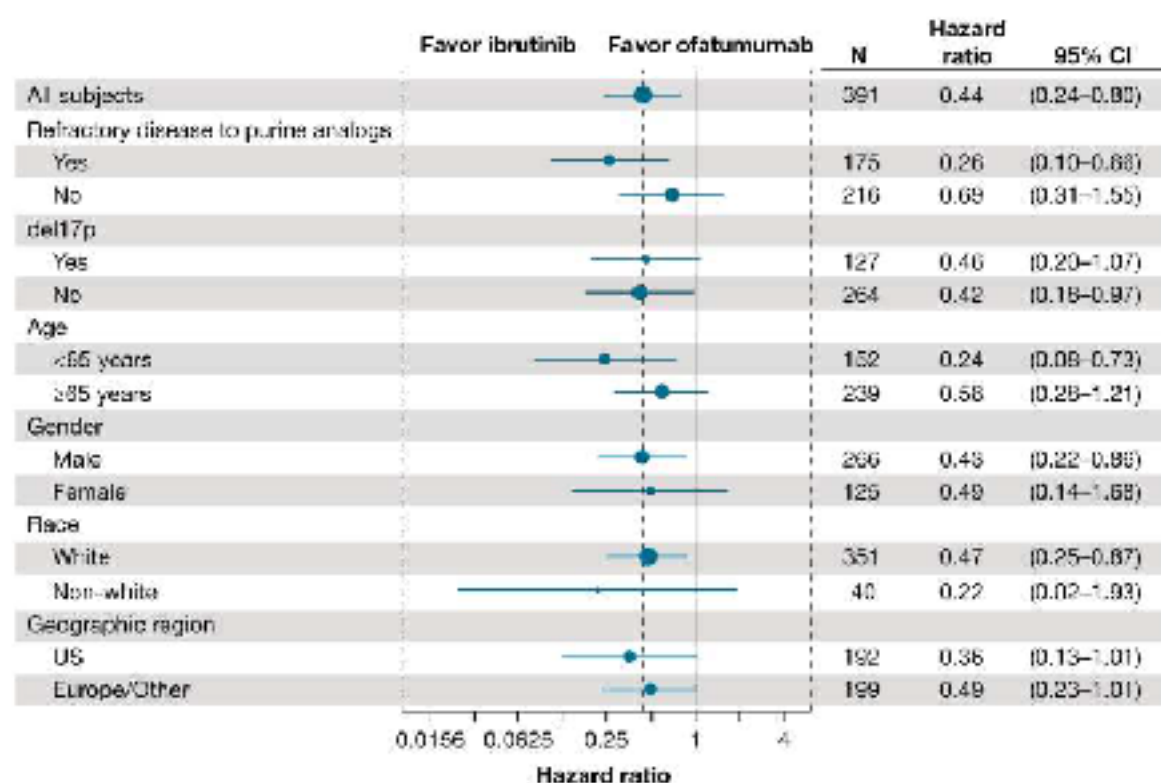
Ryc. 2. Krzywe całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu RESONATE (publikacja Byrd 2014; analiza z cenzorowaniem w momencie zmiany terapii).<sup>5</sup>



Ryc. 3. Krzywe całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu RESONATE (suplement do publikacji Byrd 2014; analiza bez cenzrowania).<sup>11</sup>



Ryc. 4. Wykres hazardów względnych dla przeżycia całkowitego w podgrupach pacjentów w badaniu RESONATE (suplement do publikacji Byrd 2014).<sup>14</sup>



#### 4.2.4.1.2 Przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*)

Ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 78% (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32;  $p < 0,001$ ; Tab. 14). Mediana PFS w grupie leczonych ibrutynibem nie została osiągnięta dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca.

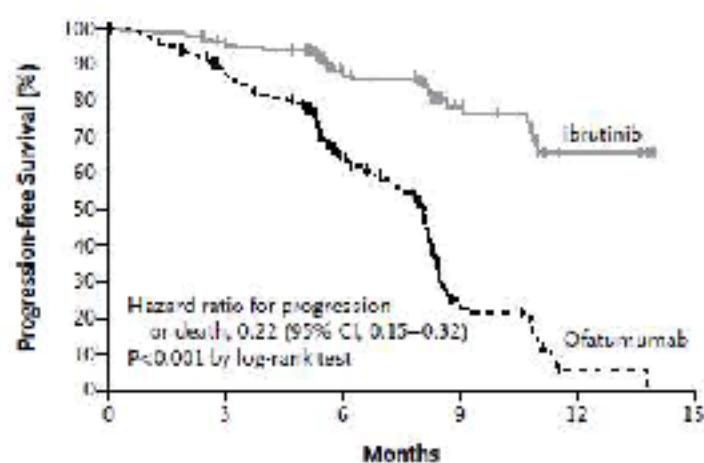
W 6 miesiącu obserwacji 88% pacjentów w grupie ibrutynibu było nadal leczonych i nie doświadczyło progresji, natomiast w grupie ofatumumabu 65% pacjentów (Ryc. 5).

Oszacowane przez autorów publikacji Byrd 2014 hazardy względne dla przeżycia bez progresji choroby w podgrupach pacjentów wyszczególnionych m.in. ze względu na obecność lub brak oporności na leczenie analogami puryn przedstawiono na Ryc. 6.

**Tah. 14. Porównanie skuteczności ibrutinibu i ofatumumabu: przeżycie bez progresji choroby.**

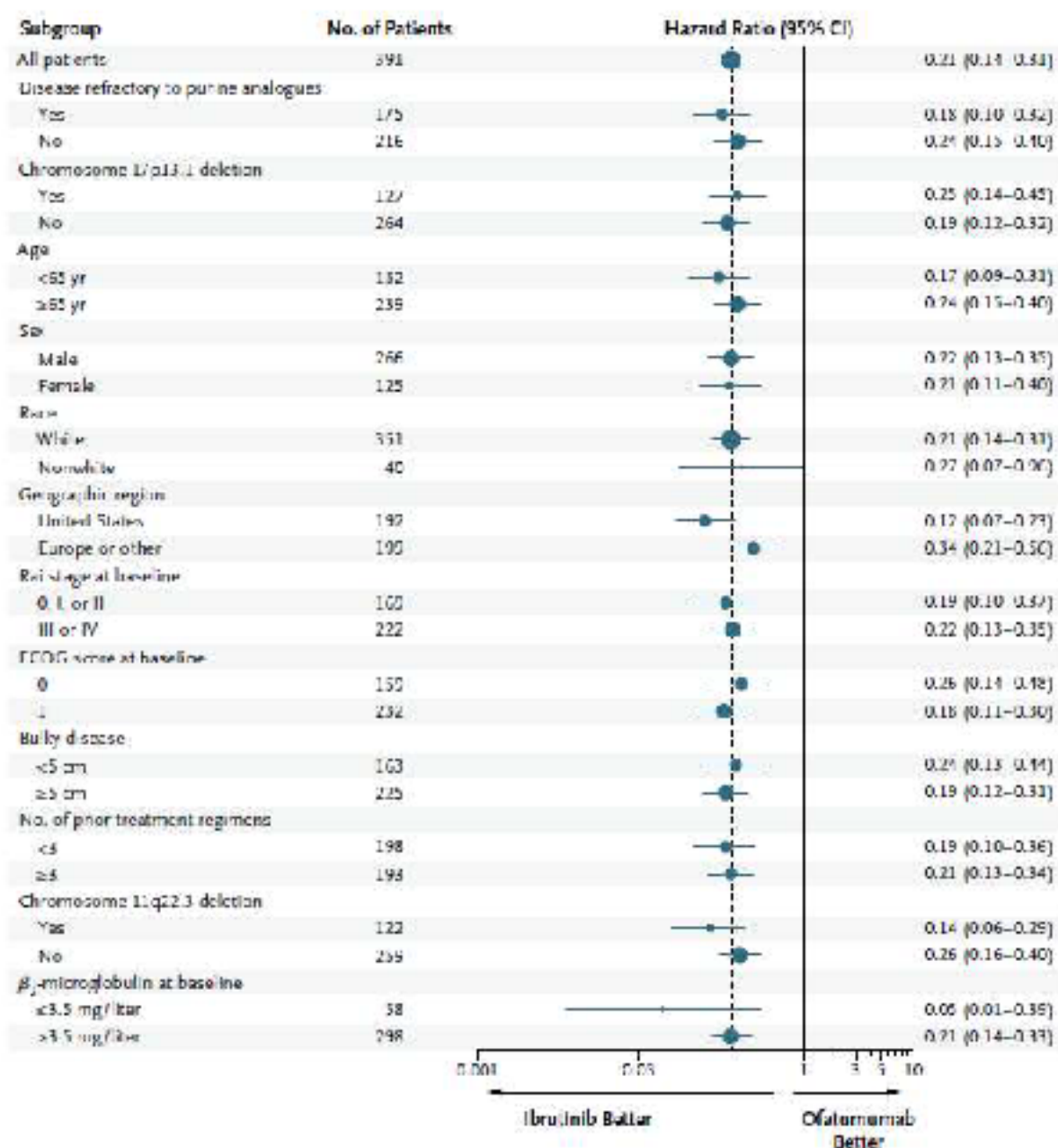
Badanie	Ibrutinib			Ofatumumab			HR (95%CI)
	mediana, miesiące	95%CI	N	mediana, miesiące	95%CI	N	
Byrd 2014	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	-	195	m. 8,1	bd	196	0,22 (0,15; 0,32) p<0,001

**Ryc. 5. Krzywe przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu RESONATE (publikacja Byrd 2014).<sup>2</sup>**



No. at Risk	0	3	6	9	12	15
Ibrutinib	195	183	116	38	7	0
Ofatumumab	196	161	83	15	1	0

Ryc. 6. Wykres hazardów względnych dla przeżycia bez progresji choroby w poszczególnych podgrupach pacjentów w badaniu RESONATE (publikacja Byrd 2014).<sup>2</sup>



#### 4.2.4.1.3 Odpowiedź na leczenie

Analiza danych z badania RESONATE (publikacja Byrd 2014) wykazała statystycznie istotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (parametry: ORR, PR, PR+L) podczas terapii ibrutinibem w porównaniu terapią ofatumumabem (Tab. 15). Jednocześnie wskazała na mniejsze ryzyko wystąpienia SD lub PD podczas terapii ibrutinibem w porównaniu z komparatorem. Istotność statystyczna wyników analizy dla powyższych parametrów utrzymywała się zarówno jeśli analizowano ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzoną przez niezależną komisję jak i przez badaczy.

**Tab. 15. Porównanie skuteczności ibrutinibu i ofatumumabu: odpowiedzi na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008. Wyniki badania RESONATE (publikacja Byrd 2014).**

Punkt końcowy	Ibrutinib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Ocena badaczy</b>									
ORR (CR,PR; PR+L)	166	195	85,1	46	196	23,5	<0,001	18,67 (11,16; 31,22) p<0,001	0,62 (0,54; 0,69) p<0,001
CR/CRi	4	195	2,1	1	196	0,5	0,215	4,08 (0,45; 36,87) p=0,210	-
PR	132	195	67,7	41	196	20,9	p<0,001	7,92 (5,02; 12,51) p<0,001	0,47 (0,38; 0,55) p<0,001
PR+L	30	195	15,4	4	196	2,0	p<0,001	8,73 (3,01; 25,29) p<0,001	0,13 (0,08; 0,19) p<0,001
SD	22	195	11,3	106	196	54,1	p<0,001	0,11 (0,06; 0,18) p<0,001	-0,43 (-0,51; -0,35) p<0,001
PD	2	195	1,0	27	196	13,8	p<0,001	0,06 (0,02; 0,28) p<0,001	-0,13 (-0,18; -0,08) p<0,001
<b>Ocena niezależnej komisji</b>									
ORR (CR,PR; PR+L)	122	195	62,6	8	196	4,1	p<0,001	39,27 (18,28; 84,37) p<0,001	0,59 (0,51; 0,66) p<0,001
PR	83	195	42,6	8	196	4,1	p<0,001	17,42 (8,13; 37,33) p<0,001	0,38 (0,31; 0,46) p<0,001
PR+L	39	195	20,0	0	196	0,0	p<0,001	99,19 (6,05; 1626,68) p=0,001	0,20 (0,14; 0,26) p<0,001
SD	63	195	32,3	153	196	78,1	p<0,001	0,13 (0,09; 0,21) p<0,001	-0,46 (-0,55; -0,37) p<0,001
PD	5	195	2,6	20	196	10,2	p=0,003	0,23 (0,09; 0,63) p=0,004	-0,08 (-0,12; -0,03) p=0,002

#### 4.2.4.2 Bezpieczeństwo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania RESONATE (publikacja Byrd 2014; Tab. 16) wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania ibrutinibu w porównaniu z ofatumumabem:

- zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia (OR=1,63; 95%CI: 1,09; 2,44; RD=0,12; 95%CI: 0,02; 0,22);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,63; 95%CI: 1,07; 2,48; RD=0,11; 95%CI: 0,02; 0,21);
- biegunki (OR=4,21; 95%CI: 2,64; 6,70; RD=0,30; 95%CI: 0,21; 0,39);
- bólu stawów (OR=2,89; 95%CI: 1,47; 5,67; RD=0,11; 95%CI: 0,04; 0,17);

- bólu kończyn (OR=2,61; 95%CI: 1,12; 6,09; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11};
- bólu mięśni (OR=2,84; 95%CI: 1,16; 6,92; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11};
- bólu głowy (OR=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47; RD=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47};
- gorączki (OR=1,80; 95%CI: 1,07; 3,02; RD=0,09; 95%CI: 0,01; 0,17};
- migotania przedsionków (OR=10,27; 95%CI: 1,30; 81,03; RD=0,05; 95%CI: 0,01; 0,08};
- niewyraźnego widzenia (OR=3,33; 95%CI: 1,30; 8,53; RD=0,07; 95%CI: 0,02; 0,11};
- skłonności do siniaków (OR=3,72; 95%CI: 1,47; 9,44; RD=0,08; 95%CI: 0,03; 0,13};
- wybroczyn (OR=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47; RD=0,13; 95%CI: 0,08; 0,18};
- wymiotów (OR=2,50; 95%CI: 1,23; 5,08; RD=0,08; 95%CI: 0,02; 0,14};
- zapalenia jamy ustnej (OR=5,64; 95%CI: 1,90; 16,76; RD=0,09; 95%CI: 0,04; 0,13};
- zawrotów głowy (OR=2,30; 95%CI: 1,06; 5,00; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11};

Jednocześnie wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania ibrutinibu w porównaniu z ofatumumabem:

- potów nocnych (OR=0,38; 95%CI: 0,17; 0,81; RD=-0,07; 95%CI: -0,13; -0,02};
- neuropatii obwodowej (OR=0,30; 95%CI: 0,13; 0,68; RD=-0,08; 95%CI: -0,14; -0,03};
- reakcji na podanie leku (OR=0,01; 95%CI: 0,00; 0,11; RD=-0,28; 95%CI: -0,34; -0,21}.

Tab. 16. Porównanie bezpieczeństwa ibrutinibu i ofatumumabu. Wyniki badania RESONATE (publikacja Byrd 2014).

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>zdarzenia niepożądane występujące w trakcie terapii</b>									
ogółem	194	195	99,5	187	191	97,9	0,223	4,15 (0,46; 37,47) p=0,20	-
stopień ≥3	99	195	50,8	74	191	38,7	0,018	1,63 (1,09; 2,44) p=0,02	0,12 (0,02; 0,22) p=0,02
ciężkie zdarzenia niepożądane	81	195	41,5	58	191	30,4	0,022	1,63 (1,07; 2,48) p=0,02	0,11 (0,02; 0,21) p=0,02
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	8	195	4,1	7	191	3,7	1,000	1,12 (0,40; 3,16) p=0,82	-
zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	8	195	4,1	9	191	4,7	0,809	0,87 (0,33; 2,29) p=0,77	-
zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie dawki leku	8	195	4,1	0	191	0,0	0,007	17,36 (1,00; 302,96) p=0,05	0,04 (0,01; 0,07) p=0,006
<b>biegunka</b>									
ogółem	93	195	47,7	34	191	17,8	<0,001	4,21 (2,64; 6,70) p<0,001	0,30 (0,21; 0,39) p<0,001
stopień ≥3	8	195	4,1	3	191	1,6	0,220	2,68 (0,70; 10,26) p=0,15	-

Zdarzenie niepożądane	Itrutyrib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>zmęczenie</b>									
ogółem	54	195	27,7	57	191	29,8	0,654	0,90 (0,58; 1,40) p=0,64	-
stopień ≥3	4	195	2,1	3	191	1,6	1,000	1,31 (0,29; 5,94) p=0,72	-
<b>nudności</b>									
ogółem	51	195	26,2	35	191	18,3	0,068	1,58 (0,97; 2,57) p=0,07	-
stopień ≥3	3	195	1,5	0	191	0,0	0,248	6,96 (0,36; 135,73) p=0,20	-
<b>gorączka</b>									
ogółem	46	195	23,6	28	191	14,7	0,028	1,80 (1,07; 3,02) p=0,03	0,09 (0,01; 0,17) p=0,02
stopień ≥3	3	195	1,5	2	191	1,1	1,000	1,48 (0,24; 8,94) p=0,67	-
<b>niedokrwistość</b>									
ogółem	44	195	22,6	33	191	17,3	0,205	1,48 (0,24; 8,94) p=0,67	-
stopień ≥3	9	195	4,6	15	191	7,9	0,211	0,57 (0,24; 1,33) p=0,19	-
<b>neutropenia</b>									
ogółem	42	195	21,5	28	191	14,7	0,087	1,60 (0,94; 2,71) p=0,08	-
stopień ≥3	32	195	16,4	26	191	13,6	0,478	1,25 (0,71; 2,18) p=0,44	-



Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>kaszel</b>									
ogółem	38	195	19,5	44	191	23,0	0,455	0,81 (0,50; 1,32) p=0,39	-
stopień ≥3	0	195	0,0	2	191	1,1	0,244	0,19 (0,01; 4,06) p=0,29	-
<b>bóle stawów</b>									
ogółem	34	195	17,4	13	191	6,8	0,002	2,89 (1,47; 5,67) p=0,002	0,11 (0,04; 0,17) p=0,001
stopień ≥3	2	195	1,0	0	191	0,0	0,499	4,95 (0,24; 103,75) p=0,30	-
<b>małopłytkowość</b>									
ogółem	33	195	16,9	22	191	11,5	0,146	1,56 (0,88; 2,80) p=0,13	-
stopień ≥3	11	195	5,6	8	191	4,2	0,639	1,37 (0,54; 3,48) p=0,51	-
<b>zmniejszenie klirensu kreatyniny</b>									
ogółem	31	195	15,9	32	191	16,8	0,891	0,94 (0,55; 1,61) p=0,82	-
<b>infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
ogółem	31	195	15,9	20	191	10,5	0,133	1,62 (0,89; 2,95) p=0,12	-
stopień ≥3	1	195	0,5	3	191	1,6	0,368	0,32 (0,03; 3,13) p=0,33	-

Zdarzenie niepożądane	Itrutyrib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>zaparcie</b>									
ogółem	30	195	15,4	18	191	9,4	0,090	1,75 (0,94; 3,26) p=0,08	-
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-
<b>wymioty</b>									
ogółem	28	195	14,4	12	191	6,3	0,012	2,50 (1,23; 5,08) p=0,01	0,08 (0,02; 0,14) p=0,008
stopień ≥3	0	195	0,0	1	191	0,5	0,495	0,32 (0,01; 8,02) p=0,49	-
<b>ból głowy</b>									
ogółem	27	195	13,8	11	191	5,8	0,010	2,63 (1,26; 5,47) p=0,01	2,63 (1,26; 5,47) 0,007
stopień ≥3	2	195	1,0	0	191	0,0	0,499	4,95 (0,24; 103,75) p=0,30	-
<b>wybroczyny</b>									
ogółem	27	195	13,8	2	191	1,1	<0,001	2,63 (1,26; 5,47) p<0,001	0,13 (0,08; 0,18) p<0,001
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-
<b>skurcze mięśni</b>									
ogółem	25	195	12,8	16	191	8,4	0,187	1,61 (0,83; 3,12) p=0,16	-
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>duszność</b>									
ogółem	23	195	11,8	20	191	10,5	0,747	1,14 (0,61; 2,16) p=0,68	-
stopień ≥3	4	195	2,1	1	191	0,5	0,372	3,98 (0,44; 35,93) p=0,22	-
<b>ból pleców</b>									
ogółem	22	195	11,3	12	191	6,3	0,106	1,90 (0,91; 3,95) p=0,09	-
stopień ≥3	2	195	1,0	1	191	0,5	1,000	1,97 (0,18; 21,90) p=0,58	-
<b>obrzęk obwodowy</b>									
ogółem	22	195	11,3	15	191	7,9	0,301	1,49 (0,75; 2,97) p=0,25	-
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-
<b>zawroty głowy</b>									
ogółem	22	195	11,3	10	191	5,2	0,041	2,30 (1,06; 5,00) p=0,04	0,06 (0,01; 0,11) p=0,03
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-
<b>skłonność do siniaków</b>									
ogółem	21	195	10,8	6	191	3,1	0,004	3,72 (1,47; 9,44) p=0,006	0,08 (0,03; 0,13)
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-

Zdarzenie niepożądane	Itrutyrib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>zapalenie jamy ustnej</b>									
ogółem	21	195	10,8	4	191	2,1	0,001	5,64 (1,90; 16,76) p=0,002	0,09 (0,04; 0,13) p<0,001
stopień ≥3	1	195	0,5	1	191	0,5	1,000	0,98 (0,06; 15,77) p=0,99	-
<b>zapalenie zatok</b>									
ogółem	21	195	10,8	12	191	6,3	0,145	1,80 (0,86; 3,77) p=0,12	-
stopień ≥3	1	195	0,5	0	191	0,0	1,000	2,95 (0,12; 72,96) p=0,51	-
<b>bóle kończyn</b>									
ogółem	20	195	10,3	8	191	4,2	0,030	2,61 (1,12; 6,09) p=0,03	0,06 (0,01; 0,11) p=0,02
stopień ≥3	1	195	0,5	0	191	0,0	1,000	2,95 (0,12; 72,96) p=0,51	-
<b>bóle mięśni</b>									
ogółem	19	195	9,7	7	191	3,7	0,024	2,84 (1,16; 6,92) p=0,02	0,06 (0,01; 0,11) p=0,02
stopień ≥3	1	195	0,5	0	191	0,0	1,000	2,95 (0,12; 72,96) p=0,51	-
<b>niewyraźne widzenie</b>									
ogółem	19	195	9,7	6	191	3,1	0,012	3,33 (1,30; 8,53) p=0,01	0,07 (0,02; 0,11) p=0,008
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-

## Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>zakłócenie układu moczowego</b>									
ogółem	19	195	9,7	10	191	5,2	0,122	1,95 [0,88; 4,32] p=0,10	-
stopień ≥3	7	195	3,6	1	191	0,5	0,068	7,07 [0,86; 58,06] p=0,07	-
<b>zapalenie płuc</b>									
ogółem	19	195	9,7	13	191	6,8	0,357	1,48 [0,71; 3,08] p=0,30	-
stopień ≥3	13	195	6,7	9	191	4,7	0,512	1,44 [0,60; 3,46] p=0,41	-
wysypka (ogółem)	16	195	8,2	8	191	4,2	0,139	2,04 [0,85; 4,90] p=0,11	-
<b>migotanie przedsionków</b>									
ogółem	10	195	5,1	1	191	0,5	0,011	10,27 [1,30; 81,03] p=0,03	0,05 [0,01; 0,08] p=0,006
stopień ≥3	6	195	3,1	0	191	0,0	0,030	13,14 [0,73; 234,84] p=0,08	-
<b>nocne poty</b>									
ogółem	10	195	5,1	24	191	12,6	0,012	0,38 [0,17; 0,81] p=0,01	-0,07 [-0,13; -0,02] p=0,01
stopień ≥3	1	195	0,5	0	191	0,0	1,000	2,95 [0,12; 72,96] p=0,51	-

Zdarzenie niepożądane	Itrutyrib			Ofatumumab			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>neuropatia czuciowa obwodowa</b>									
ogółem	8	195	4,1	24	191	12,6	0,003	0,30 (0,13; 0,68) p=0,004	-0,08 (-0,14; -0,03) p=0,002
stopień ≥3	0	195	0,0	0	191	0,0	1,000	-	-
<b>rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy</b>									
ogółem	8	195	4,1	4	191	2,1	0,380	2,00 (0,59; 6,76) p=0,26	-
nowotwory inne niż skóry	6	195	3,1	2	191	1,1	0,284	3,00 (0,60; 15,05) p=0,18	-
zafma (ogółem)	6	195	3,1	2	191	1,1	0,284	3,00 (0,60; 15,05) p=0,18	-
duże krwawienie (stopień ≥3)	2	195	1,0	3	191	1,6	0,683	0,65 (0,11; 3,93) p=0,64	-
transformacja Richtera	2	195	1,0	2	191	1,1	1,000	0,98 (0,14; 7,02) p=0,98	-
<b>reakcje na podanie leku</b>									
ogółem	0	195	0,0	53	191	27,7	0,000	0,01 (0,00; 0,11) p<0,001	-0,28 (-0,34; -0,21) p<0,001
stopień ≥3	0	195	0,0	6	191	3,1	0,014	0,07 (0,00; 1,30) p=0,08	-

#### 4.2.5 Ibrutinib (analiza danych z 4 badań klinicznych)

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w populacji pacjentów z oporną i/lub nawrotową postacią CLL na podstawie danych z 4 badań (RESONATE - publikacja Byrd 2014, Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691). Szczegółowo wyniki analizy pośredniej z badania randomizowanego RESONATE opisano w rozdziale 4.2.4.

##### 4.2.5.1 Skuteczność

###### 4.2.5.1.1 Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby

W żadnym z badań ibrutinibu nie została osiągnięta mediana czasu całkowitego przeżycia ani mediana czasu przeżycia bez progresji (Tab. 17). Mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniach wynosiła od 9,4 miesiąca do 26 miesięcy.

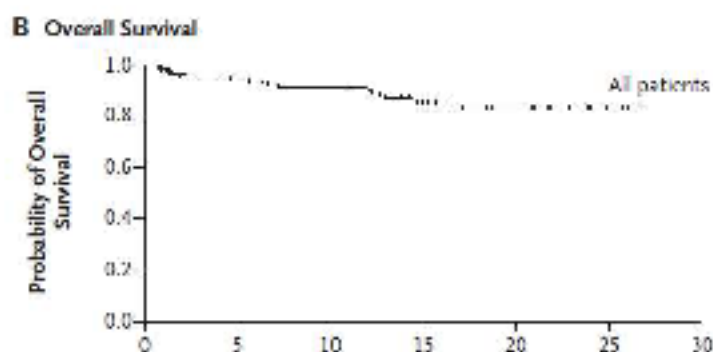
Tab. 17. Zestawienie danych o skuteczności ibrutinibu: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.

Punkt końcowy	Badanie	Ibrutinib			
		dawka, mg/dobę	mediana, miesiące	95%CI	N
OS	Byrd 2014	420	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	-	195
	Byrd 2013	420-840	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	-	85
	Farooqui 2015	420	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	-	16
PFS	Byrd 2014	420	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	-	195
	Byrd 2013	420-840	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	-	85
	Farooqui 2015	420	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	-	16

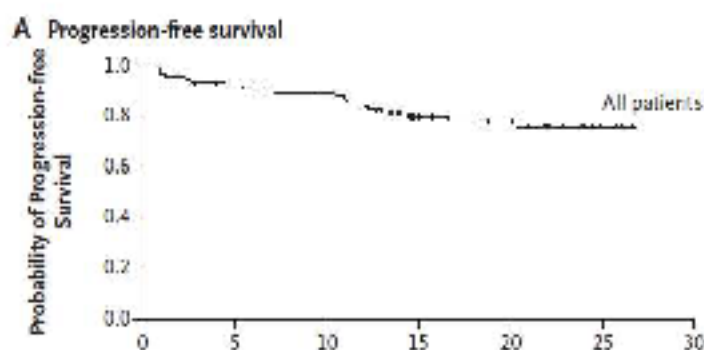
Krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby pacjentów leczonych ibrutinibem w dawce 420-840 mg/dobę w badaniu Byrd 2013 przedstawiono na Ryc. 7 i Ryc. 8. W badaniu Byrd 2013 szacowany współczynnik przeżycia całkowitego 26

miesiący wyniósł 83%, a szacowany współczynnik przeżycia bez progresji choroby tego samego okresu wyniósł 75%. Natomiast w badaniu Farooqui 2015 oszacowany współczynnik całkowitego przeżycia pacjentów z oporną/nawrotową CLL w okresie 24 miesięcy wyniósł 74% (Ryc. 9).

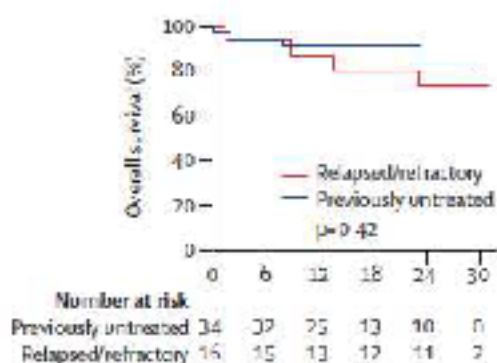
**Ryc. 7. Krzywa Kaplan'a-Meier'a dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ibrutinibem w dawce 420-840 mg/dobę w badaniu Byrd 2013.**



**Ryc. 8. Krzywa Kaplan'a-Meiera dla przeżycia bez progresji pacjentów leczonych ibrutinibem w dawce 420-840 mg/dobę w badaniu Byrd 2013.**



**Ryc. 9. Krzywa Kaplan'a-Meier'a dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ibrutinibem w dawce 420 mg/dobę w badaniu Farooqui 2015.**





## 4.2.5.1.2 Odpowiedź na leczenie

## 4.2.5.1.2.1 Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

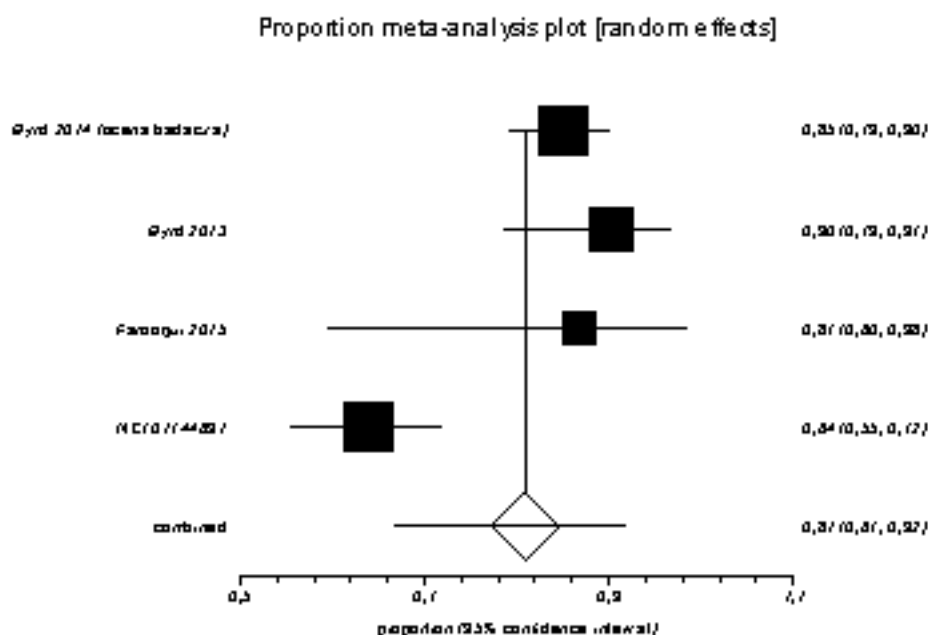
Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskanych w badaniach ibrutinibu obliczono na podstawie raportowanych w publikacjach odsetków pacjentów z CR/CRi, PR/nPR oraz PR+L (Tab. 18). W badaniu Byrd 2014 odpowiedź na leczenie została oceniona zarówno przez niezależną komisję jak i badaczy. Metaanaliza danych z 4 badań ibrutinibu, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy badania Byrd 2014 wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=88,5\%$ ) oraz ORR na poziomie 81% (95%CI: 67; 92%; Ryc. 10). Również metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w badaniu Byrd 2014, wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=86,0\%$ ) oraz ORR na poziomie 74% (95%CI: 61; 86%; Ryc. 11).

Przyczyną heterogeniczności powyższych metaanaliz jest sposób oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach. Metaanalizy przeprowadzone osobno dla ORR w ocenie badaczy i w ocenie niezależnej komisji wykazały spójność danych (Ryc. 12; Ryc. 13). Oszacowany ORR dla oceny przeprowadzonej przez badaczy wyniósł 86% (95%CI: 81; 90%;  $I^2=0,0\%$ ), a dla oceny komisji wyniósł 63% (95%CI: 58; 68%; Cochran Q p=0,81).

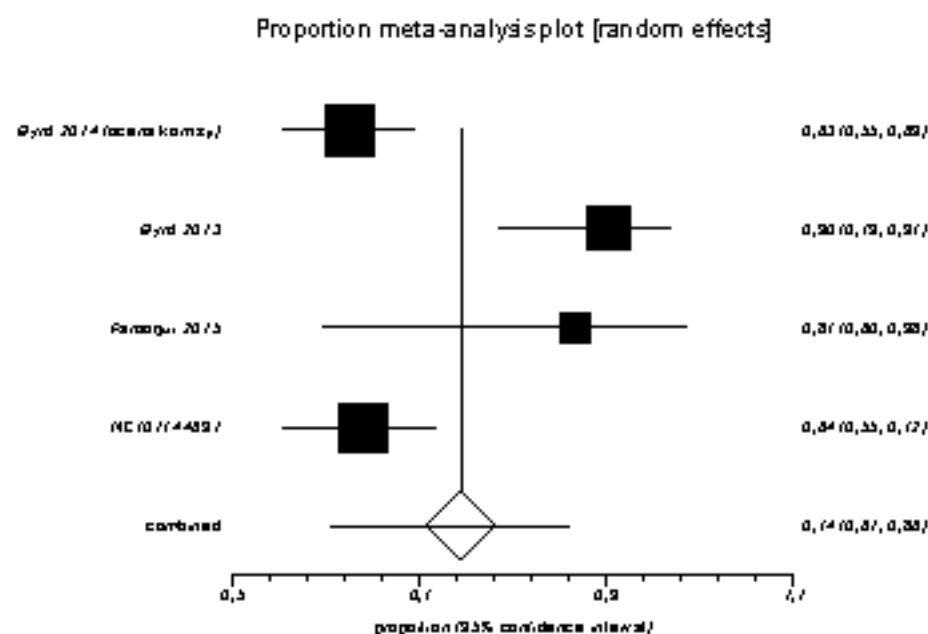
**Tab. 18. Zestawienie danych o skuteczności ibrutinibu: całkowity odsetek odpowiedzi.**

Punkt końcowy	Badanie	Ibrutinib		
		N	N	%
ORR	Byrd 2014 (ocena badacza)	166	195	85,1
	Byrd 2014 (ocena komisji)	122	195	62,6
	Byrd 2013 (ocena badacza)	46	51	90,2
	Farooqui 2015 (ocena badacza)	13	15	86,7
	NCT01744691 (ocena komisji)	92	144	63,9

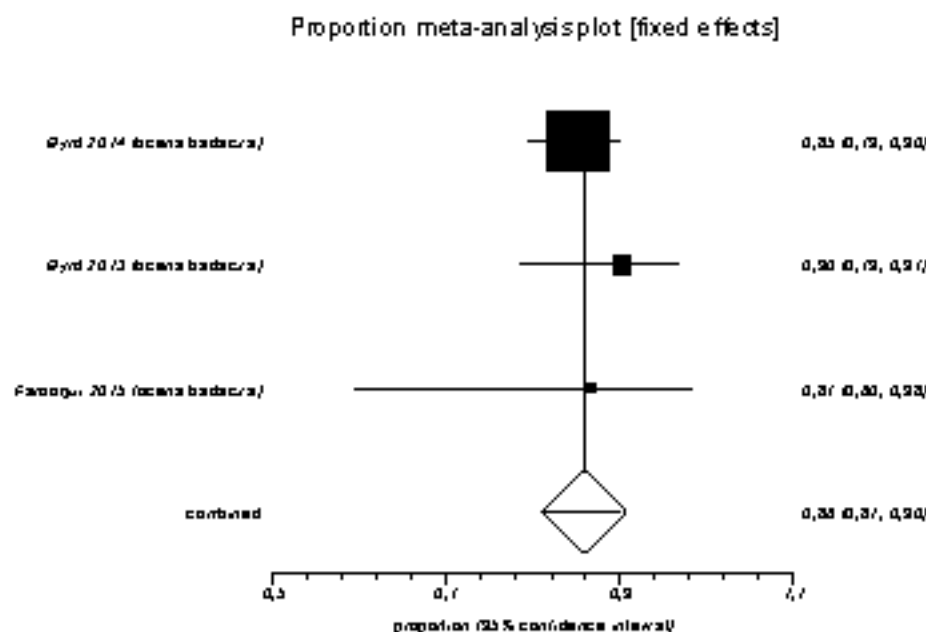
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR;  $I^2=88,5\%$ ).  
Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.



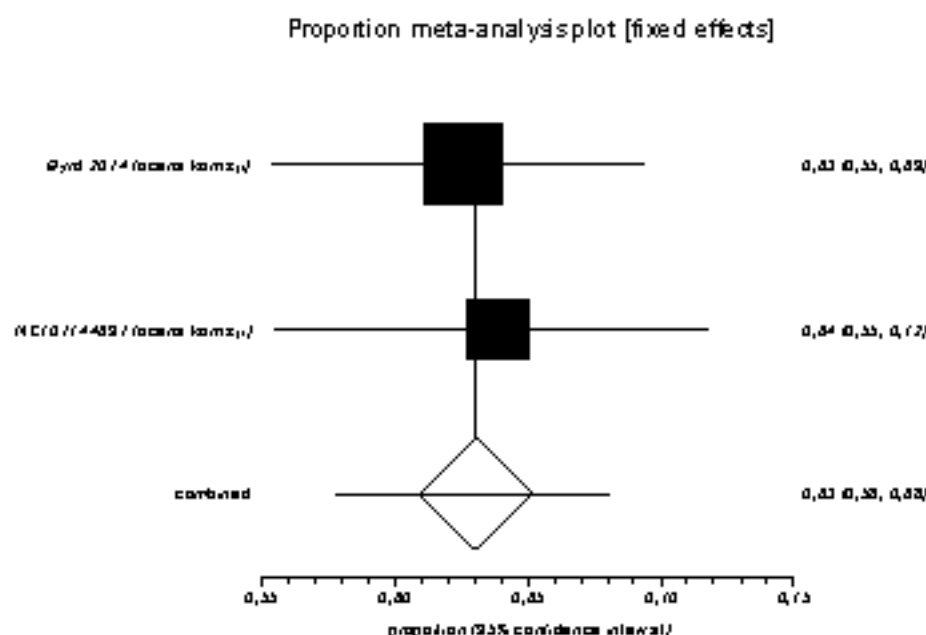
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR;  $I^2=86,0\%$ ).  
Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.



Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności ibrutinibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR;  $I^2=0,0\%$ ). Wariant 3 – odpowiedź na leczenie oceniona przez badaczy.



Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności ibrutinibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; Cochrane Q  $p=0,81$ ). Wariant 4 – odpowiedź na leczenie oceniona przez niezależną komisję.



#### 4.2.5.1.2.2 Całkowita odpowiedź (CR/CRi)

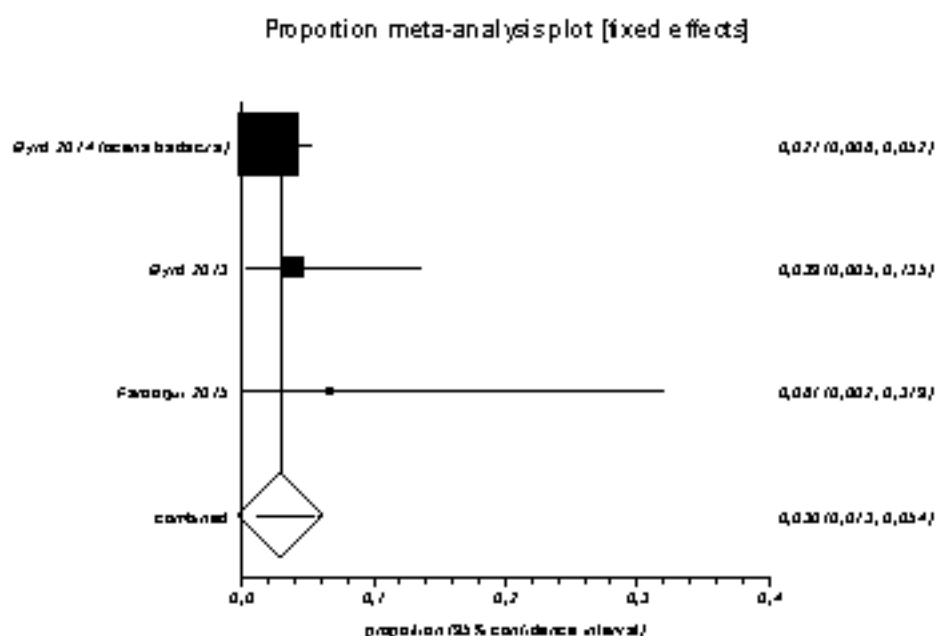
Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią raportowano w 3 badaniach ibrutinibu (Tab. 19). Metaanaliza badań, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy badania Byrd 2014 wykazała spójność danych ( $I^2=0,0\%$ ) oraz odsetek CR wynoszący 3% (95%CI: 1; 5%; Ryc. 14). Natomiast metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w bada-

niu Byrd 2014, wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=77,4\%$ ) oraz CR na poziomie 3% (95%CI: 0; 11%; Ryc. 15).

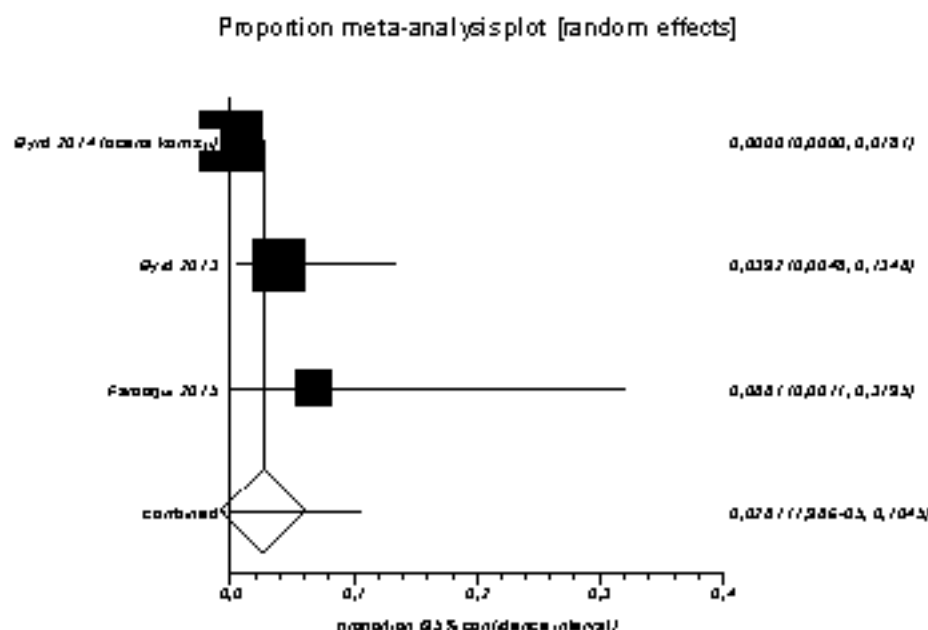
**Tah. 19. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: całkowita odpowiedź.**

Punkt końcowy	Badanie	Ibrutynib	
		N	%
CR/CRi	Byrd 2014 (ocena badacza)	4	2,1
	Byrd 2014 (ocena komisji)	0	0,0
	Byrd 2013 (ocena badacza)	2	3,9
	Farooqui 2015 (ocena badacza)	1	6,7

**Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowita odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.**



Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowita odpowiedź ( $I^2=77,4\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję



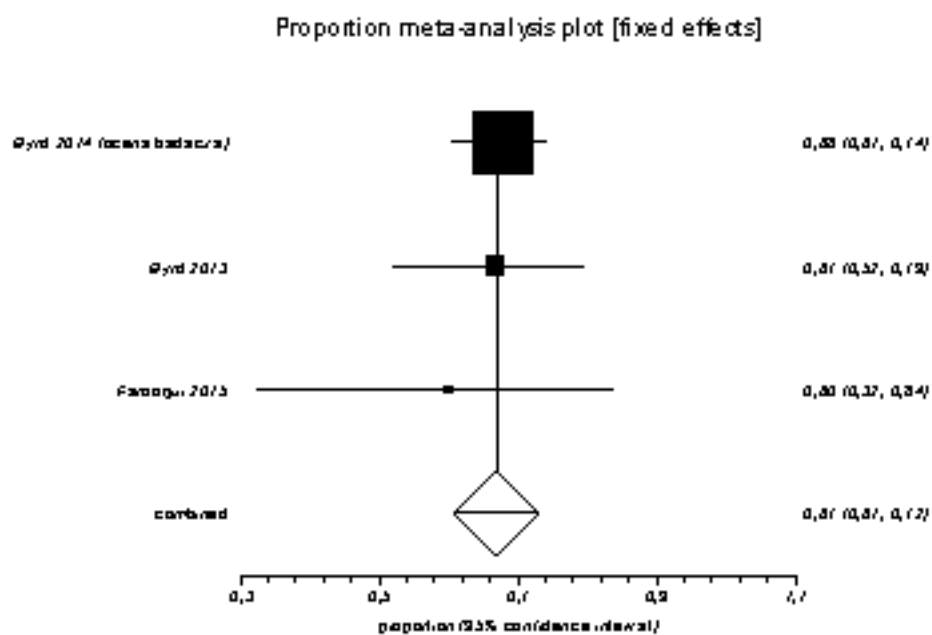
#### 4.2.5.1.2.3 Częściowa odpowiedź (PR)

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź raportowano w 3 badaniach ibrutynibu (Tab. 20). Metaanaliza badań, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy badania Byrd 2014 wykazała spójność danych ( $I^2=0,0\%$ ) oraz odsetek PR wynoszący 67% (95%CI: 61; 72%; Ryc. 16). Natomiast metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w badaniu Byrd 2014, wykazała dużą heterogeniczność danych ( $I^2=80,7\%$ ) oraz PR na poziomie 55% (95%CI: 37; 72%; Ryc. 17).

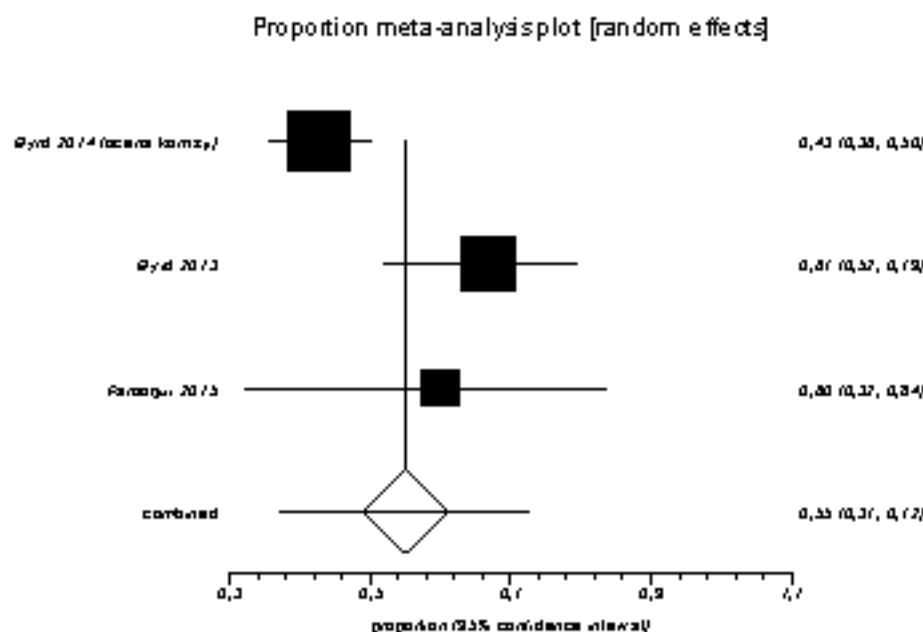
Tab. 20. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź.

Punkt końcowy	Badanie	Ibrutinib	
		N	%
PR	Byrd 2014 (ocena badacza)	132	67,7
	Byrd 2014 (ocena komisji)	83	42,6
	Byrd 2013 (ocena badacza)	34	66,7
	Farooqui 2015 (ocena badacza)	9	60,0

Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.



Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności ibrutinibu: częściowa odpowiedź ( $I^2=80,7\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję



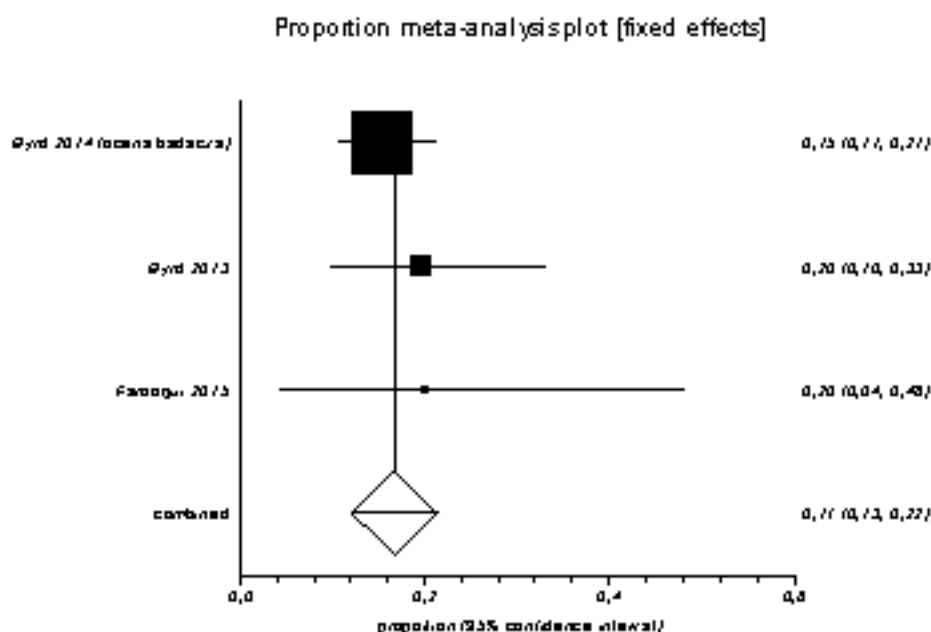
#### 4.2.5.1.2.4 Częściowa odpowiedź z limfocytozą (PR+L)

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź z limfocytozą raportowano w 3 badaniach ibrutinibu (Tab. 21). Metaanaliza badań, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy badania Byrd 2014 wykazała PR+L na poziomie 17% (95%CI: 13; 22%; Ryc. 18). Natomiast metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w badaniu Byrd 2014, wykazała PR+L na poziomie 20% (95%CI: 16; 25%; Ryc. 19). Metaanalizy nie wykazały heterogeniczności danych ( $I^2=0,0\%$ ).

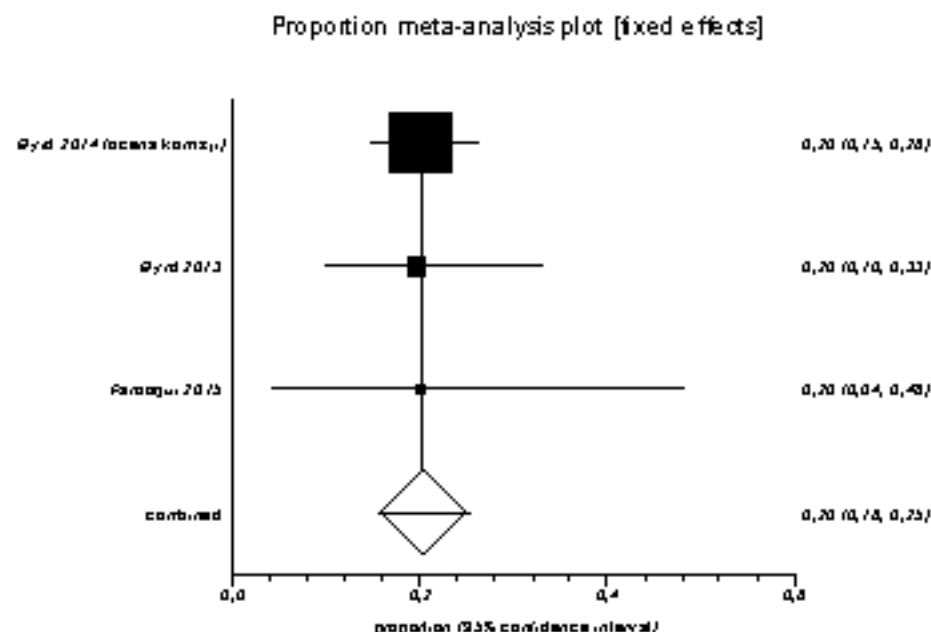
Tab. 21. Zestawienie danych o skuteczności ibrutinibu: częściowa odpowiedź z limfocytozą.

Punkt końcowy	Badanie	Ibrutinib		
		N	N	%
PR+L	Byrd 2014 (ocena badacza)	30	195	15,4
	Byrd 2014 (ocena komisji)	39	195	20,0
	Byrd 2013 (ocena badacza)	10	51	19,6
	Farooqui 2015 (ocena badacza)	3	15	20,0

Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź z limfocytozą ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.



Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź z limfocytozą ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.



#### 4.2.5.1.2.5 Stabilizacja choroby

Odsetek pacjentów, u których odnotowano stabilizację choroby raportowano w 2 badaniach ibrutynibu (Ryc. 6). Metaanaliza badań, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy badania Byrd 2014 wykazała SD na poziomie 12% (95%CI: 8; 16%; Ryc. 20). Natomiast metaanaliza badań, uwzględniająca ocenę komisji w badaniu Byrd 2014,

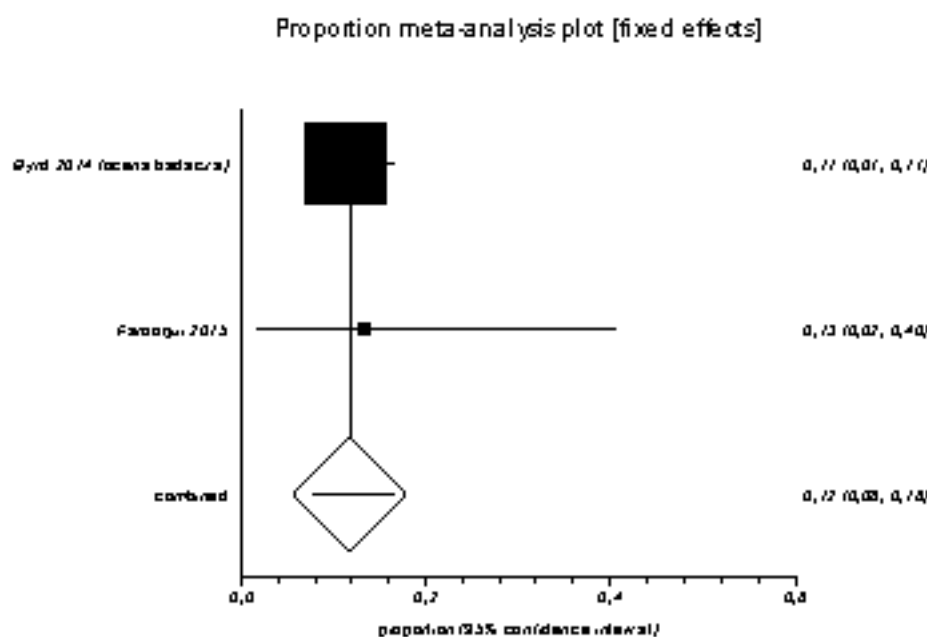


wykazata SD na poziomie 31% (95%CI: 25; 37%; Ryc. 21). Metaanalizy nie wykazały dużej heterogeniczności danych.

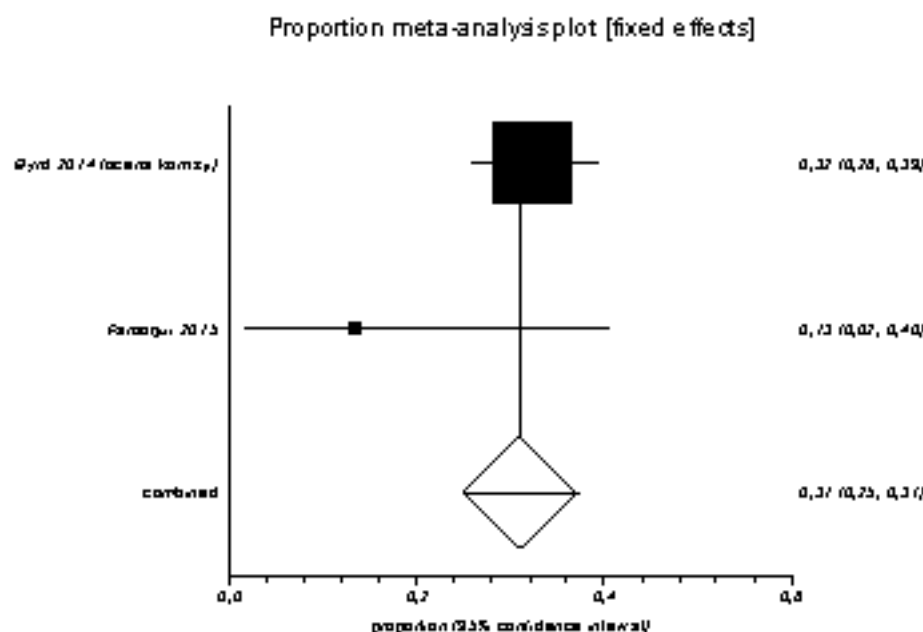
Tab. 22. Zestawienie danych o skuteczności ibrutinibu: stabilizacja choroby.

Punkt końcowy	Badanie	Ibrutinib		
		N	N	%
SD	Byrd 2014 (ocena badacza)	22	195	11,3
	Byrd 2014 (ocena komisji)	63	195	32,3
	Farooqui 2015 (ocena badacza)	2	15	13,3

Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności ibrutinibu: stabilizacja choroby (Cochran Q p=0,65). Wariant 1 – stabilizacja choroby w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.



Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: stabilizacja choroby (Cochran Q p=0,12). Wariant 2 – stabilizacja choroby w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.



#### 4.2.5.1.2.6 Progresja choroby

Odsetek pacjentów z progresją choroby raportowano w badaniu Byrd 2014 (Tab. 23). Progresja choroby wystąpiła u 2,6% pacjentów w ocenie niezależnej komisji oraz u 1,0% w ocenie badaczy.

Tab. 23. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: progresja choroby.

Punkt końcowy	Badanie	Ibrutynib		
		N	N	%
PD	Byrd 2014 (ocena badacza)	2	195	1,0
	Byrd 2014 (ocena komisji)	5	195	2,6

#### 4.2.5.2 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane ibrutynibu, które odnotowano u min. 4% pacjentów w badaniu Byrd 2014, Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691 (analiza pośrednia). Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Byrd 2013 dotyczą dwóch dawek ibrutynibu 420 i 840 mg/dobę.

Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyli wszyscy pacjenci leczeni ibrutynibem (2 badania; Cochran Q p=0,41), a zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE doświadczyło 51% pacjentów w badaniu Byrd 2014. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 41% (2 badania; Cochran Q p=0,82), a częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem wyniosła 4% (2 badania; Cochran Q p=0,90).

Analiza danych z badań ibrutinibu Byrd 2014, Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691 wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 1/5 pacjentów były (bez podziału na stopnie nasilenia):

- biegunka (45%; 4 badania;  $I^2 = 54,9\%$ );
- ból stawów (30%; 4 badania;  $I^2=90,8\%$ );
- gorączka (22%; 3 badania;  $I^2=41,4\%$ );
- kaszel (24%; 3 badania;  $I^2=50,5\%$ );
- neutropenia (21%; 3 badania;  $I^2=47,2\%$ );
- niedokrwistość (21%; 3 badania;  $I^2=0,0\%$ );
- wysypka (24%; 4 badania;  $I^2=93,0\%$ );
- zmęczenie (29%; 4 badania;  $I^2=0,0\%$ ),

ponadto 6% pacjentów (2 badania; Cochran Q  $p=0,16$ ) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3 stopnia nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) występującymi najczęściej w badaniach ibrutinibu były:

- biegunka (4%; 2 badania; Cochran Q  $p=0,54$ );
- małopłytkowość (7%; 3 badania;  $I^2=0,0\%$ );
- nadciśnienie tętnicze (5%; Byrd 2014);
- neutropenia (17%; 3 badania;  $I^2=0,0\%$ );
- niedokrwistość (7%; 3 badania;  $I^2=56,6\%$ );
- zapalenie płuc (8%; 3 badania;  $I^2=7,8\%$ ).

Tab. 24. Zestawienie danych o bezpieczeństwie ibrutinibu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ibrutinib			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
<b>zdarzenia niepożądane</b>					
ogółem	Byrd 2014	194	195	99,5	100% (99; 100%) Cochran Q $p=0,41$ Ryc. 22
	NCT01744691	144	144	100	
stopień $\geq 3$	Byrd 2014	99	195	50,8	-
ciężkie zdarzenia niepożądane	Byrd 2014	81	195	41,5	41% (36; 46%) Cochran Q $p=0,82$ Ryc. 23
	NCT01744691	58	144	40,3	
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Byrd 2014	8	195	4,1	6% (95%CI: 3; 8%) Cochran Q $p=0,16$ Ryc. 24
	Byrd 2013	7	85	8,2	
zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	Byrd 2014	8	195	4,1	4% (2; 7%) Cochran Q $p=0,90$ Ryc. 25
	Farooqui 2015	2	51	3,9	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ibrutynib			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie dawki leku	Byrd 2014	8	195	4,1	-
biegunka	Byrd 2014	93	195	47,7	
ogółem	Byrd 2013	42	85	49,4	45% (38; 52%) I <sup>2</sup> =54,9% Ryc. 26
	Farooqui 2015	26	51	51,0	
	NCT01744691	52	144	36,1	
stopień ≥3	Byrd 2014	8	195	4,1	4% (2; 6%) Cochran Q p=0,54 Ryc. 27
	Byrd 2013	2	85	2,4	
ból brzucha	NCT01744691	11	144	7,6	-
ból gardła	Byrd 2013	13	85	15,3	11% (5; 20%) Cochran Q p=0,07 Ryc. 28
	NCT01744691	11	144	7,6	
ból głowy	Byrd 2014	27	195	13,8	13% (10; 17%) I <sup>2</sup> =35,3% Ryc. 29
	Byrd 2013	15	85	17,6	
	NCT01744691	14	144	9,7	
ból kończyn	Byrd 2014	20	195	10,3	9% (6; 13%) Cochran Q p=0,42 Ryc. 30
	NCT01744691	11	144	7,6	
ból mięśni	Byrd 2014	19	195	9,7	10% (7; 13%) I <sup>2</sup> =0,0% Ryc. 31
	Farooqui 2015	3	51	5,9	
	NCT01744691	15	144	10,4	
ból pleców	Byrd 2014	22	195	11,3	12% (9; 16%) Cochran Q p=0,72 Ryc. 32
	NCT01744691	18	144	12,5	
ból stawów	Byrd 2014	34	195	17,4	30% (17; 45%) I <sup>2</sup> =90,8% Ryc. 33
	Byrd 2013	23	85	27,1	
	Farooqui 2015	30	51	58,8	
	NCT01744691	32	144	22,2	
dreszcze	NCT01744691	8	144	5,6	-
duszność	Byrd 2014	23	195	11,8	12% (9; 15%) Cochran Q p=0,86 Ryc. 34
	NCT01744691	16	144	11,1	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ibrutynib			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
<b>gorączka</b>					
ogółem	Byrd 2014	46	195	23,6	22% (18; 26%) I <sup>2</sup> =41,4% Ryc. 35
	Byrd 2013	23	85	27,1	
	NCT01744691	25	144	17,4	
stopień ≥3	Byrd 2014	3	195	1,5	3% (1; 5%) Cochran Q p=0,14 Ryc. 36
	Byrd 2013	4	85	4,7	
<b>hiperurykemia</b>	NCT01744691	14	144	9,7	-
<b>infekcja górnych dróg oddechowych</b>	Byrd 2014	31	195	15,9	19% (9; 31%) I <sup>2</sup> =88,4% Ryc. 37
	Byrd 2013	28	85	32,9	
	NCT01744691	15	144	10,4	
<b>kaszel</b>	Byrd 2014	38	195	19,5	24% (18; 30%) I <sup>2</sup> =50,5% Ryc. 38
	Byrd 2013	26	85	30,6	
	NCT01744691	34	144	23,6	
<b>krwawienie</b>					
ogółem	Farooqui 2015	4	51	7,8	-
	Byrd 2014	2	195	1,1	
stopień ≥3	Byrd 2013	4	85	4,7	3% (95%CI: 0; 8%) Cochran Q p=0,07 Ryc. 39
<b>krwotok podspojówkowy</b>	Farooqui 2015	3	51	5,9	-
<b>małopłytkowość</b>					
ogółem	Byrd 2014	33	195	16,9	15% (11; 18) I <sup>2</sup> =15,3% Ryc. 40
	Farooqui 2015	8	51	15,7	
	NCT01744691	16	144	11,1	
stopień ≥3	Byrd 2014	11	195	5,6	7% (4; 10%) I <sup>2</sup> =0,0% Ryc. 41
	Byrd 2013	5	85	5,9	
	Farooqui 2015	5	51	9,8	
<b>migotanie przedsionków</b>	Byrd 2014	10	195	5,1	6% (4; 9%) Cochran Q p=0,34 Ryc. 42
NCT01744691	11	144	7,6		
<b>nadciśnienie tętnicze</b>					
ogółem	Byrd 2013	15	85	17,6	19% (14; 24%) Cochran Q p=76 Ryc. 43
	NCT01744691	28	144	19,4	
stopień ≥3	Byrd 2013	4	85	4,7	-
<b>nadmierne trawienie</b>	NCT01744691	9	144	6,3	-

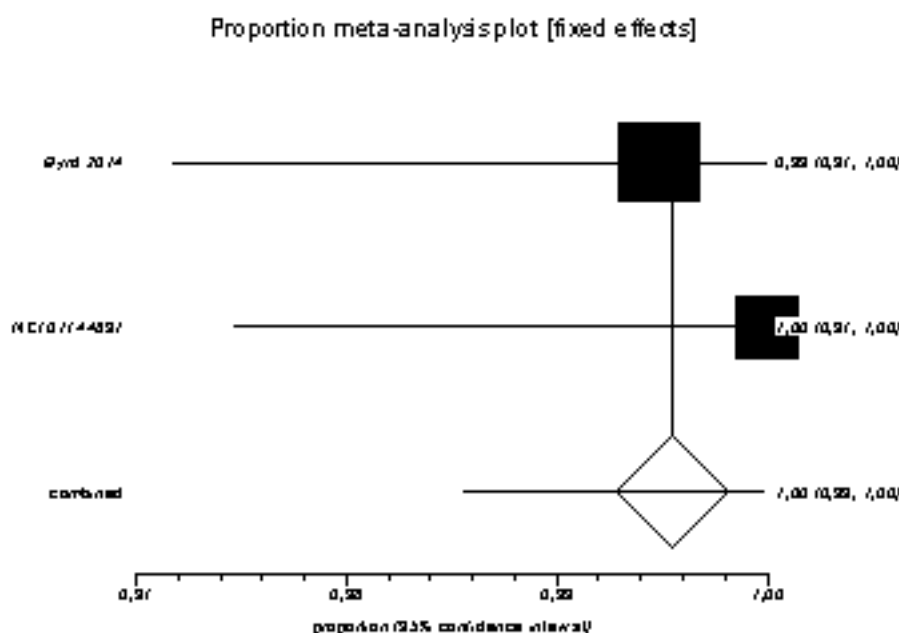
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ibrutinib			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
neuropatia czuciowa obwodowa	Byrd 2014	8	195	4,1	6% [4; 8%] Cochran Q p=0,17 Ryc. 44
	NCT01744691	11	144	7,6	
<b>neutropenia</b>					
ogółem	Byrd 2014	42	195	21,5	21% [17; 25%] I <sup>2</sup> =47,2% Ryc. 45
	Farooqui 2015	15	51	29,4	
	NCT01744691	24	144	16,7	
stopień ≥3	Byrd 2014	32	195	16,4	17% [14; 22%] I <sup>2</sup> =0,0% Ryc. 46
	Byrd 2013	13	85	15,3	
	Farooqui 2015	12	51	23,5	
<b>niedokrwistość</b>					
ogółem	Byrd 2014	44	195	22,6	21% [17; 25%] I <sup>2</sup> =0,0% Ryc. 47
	Farooqui 2015	9	51	17,7	
	NCT01744691	27	144	18,8	
stopień ≥3	Byrd 2014	9	195	4,6	7% [3; 13%] I <sup>2</sup> =56,6% Ryc. 48
	Byrd 2013	5	85	5,9	
	Farooqui 2015	7	51	13,7	
<b>niestrawność</b>					
	Farooqui 2015	8	51	15,7	12% [8; 17%] Cochrane Q p=0,30 Ryc. 49
	NCT01744691	15	144	10,4	
<b>niewyraźne widzenie</b>					
	Byrd 2014	19	195	9,7	9% [6; 12%] Cochran Q p=0,38 Ryc. 50
	NCT01744691	10	144	6,9	
<b>nudności</b>					
	Byrd 2014	51	195	26,2	18 [11; 26%] I <sup>2</sup> =77,0% Ryc. 51
	Byrd 2013	15	85	17,6	
	Farooqui 2015	3	51	5,9	
	NCT01744691	28	144	19,4	
<b>obrzęk obwodowy</b>					
	Byrd 2014	22	195	11,3	15% [10; 21%] I <sup>2</sup> =56,3% Ryc. 52
	Byrd 2013	18	85	21,2	
	NCT01744691	22	144	15,3	
<b>obrzęk kończyn</b>					
	Farooqui 2015	4	51	7,8	-
<b>owrzodzenia skóry</b>					
	Farooqui 2015	4	51	7,8	-
<b>nocne poty</b>					
	Byrd 2014	10	195	5,1	8% [3 14%] Cochran Q p=0,07 Ryc. 53
	NCT01744691	15	144	10,4	
<b>rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy</b>					
	Byrd 2014	8	195	4,1	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ibrutynib			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
skłomność do siniaków	Byrd 2014	21	195	10,8	17% (10; 25%) I <sup>2</sup> =77,5% Ryc. 54
	Byrd 2013	14	85	16,5	
	Farooqui 2015	17	51	33,3	
	NCT01744691	20	144	13,9	
skurcze mięśni	Byrd 2014	25	195	12,8	19% (13; 26%) I <sup>2</sup> =67,8% Ryc. 55
	Byrd 2013	17	85	20,0	
	Farooqui 2015	16	51	31,4	
	NCT01744691	24	144	16,7	
suchość skóry	Farooqui 2015	3	51	5,9	-
wybroczyny	Byrd 2014	27	195	13,8	-
wymioty	Byrd 2014	28	195	14,4	13% (10; 16%) I <sup>2</sup> =41,3% Ryc. 56
	Byrd 2013	14	85	16,5	
	NCT01744691	13	144	9,0	
wysypka	Byrd 2014	16	195	8,2	24% (11; 41%) I <sup>2</sup> =93,0% Ryc. 57
	Byrd 2013	23	85	27,1	
	Farooqui 2015	24	51	47,1	
	NCT01744691	31	144	21,5	
zwiększenie stężenia bilirubiny	Farooqui 2015	10	51	20,0	-
wzrost aktywności fosfatazy	Farooqui 2015	8	51	15,7	-
wzrost aktywności aminotransferazy alaminowej	Farooqui 2015	8	51	15,7	-
wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Farooqui 2015	8	51	15,7	-
zakażenie układu moczowego	Byrd 2014	19	195	9,7	11% (8; 14%) Cochran Q p=0,54 Ryc. 58
	NCT01744691	17	144	11,8	
zapalenie jamy ustnej	Byrd 2014	21	195	10,8	10% (6; 15%) I <sup>2</sup> =53,9% Ryc. 59
	Farooqui 2015	8	51	15,7	
	NCT01744691	9	144	6,3	
zapalenie nosa i gardła	NCT01744691	13	144	9,0	-
zapalenie oskrzeli	NCT01744691	9	144	6,3	-

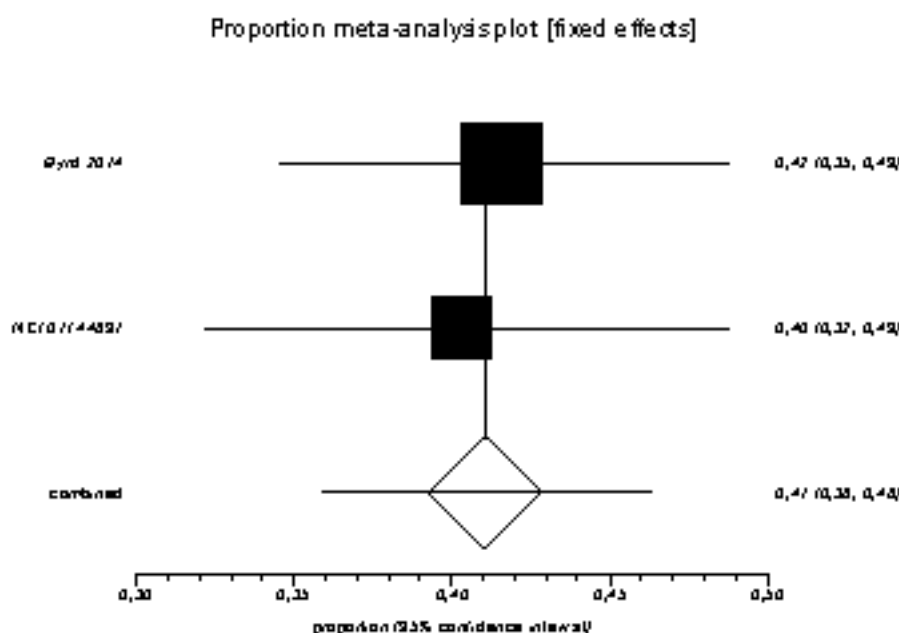
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ibrutynib			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
<b>zapalenie płuc</b>					
ogółem	Byrd 2014	19	195	9,7	12% (9; 16%) I <sup>2</sup> =32,4% Ryc. 60
	Farooqui 2015	9	51	17,6	
	NCT01744691	20	144	13,9	
stopień ≥3	Byrd 2014	13	195	6,7	8% (5; 11%) I <sup>2</sup> =7,8% Ryc. 61
	Byrd 2013	10	85	11,8	
	Farooqui 2015	3	51	5,9	
<b>zapalenie tkanki łącznej (stopień ≥3)</b>					
	Byrd 2014	4	195	2,1	3% (95%CI: 1; 5%) Cochran Q p=0,22 Ryc. 62
	Byrd 2013	4	85	4,7	
<b>zapalenie zatok</b>					
ogółem	Byrd 2014	21	195	10,8	12% (9; 15%) I <sup>2</sup> =46,6% Ryc. 63
	Byrd 2013	15	85	17,6	
	NCT01744691	13	144	9,03	
stopień ≥3	Byrd 2014	1	195	0,5	2% (95%CI: 0; 8%) Cochran Q p=0,03 Ryc. 64
	Byrd 2013	4	85	4,7	
<b>zaparcie</b>					
	Byrd 2014	30	195	15,4	15% (12; 18%) I <sup>2</sup> =0% Ryc. 65
	Byrd 2013	15	85	17,6	
	NCT01744691	17	144	11,8	
<b>zawroty głowy</b>					
	Byrd 2014	22	195	11,3	12% (8; 17%) I <sup>2</sup> =53,2% Ryc. 66
	Byrd 2013	15	85	17,6	
	NCT01744691	12	144	8,3	
<b>zmęczenie</b>					
	Byrd 2014	54	195	27,7	29% (25; 33%) I <sup>2</sup> =0,0% Ryc. 67
	Byrd 2013	27	85	31,8	
	Farooqui 2015	13	51	25,0	
	NCT01744691	44	144	30,6	
<b>zmniejszenie apetytu</b>					
	NCT01744691	25	144	17,4	-
<b>zmniejszenie klirensu kreatyniny</b>					
	Byrd 2014	31	195	15,9	-



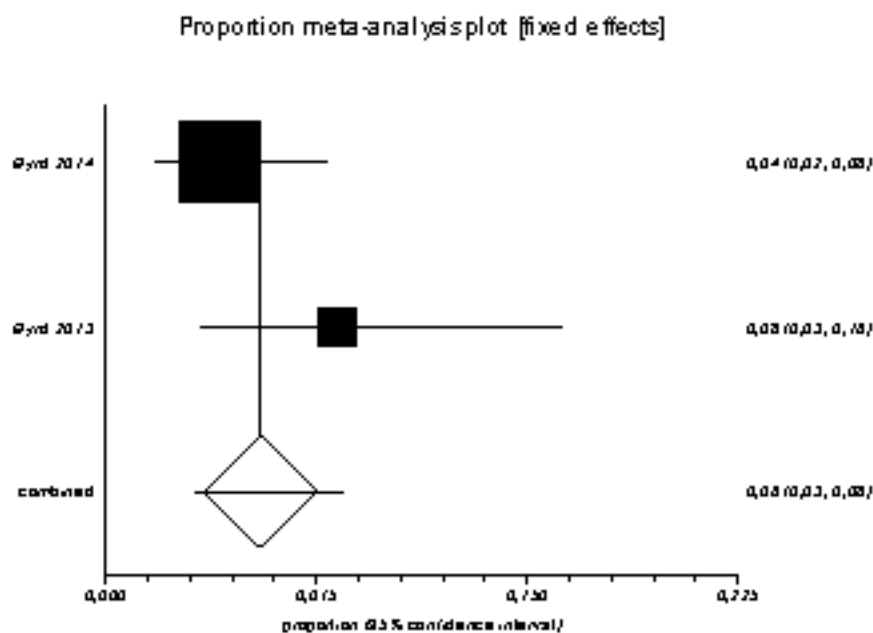
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (Cochran Q p=0,41).



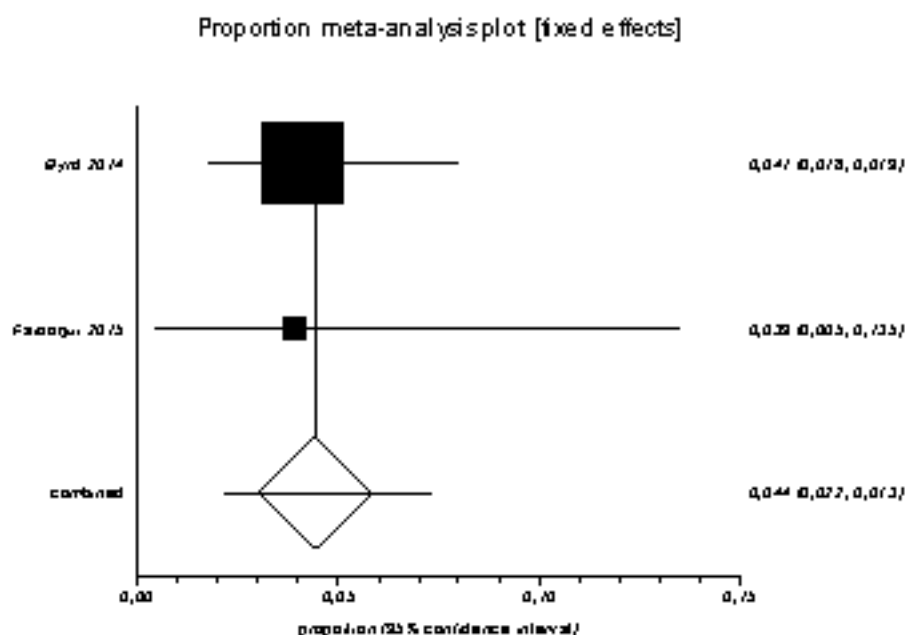
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (Cochran Q p=0,82).



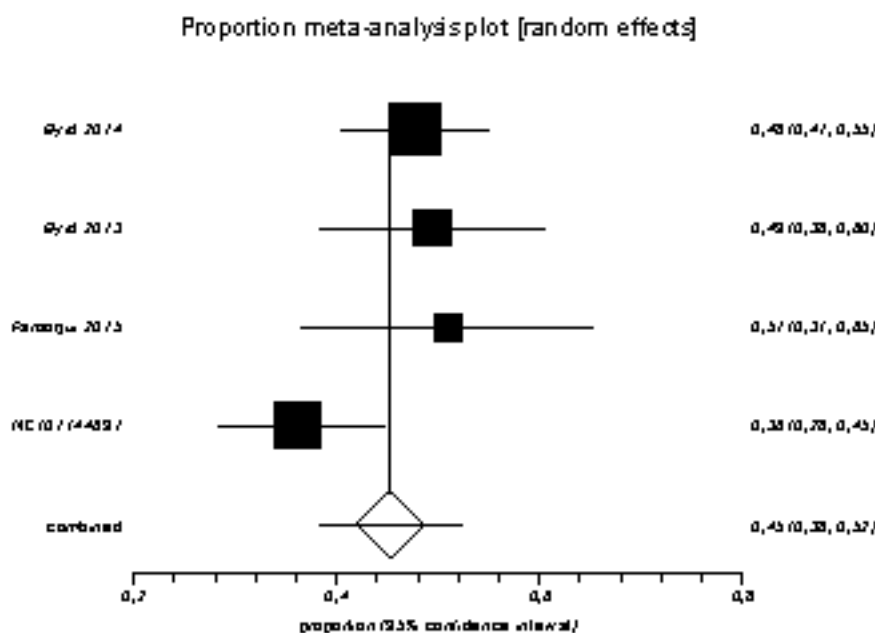
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Cochran Q p=0,16).



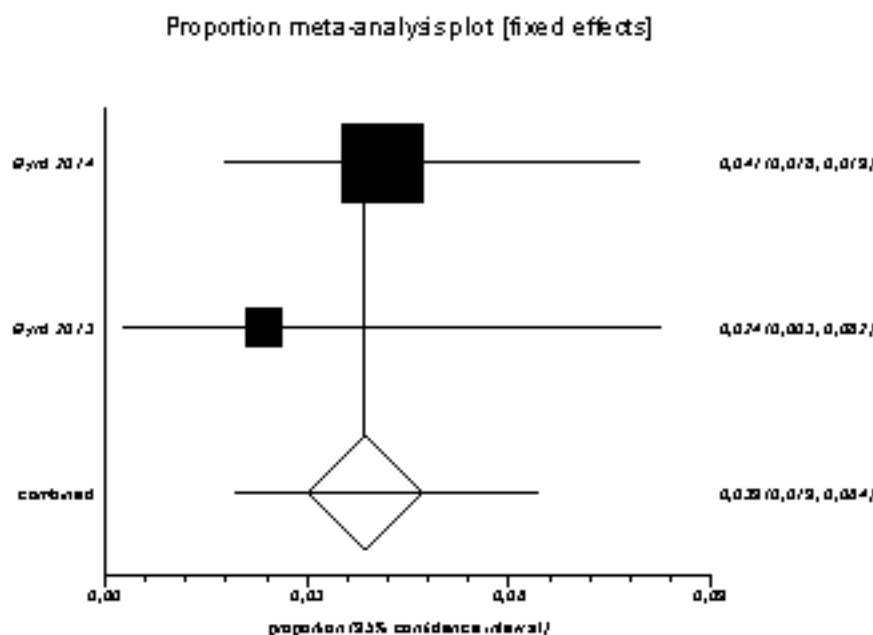
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: zdarzenie niepożądane zakończone zgonem (Cochrane Q p=0,90).



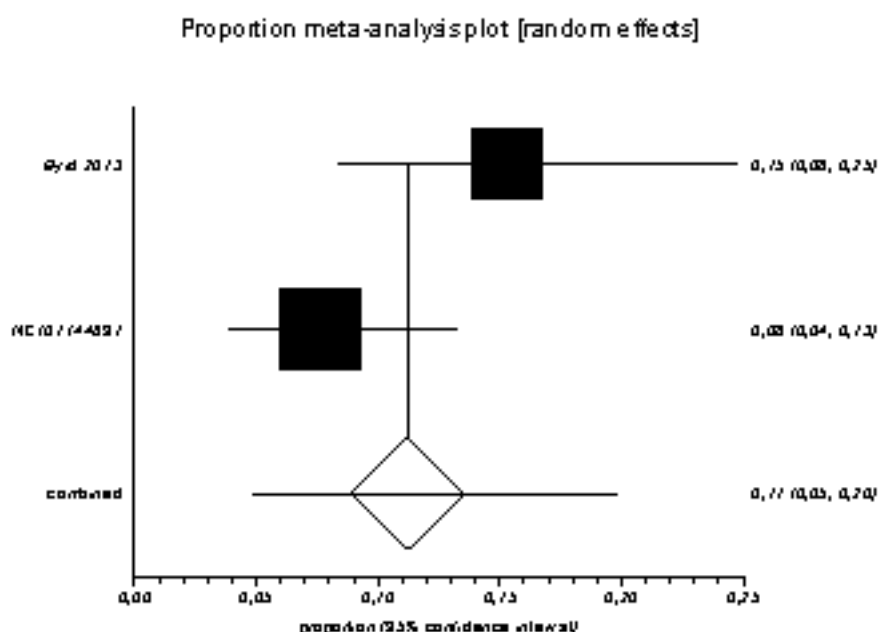
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania biegunek ( $I^2=54,9\%$ ).



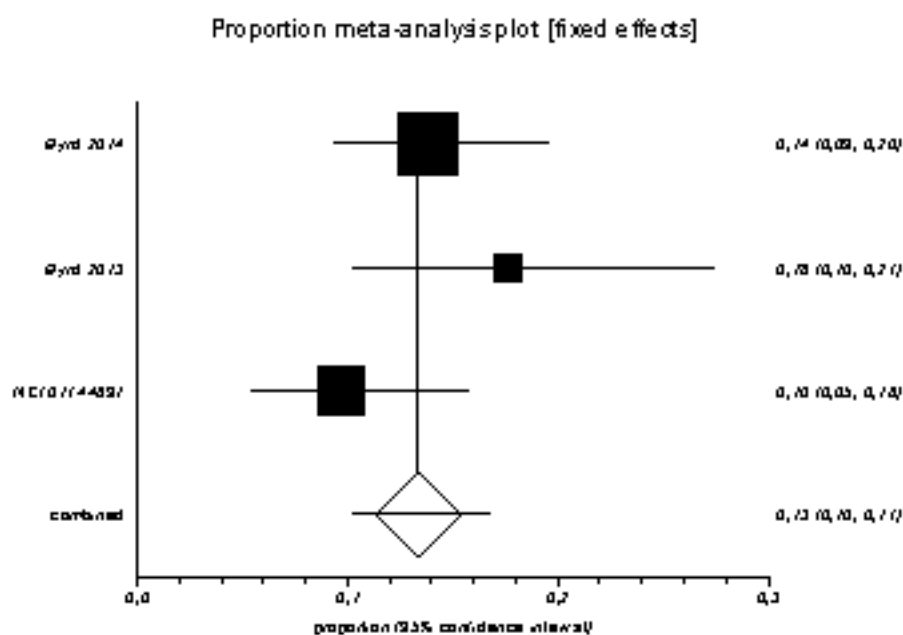
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania biegunek co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q  $p=0,54$ ).



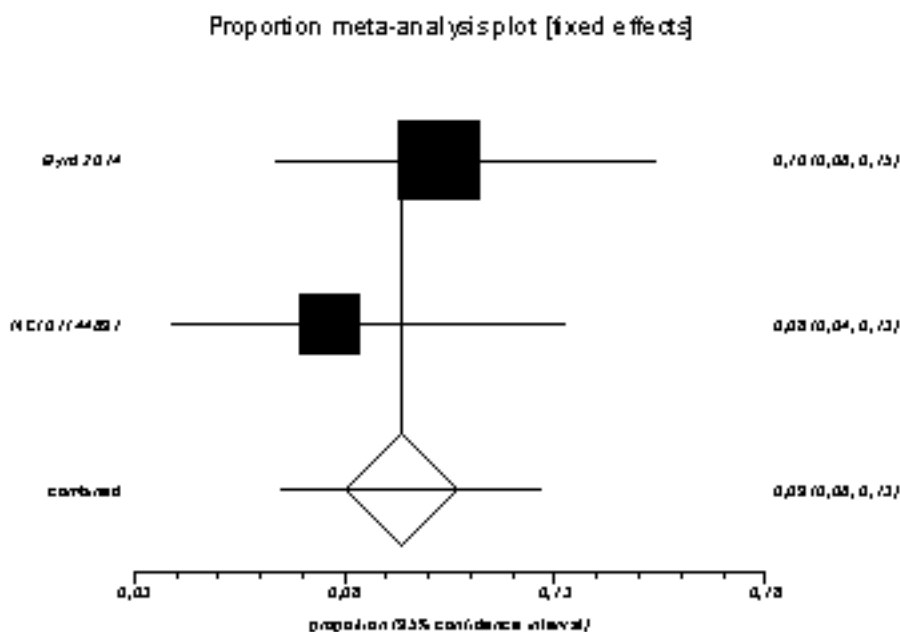
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania bólu gardła (Cochran Q  $p=0,07$ ).



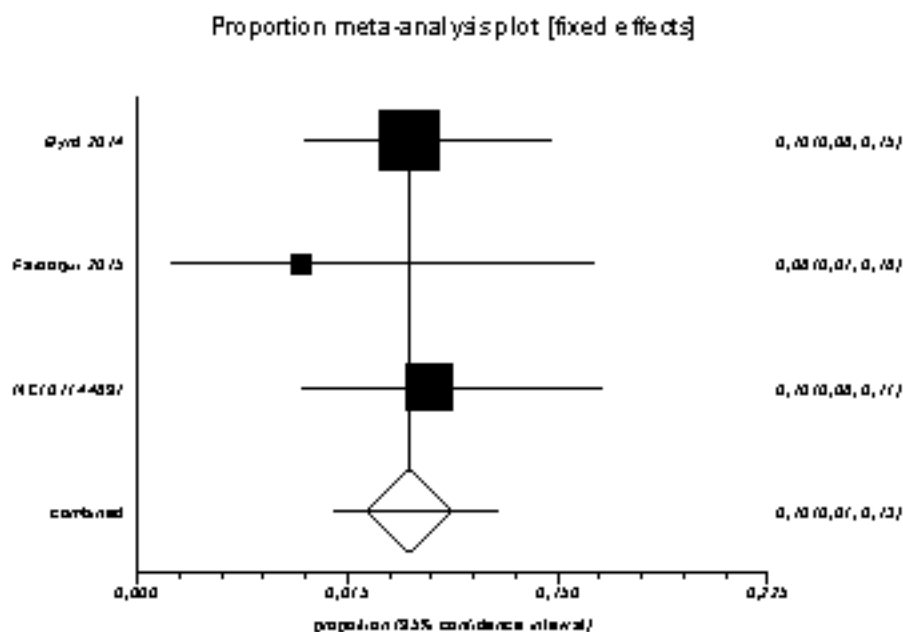
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania bólu głowy ( $I^2=35,3\%$ ).



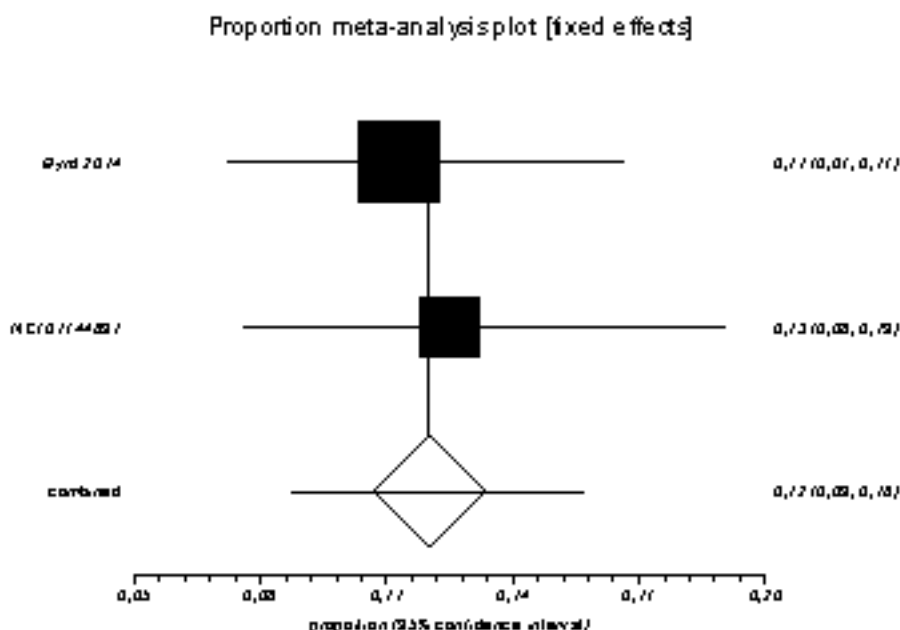
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu kończyn (Cochran Q p=0,42).



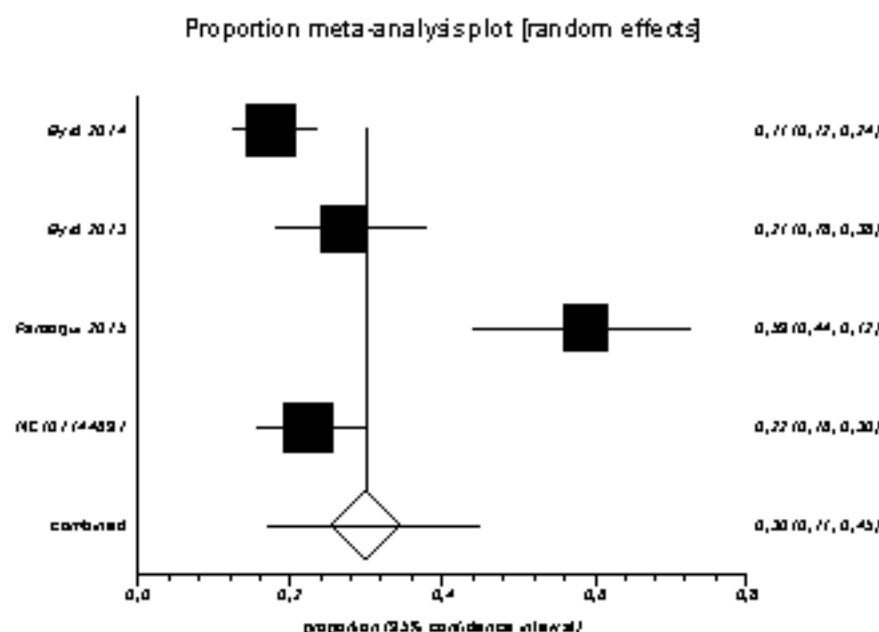
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu mięśni (I<sup>2</sup>=0,0%).



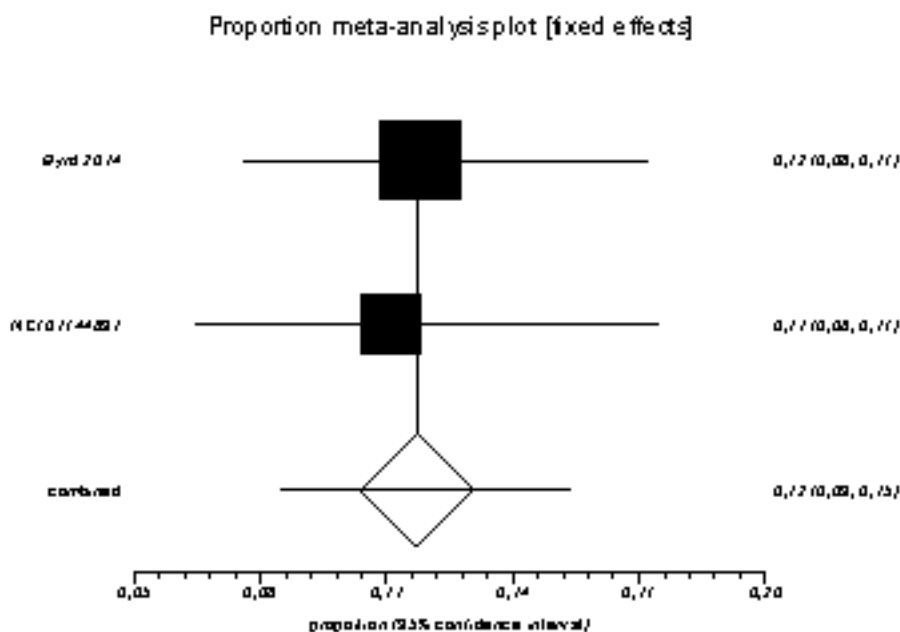
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania bólu pleców (Cochran Q  $p=0,72$ ).



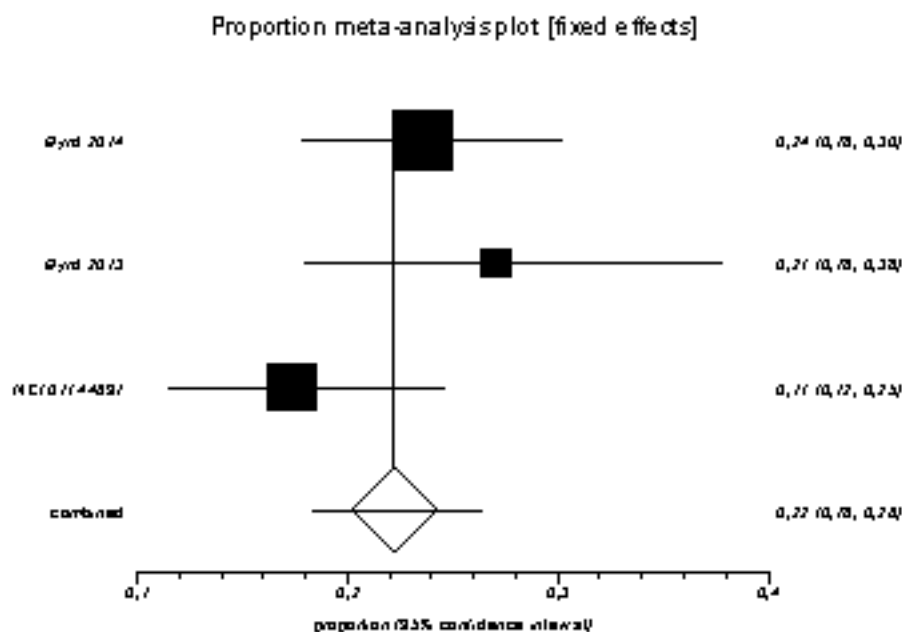
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania bólu stawów ( $I^2=90,8\%$ ).



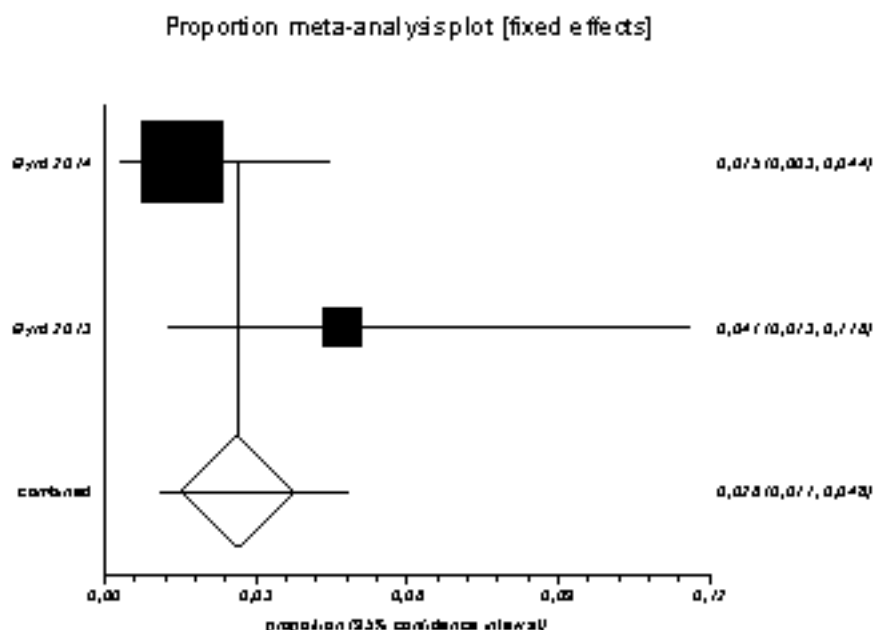
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania duszności (Cochran Q  $p=0,86$ ).



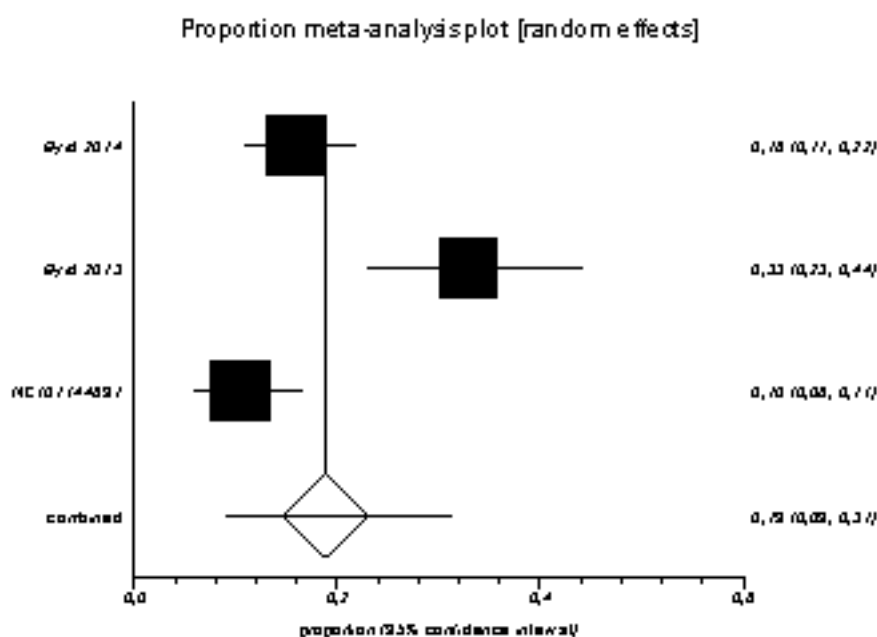
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania gorączki ( $I^2=41,4\%$ ).



Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania gorączki co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,14).

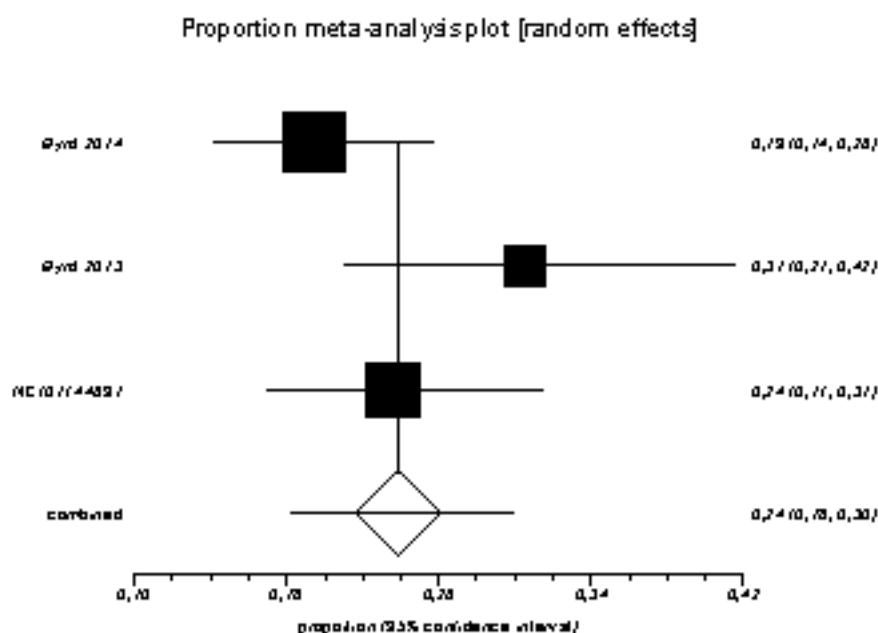


Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych ( $I^2=88,4\%$ ).

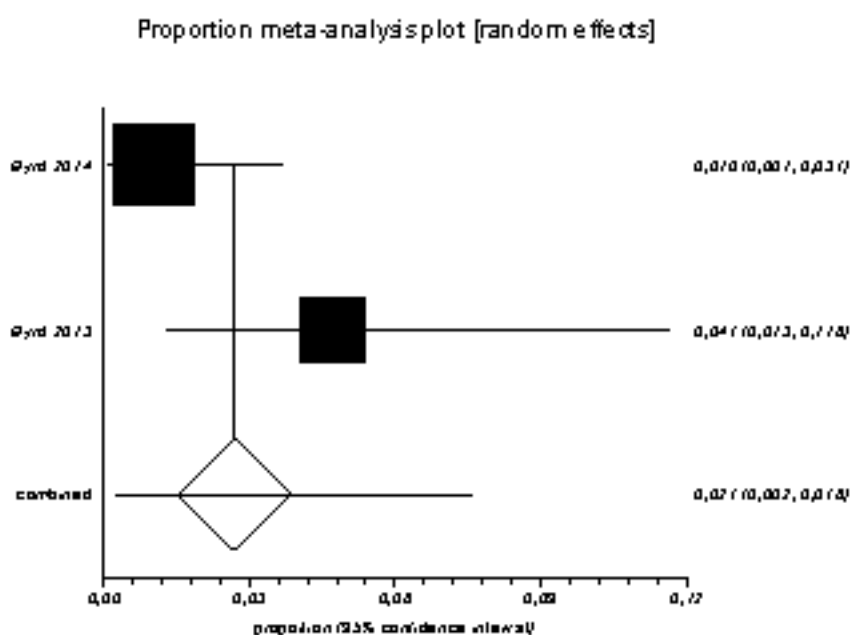




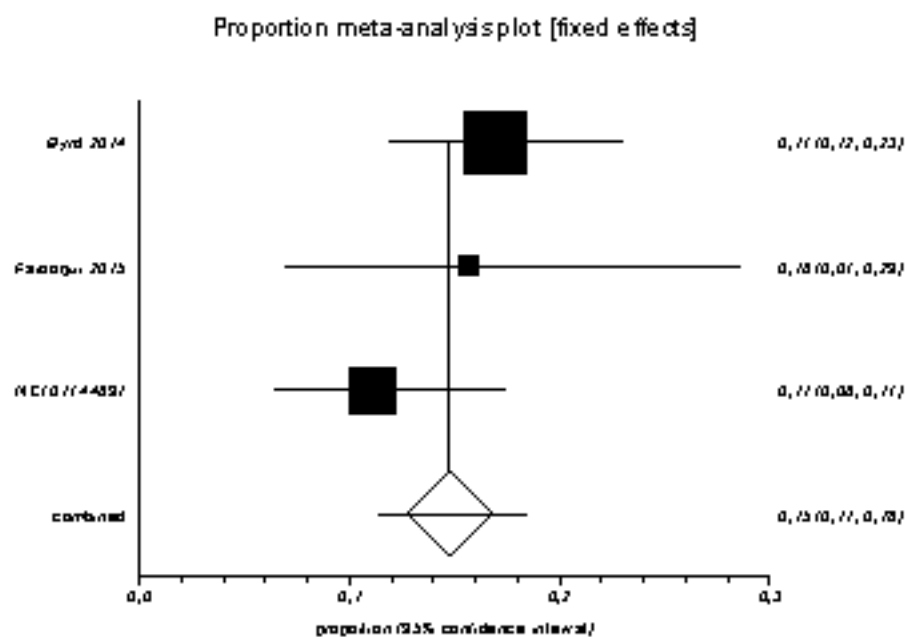
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania kaszlu ( $I^2 = 50,5\%$ ).



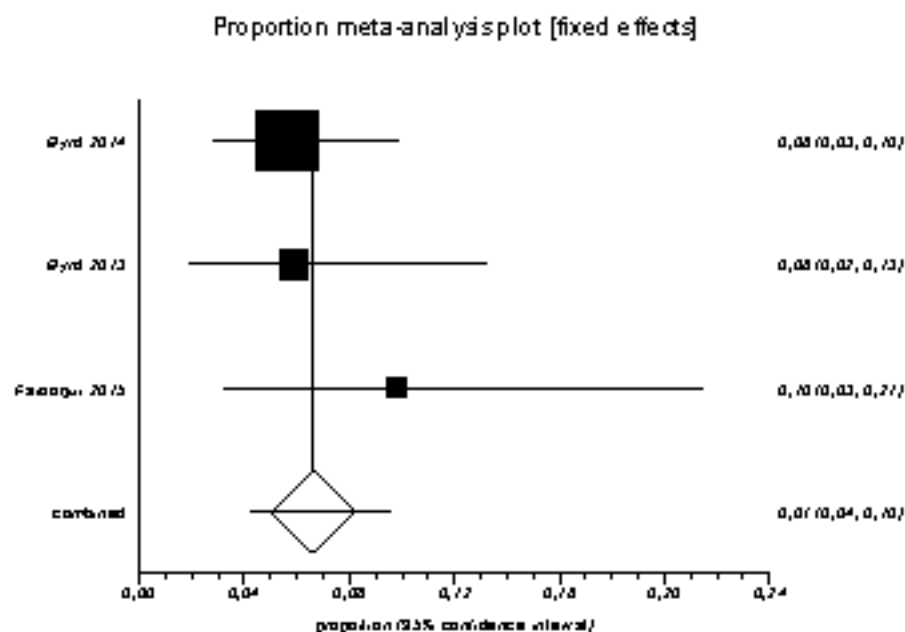
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania krwawienia co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran  $Q p=0,07$ ).



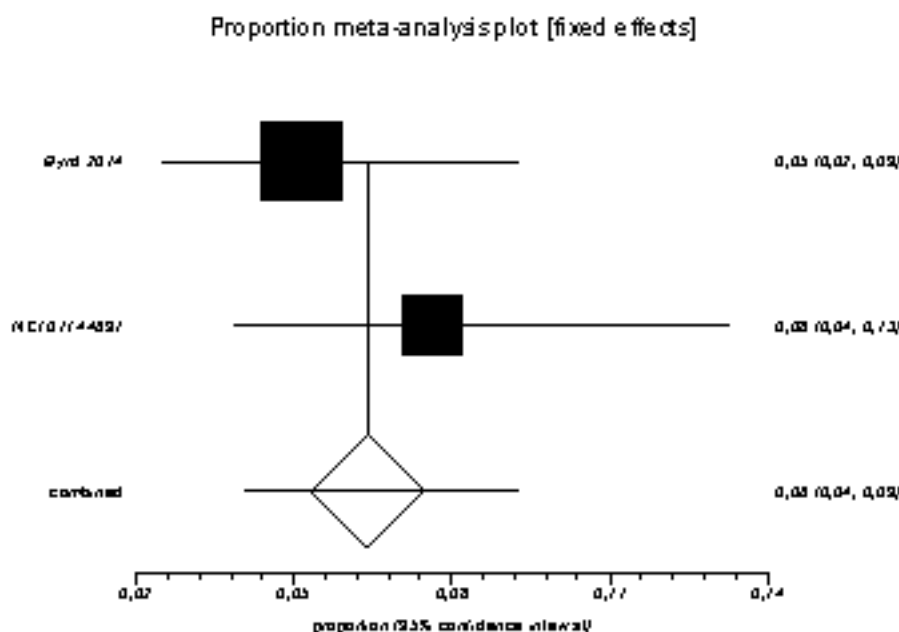
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania małopłytkowości ( $I^2=15,3\%$ ).



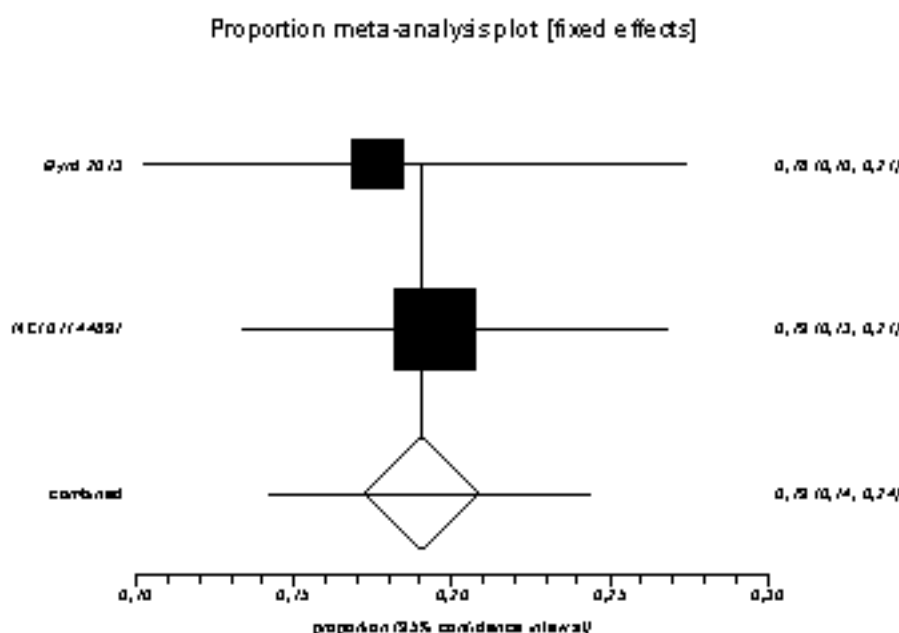
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania małopłytkowości co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=0,0\%$ ).



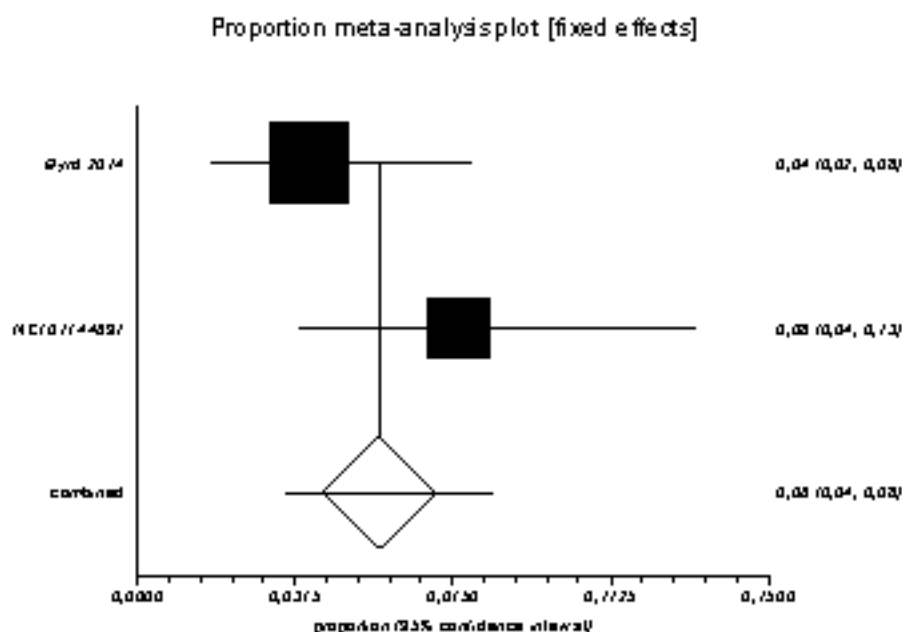
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania migotania przedsionków (Cochran Q p=0,34).



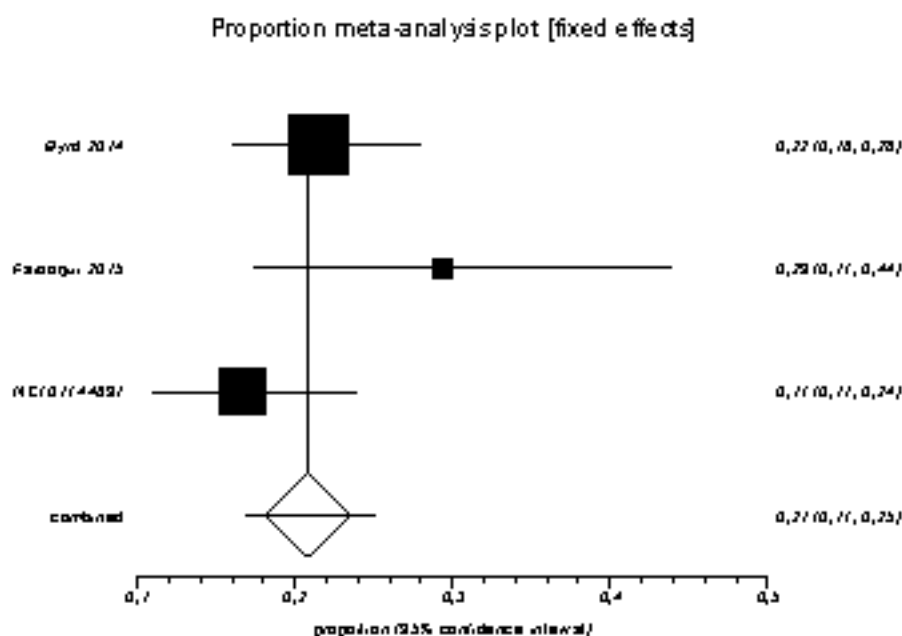
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania nadciśnienia tętniczego (Cochran Q p=0,76).



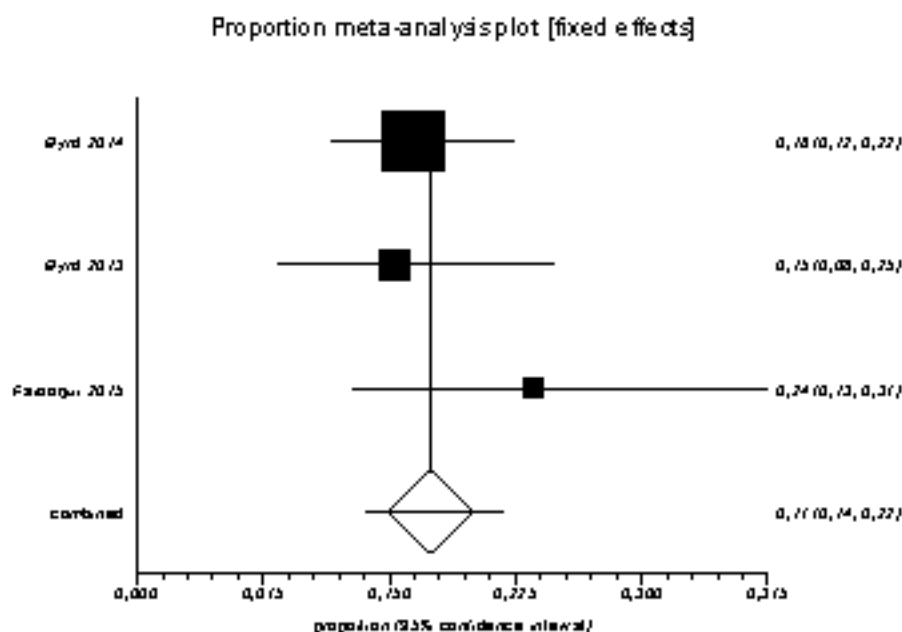
**Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania neuropatii czuciowej obwodowej (Cochran Q p=0,17).**



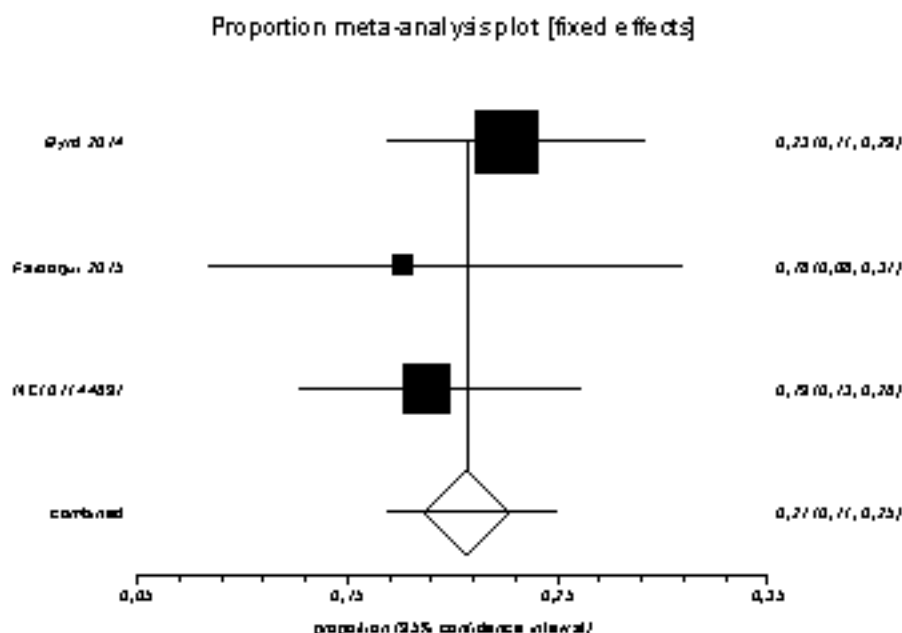
**Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania neutropenii ogółem (I<sup>2</sup>=47,2%).**



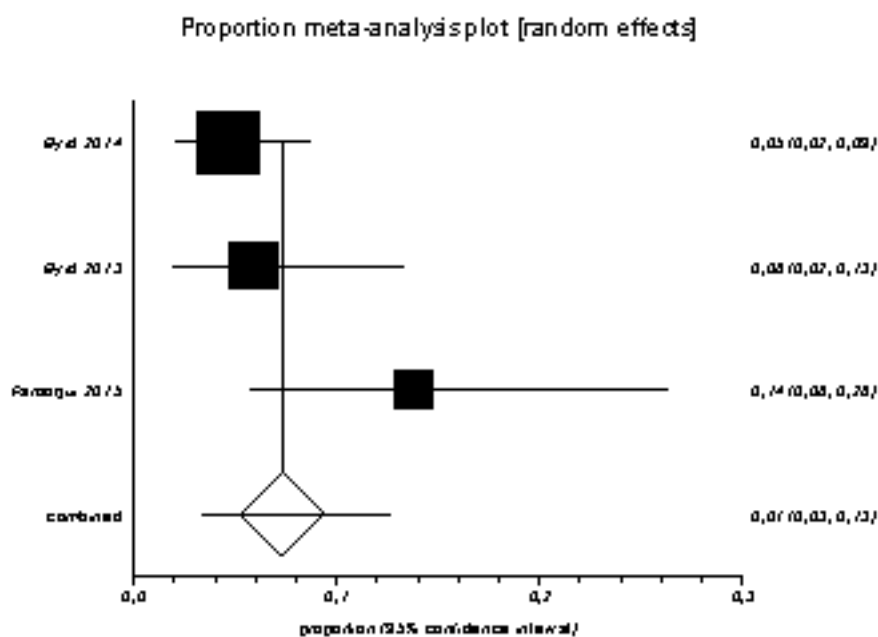
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=0,0\%$ ).



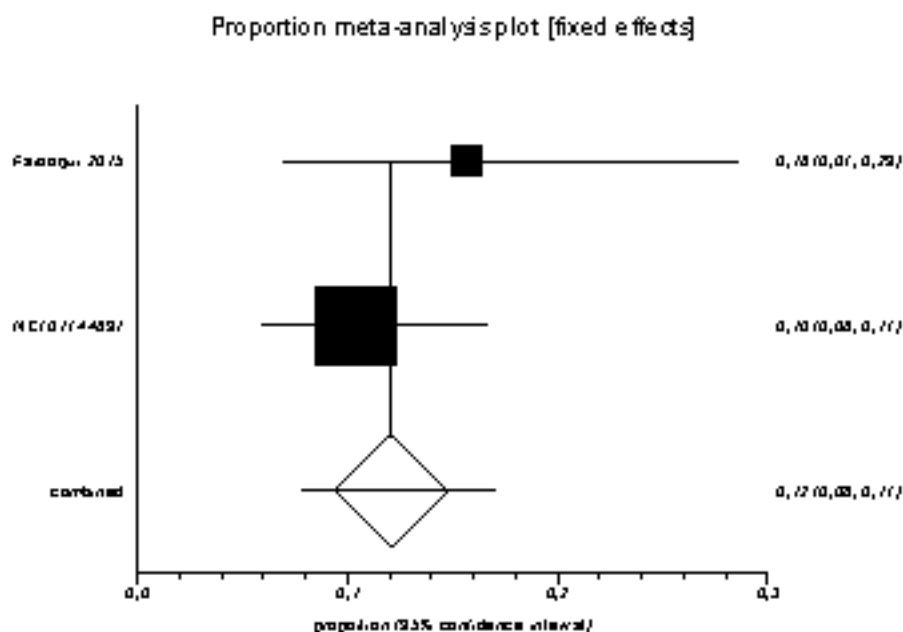
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania niedokrwistości ogółem ( $I^2=0,0\%$ ).



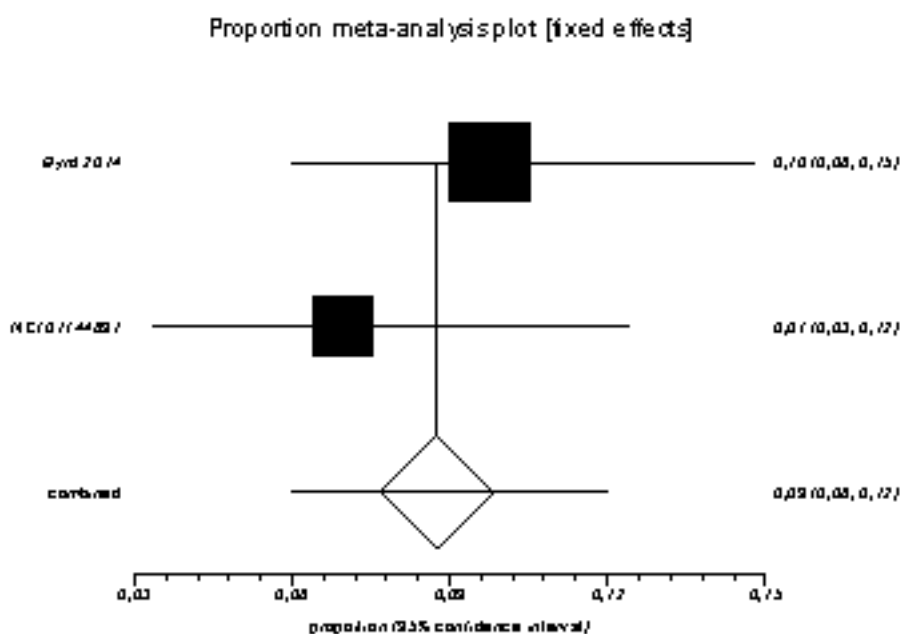
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania niedokrwistości co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=56,6\%$ ).



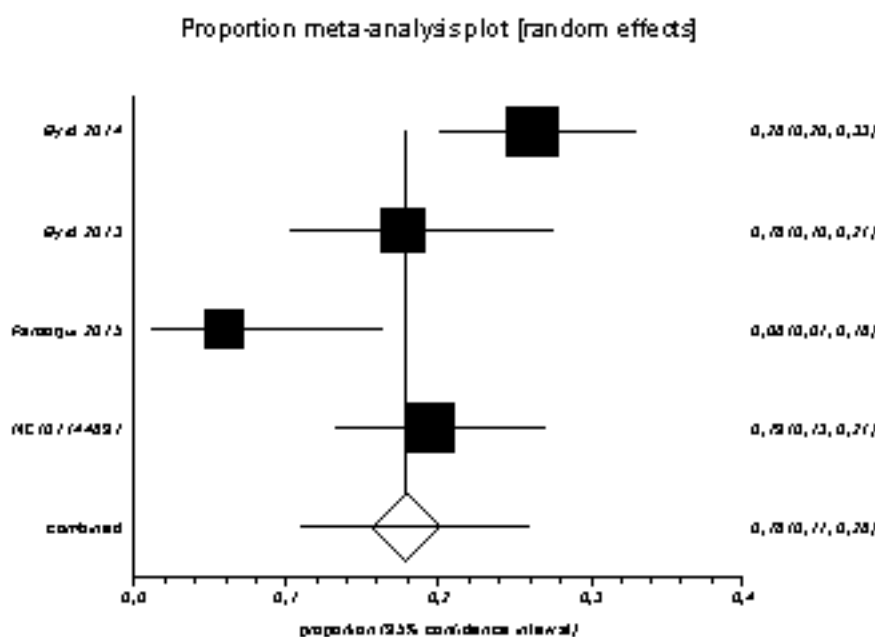
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania niestrawności (Cochrane  $Q p=0,30$ ).



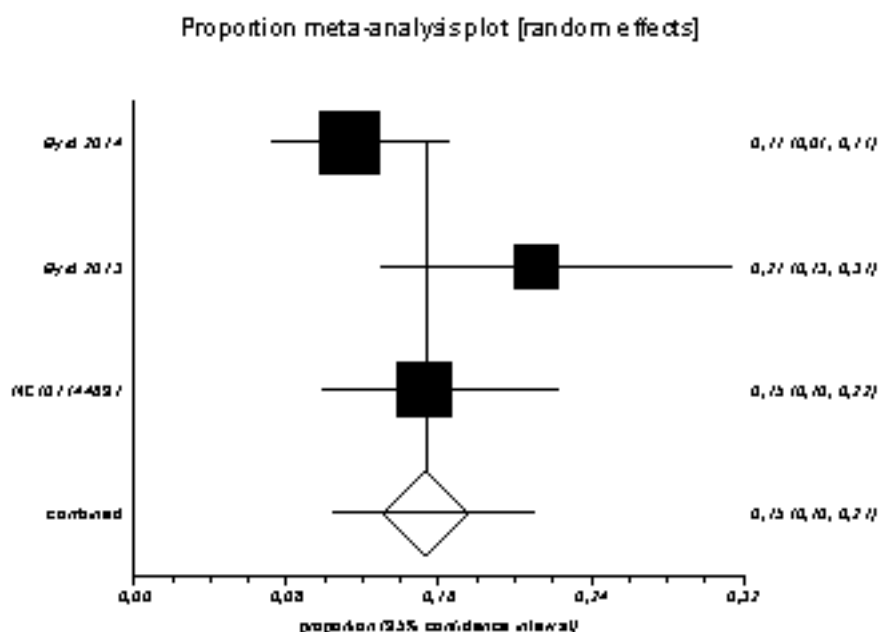
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania niewyraźnego widzenia (Cochran Q p=0,38).



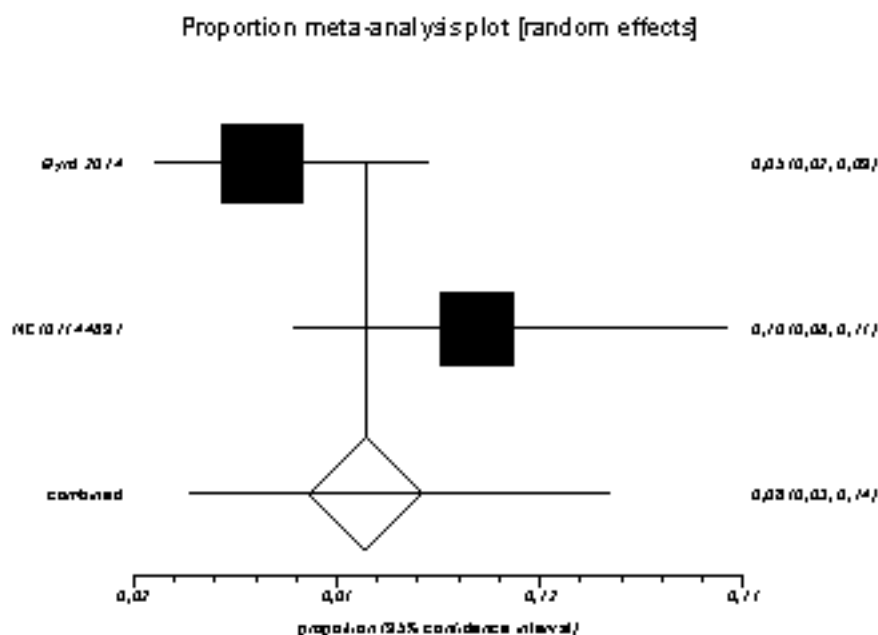
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania nudności (I<sup>2</sup>=77,0%).



Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania obrzęku obwodowego (I<sup>2</sup>=56,3%).

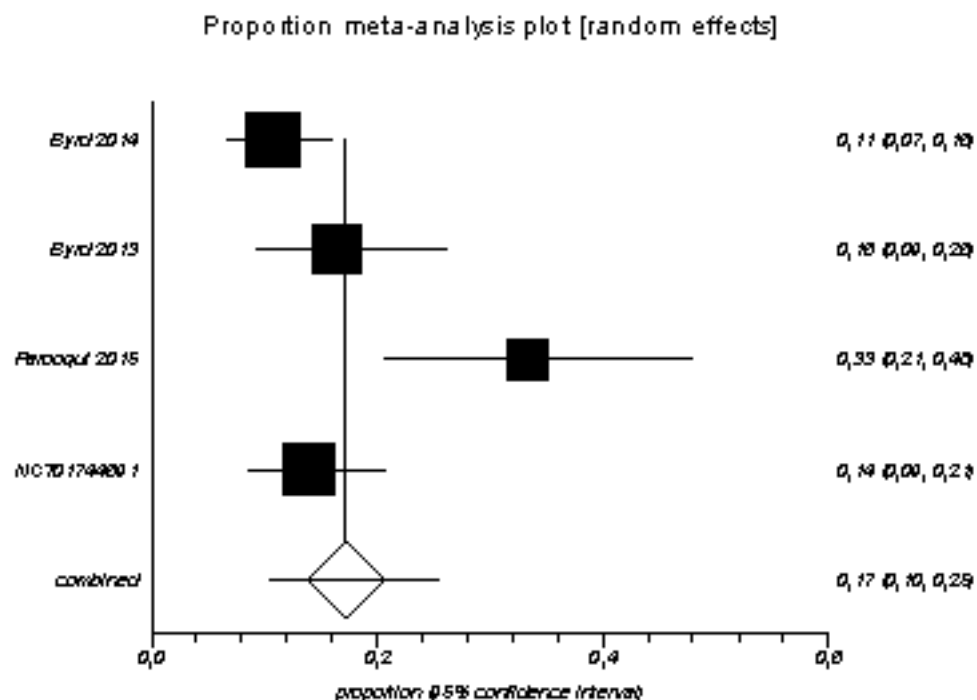


Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania nocnych potów (Cochran Q p=0,07).

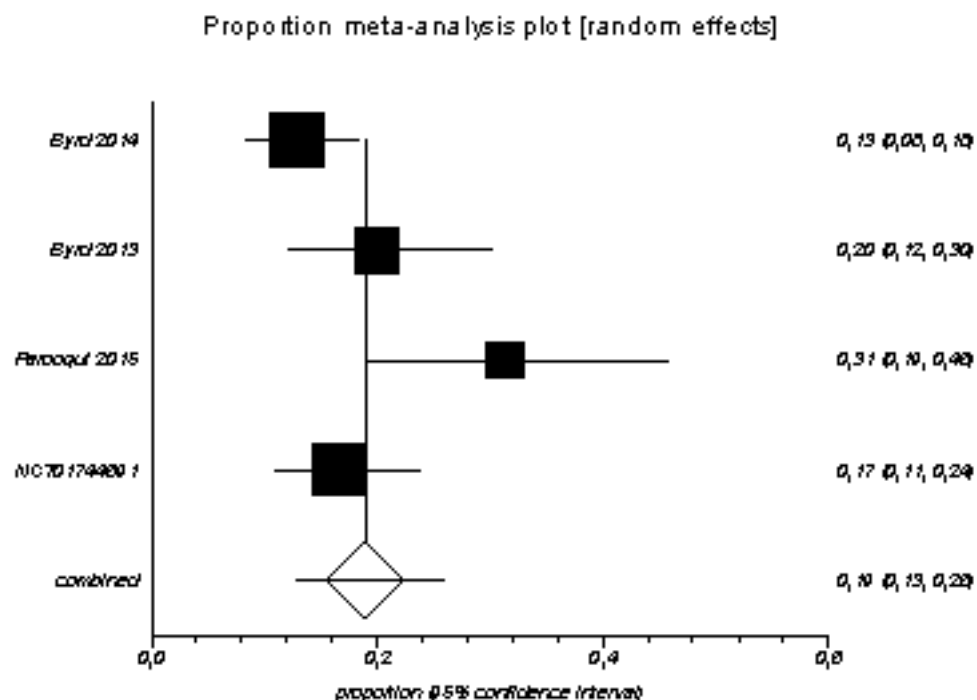




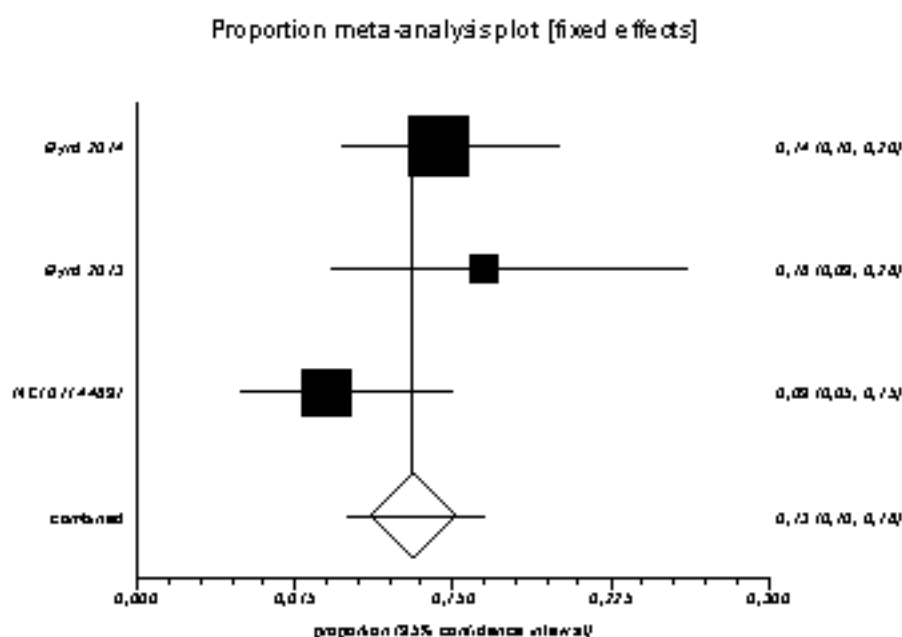
Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania skłonności do siniaków (P = 77,5%).



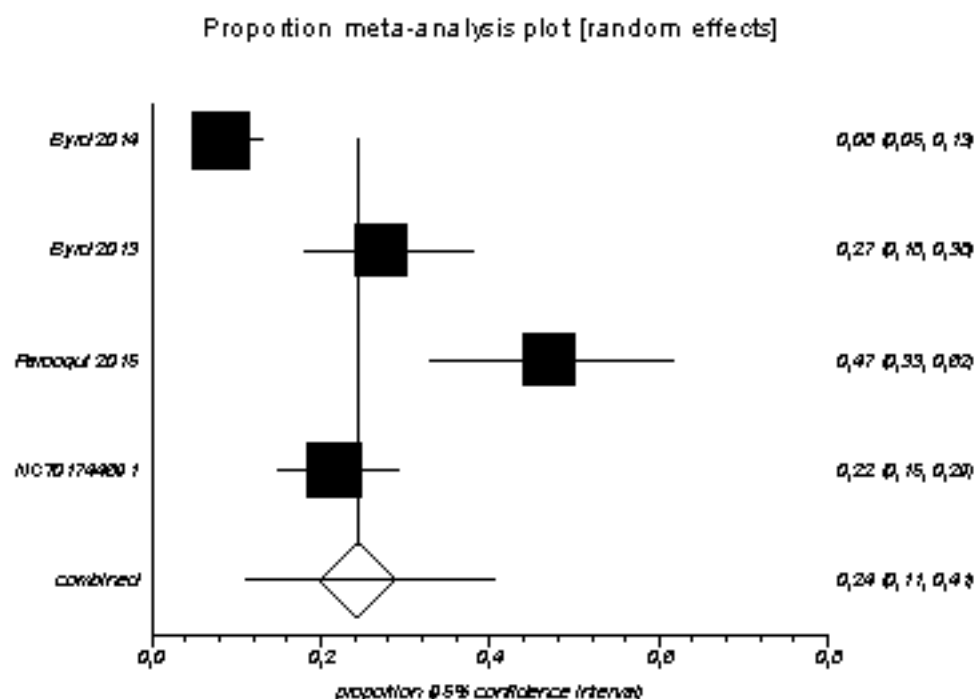
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania skurczów mięśni (P = 67,7%).



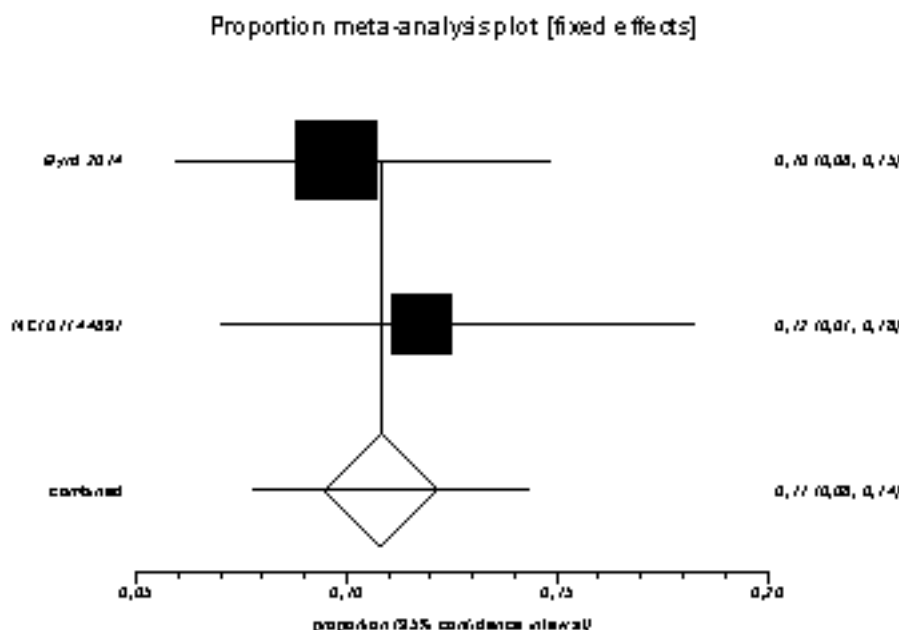
Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania wymiotów (I<sup>2</sup>=41,3%).



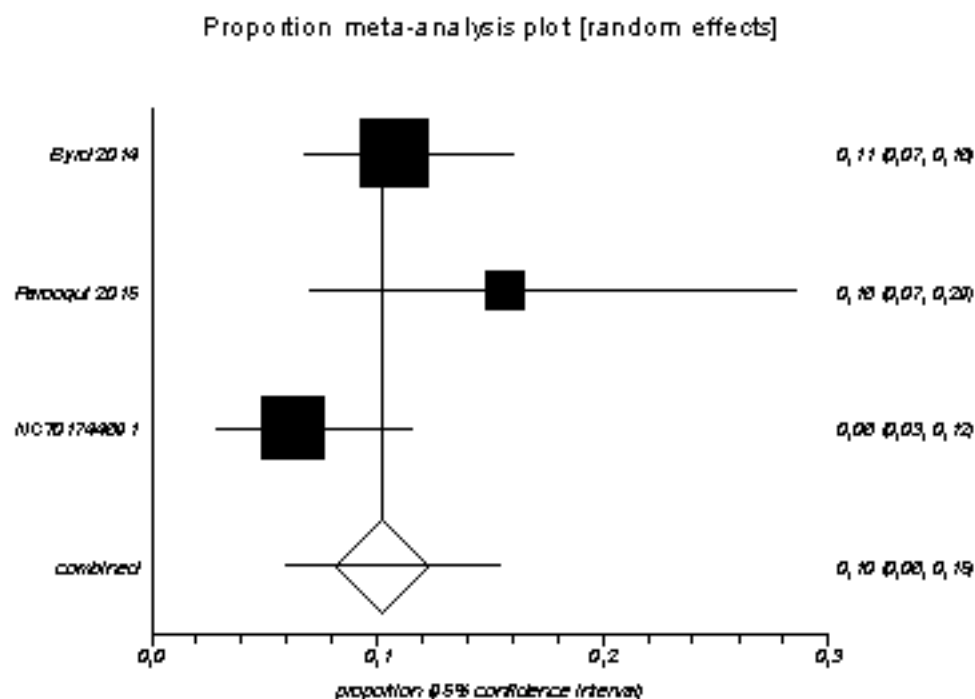
Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania wysypki (I<sup>2</sup>=93,0%).



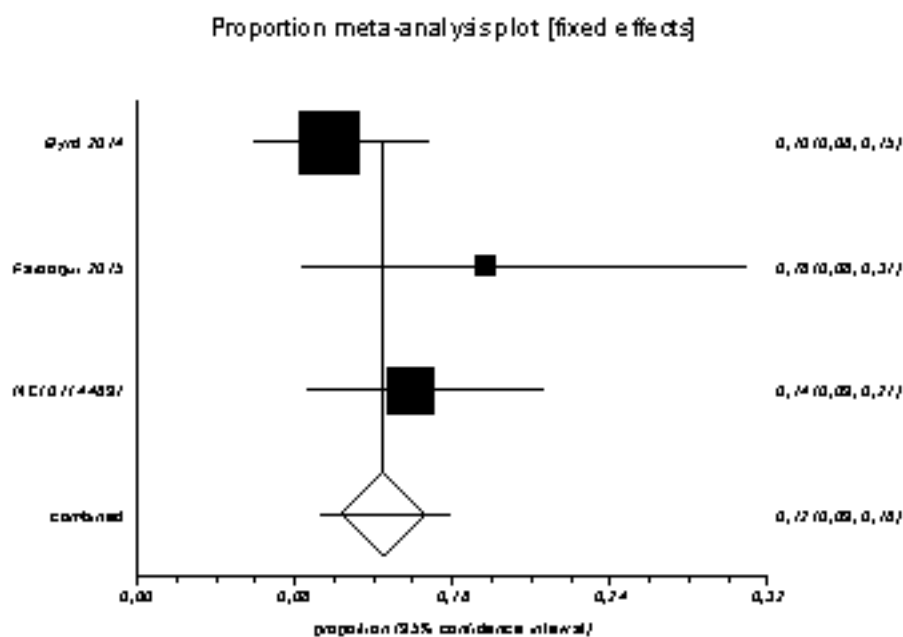
Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zakażenia układu moczowego (Cochran Q p=0,54).



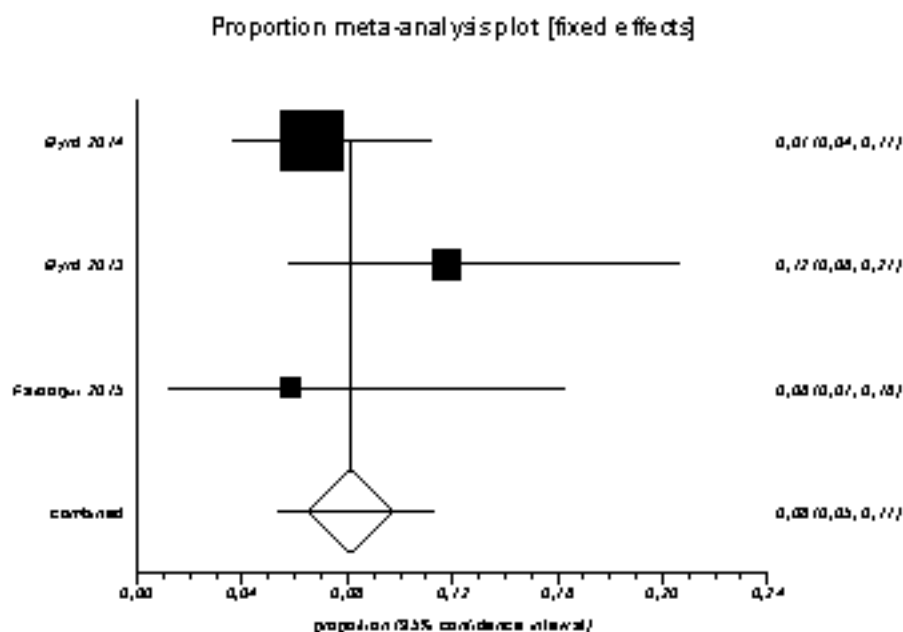
Ryc. 59. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zapalenia jamy ustnej (I<sup>2</sup>=53,9%).



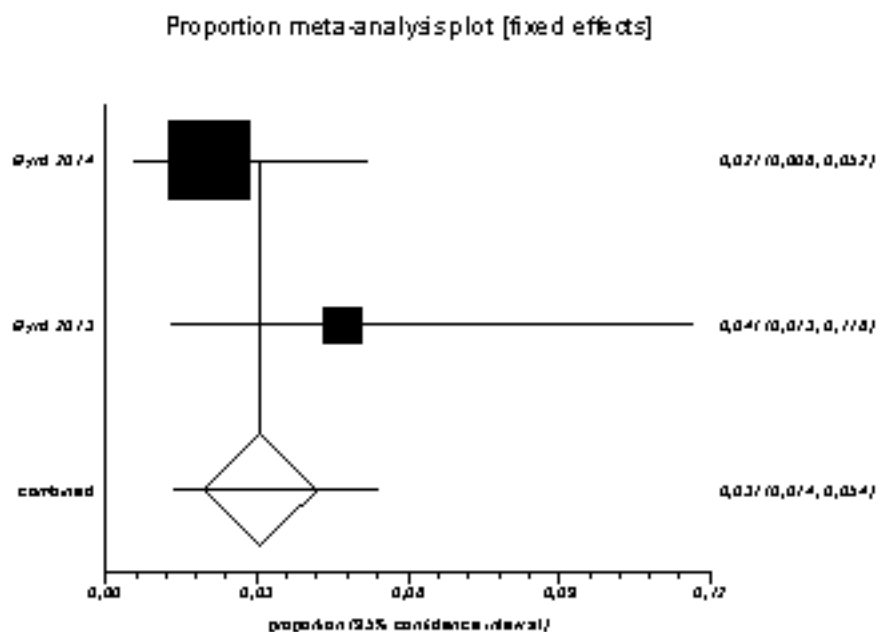
Ryc. 60. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia płuc ogółem ( $I^2=32,4\%$ ).



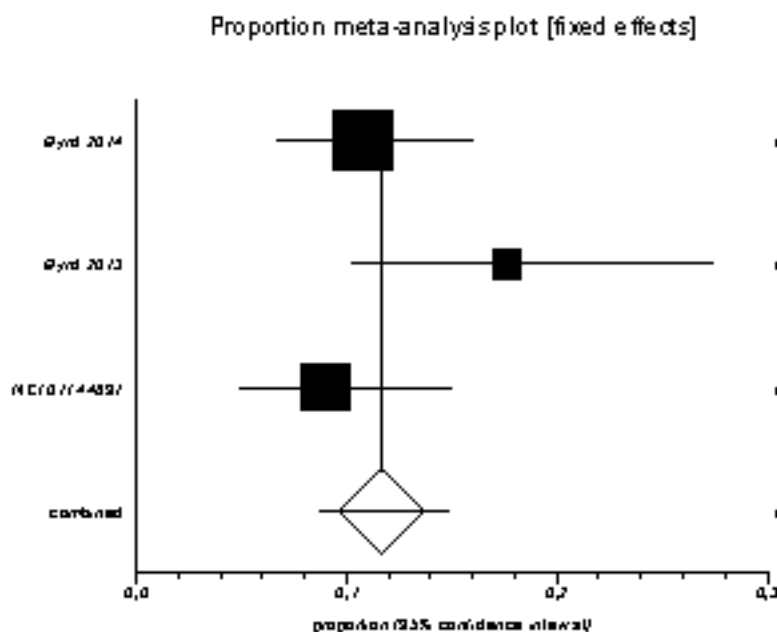
Ryc. 61. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia płuc co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=7,8\%$ ).



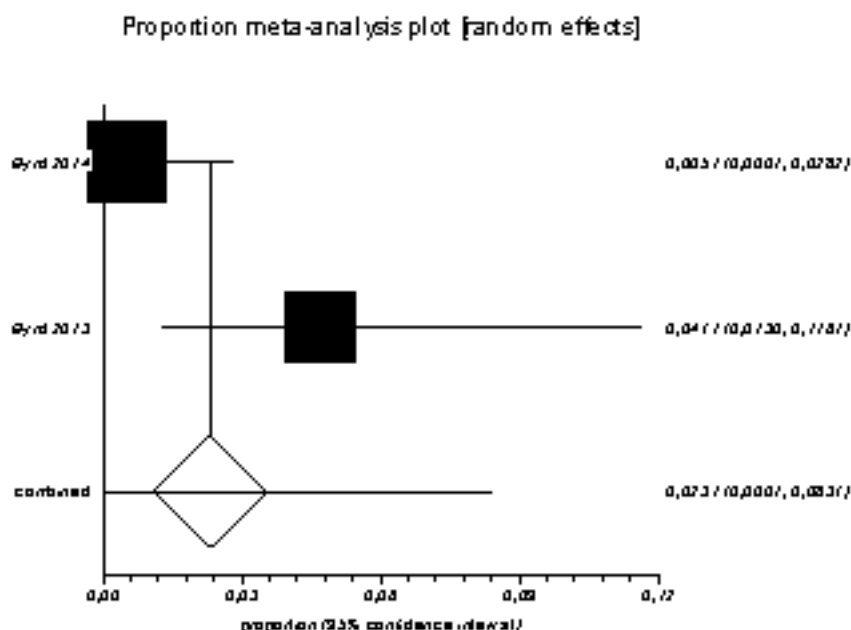
Ryc. 62. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zapalenia tkanki łącznej co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,22).



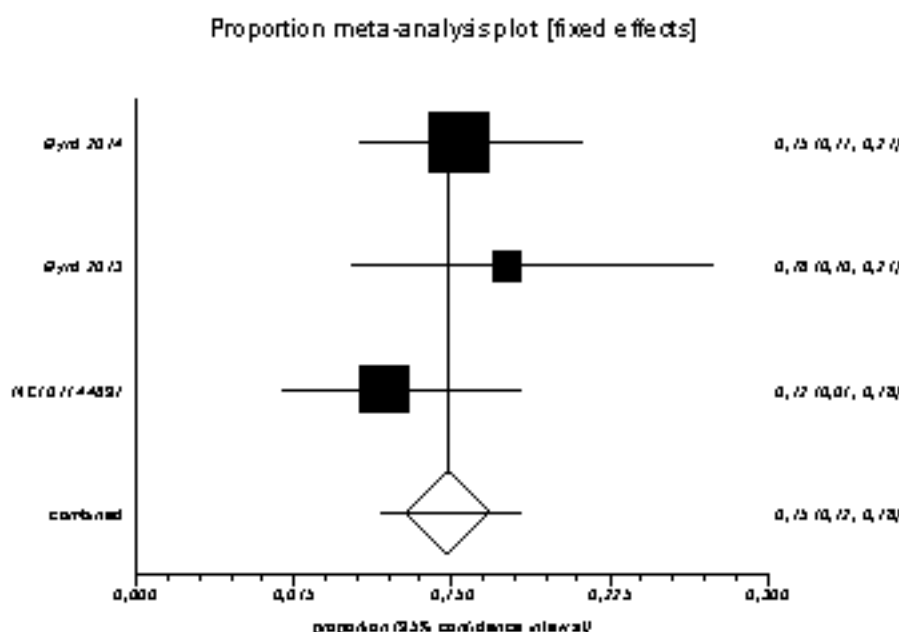
Ryc. 63. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zapalenia zatok (I<sup>2</sup>=46,6%).



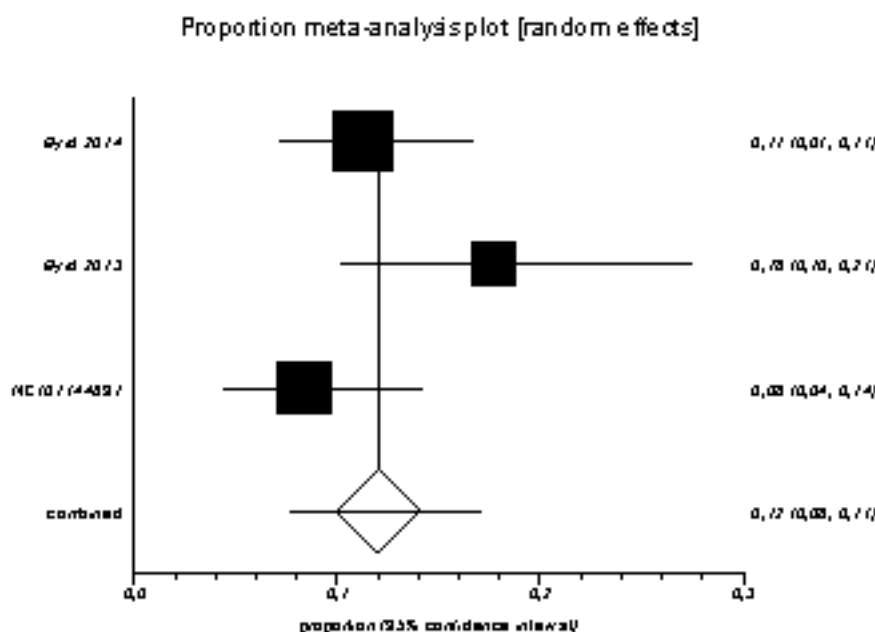
Ryc. 64. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia zatok co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,03).



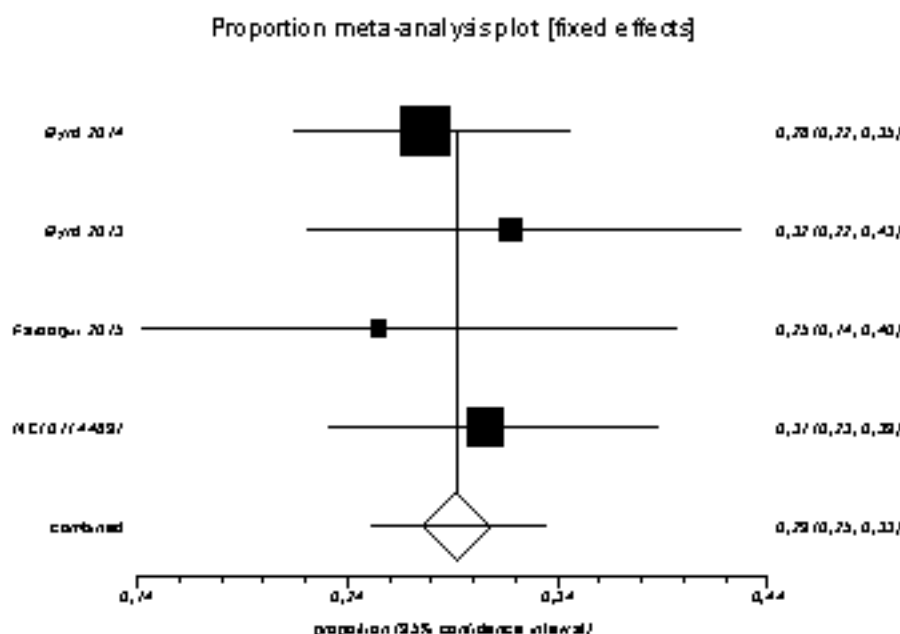
Ryc. 65. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zaparć (I<sup>2</sup>=0,0%).



Ryc. 66. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zawrotów głowy ( $I^2=53,2\%$ ).



Ryc. 67. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zmęczenia ( $I^2=0,0\%$ ).



#### 4.2.6 Porównywalność danych (ibrutynib vs komparatory)

Pomiędzy badaniami ibrutynibu i badaniami komparatorów istnieje duża niejednorodność pod względem charakterystyki populacji.

Populacja w badaniach ibrutynibu i komparatorów różniła się w zakresie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL takich jak: mediana wieku, liczba i rodzaj wcześniejszych terapii oraz obecność zmian cytogenetycznych (np.: delecji 17p i mutacji *TP53*). Analiza charakterystyki populacji z badań ibrutynibu i badań komparatorów wskazuje, że największy odsetek pacjentów z CLL wysokiego ryzyka wziął udział w badaniach ibrutynibu. Dla pozostałych komparatorów udział pacjentów z CLL wysokiego ryzyka różnił się wyraźnie pomiędzy badaniami.

W Tab. 26 i Tab. 27 zestawiono wartości parametrów służących do oceny poziomu ryzyka CLL w poszczególnych badaniach.

Oprócz różnic między populacjami, badania ibrutynibu i komparatorów różniły się również kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie (kryteria IWCLL 2008 i NCI-WG-96) oraz podmiotem oceniającym odpowiedź na leczenie (niezależna komisja, badacz; Tab. 25).

**Tab. 25. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiot oceniający odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutynibu i komparatorów.**

Lek	Badanie	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	Oceniający
Ibrutynib	Byrd 2014	IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji dotyczącej limfocyt ozy związanej z leczeniem	niezależna komisja; badacz
	Byrd 2013		badacz
	Farooqui 2015		badacz
	NCT01744691		niezależna komisja (ORR)
Ofatumumab	Byrd 2014	IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji dotyczącej limfocyt ozy związanej z leczeniem	niezależna komisja; badacz
	NCT01313689	IWCLL 2008	niezależna komisja; badacz
	Ogawa 2013	IWCLL 2008	niezależna komisja
	Patton 2015	IWCLL 2008	badacz
	Wierda 2011	1996 NCI-WG	niezależna komisja (ORR)
BR	Dzietchenia 2011	IWCLL 2008	badacz
	Fischer 2011	1996 NCI-WG	badacz
	NCT0105651	IWCLL 2008	badacz
R+HDMP	Castro 2008	1996 NCI-WG	badacz
	Dungarwalla 2008	1996 NCI-WG	badacz
	Pileckyte 2011	1996 NCI-WG	badacz



Tab. 26. Zestawienie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL: populacja w badaniach ibrutinibu i ofatumumabu.

Parametr	Ibrutinib				Ofatumumab				
	Byrd 2014	Byrd 2013	Farooqui 2015	NCT01744691	Byrd 2014	NCT01313689	Ogawa 2013	Patton 2015	Wierda 2011
N	195	85	16	144	196	79	10	14	206
Wiek, średnia (sd), mediana (zakres), lata	66 (10)	66 (37-82)	62 (56-79)	64,4 (9,9)	67 (9)	63,3±8,95	67 (55-74)	m. 62	m. 63
Del 17p, n (%)	63 (32)	28 (33)	14 (88)	144 (100)	64 (33)	15 (19)	bd	bd	45 (22)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)	3 (1-12)	4 (1-12)	4 (1-7)	≥1	2 (1-13)	min. 2	1 (1-3)	min. 1	4
Co najmniej 3 wcześniejsze terapie, n (%)	103 (53)	bd	bd	bd	90 (46)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20, n (%)	183 (94)	83 (98)*	14 (88)	bd	176 (90)	bd	bd	bd	117 (57)*
Odporność na fludarabinę, n (%)	87 (45)	41 (48)	bd	bd	88 (45)	79 (100)	bd	14 (100)	206 (100)

\*przyjęta odsetek leczonych rytuksymabem

Tab. 27. Zestawienie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL: populacja w badaniach ibrutynib, schematu BR i schematu R+HDMP.

Parametr	Ibrutynib				BR			R+HDMP		
	Byrd 2014	Byrd 2013	Farooqui 2015	NCT01744691	Dziętczenia 2011	Fischer 2011	NCT01056510	Castro 2008	Dungarwalu 2008	Pileckyte 2011
N	195	85	16	144	16 (w tym 1 osoba stosowała bendamustynę w monoterapii)	78	57	14	14	29
Wiek, średnia (sd), mediana (zakres), lata	66 (10)	66 (37-82)	62 (56-79)	64,4 (9,9)	60 (52-78)	66 (42-86)	70,6 (9,87) – w całej grupie leczonych BR	62 (39-76)	63 (30-71)	59 (45-76)
Del 17p, n (%)	63 (32)	28 (33)	14 (88)	144 (100)	2 (13)	14 (18)	Bd	1 (7)	1 (7)	12 (41)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)	3 (1-12)	4 (1-12)	4 (1-7)	≥1	śr. 3 (2-6)	2 (1-5)	≥1	2 (1-4)	2 (2-5)	1 (1-4)
Co najmniej 3 wcześniejsze terapie, n (%)	103 (53)	bd	bd	bd	Bd	bd	Bd	2 (14)	6 (43)	bd
Wcześniejsza terapia lekami anty-CD20	183 (94)	83 (98)*	14 (88)	bd	7 (44) R-CHOP; 5 (31) FCR; 4 (25) R+HDMP;	7 (9)	możliwość stosowania w linii wyłącznie rytuksymabu i/lub chlorambucyfu	3 (21)	5 (36)	bd
Oporność na fludarabinę	87 (45)	41 (48)	bd	bd	Bd	22 (28)	Bd	14 (100)	bd	10 (34)

\*przyjęta odsetek leczonych rytuksymabem

#### 4.2.7 Ibrutinib vs ofatumumab (zestawienie danych)

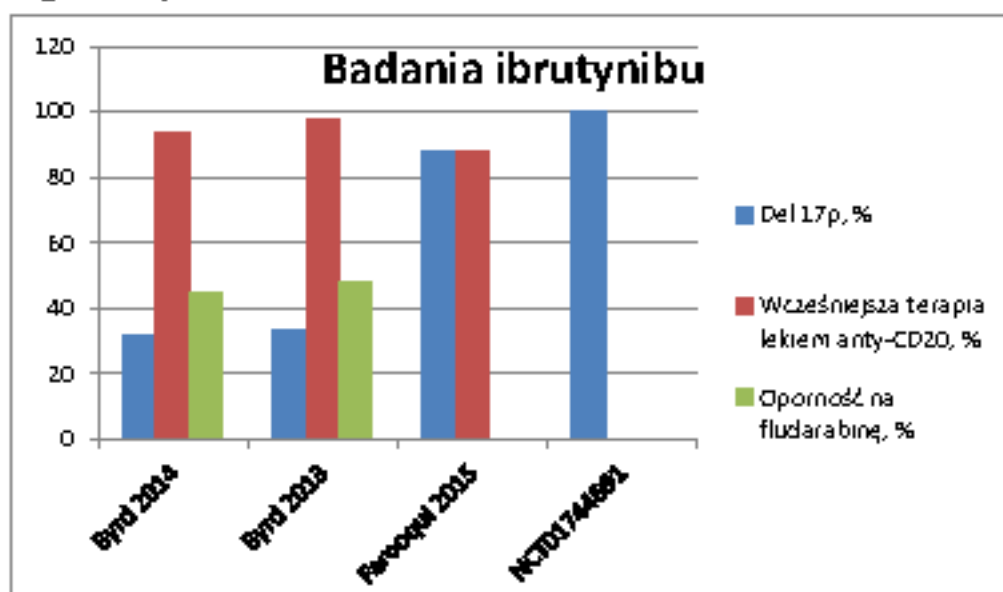
W poniższym rozdziale zestawiono w tabelach wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu i ofatumumabu w populacji wcześniej leczonych pacjentów z CLL. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu posłużyły wyniki 4 badań (1 badanie RCT, 3 niekontrolowane badania kliniczne) a ofatumumabu wyniki 5 badań (2 badania RCT, 3 niekontrolowane badania kliniczne). Prezentowano wyniki analizy dla oceny skuteczności przeprowadzonej przez badaczy (jeśli możliwy wybór między oceną niezależnej komisji a oceną badaczy).

Szczegółowy opis charakterystyki zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań ofatumumabu zamieszczono w aneksie 8.9.

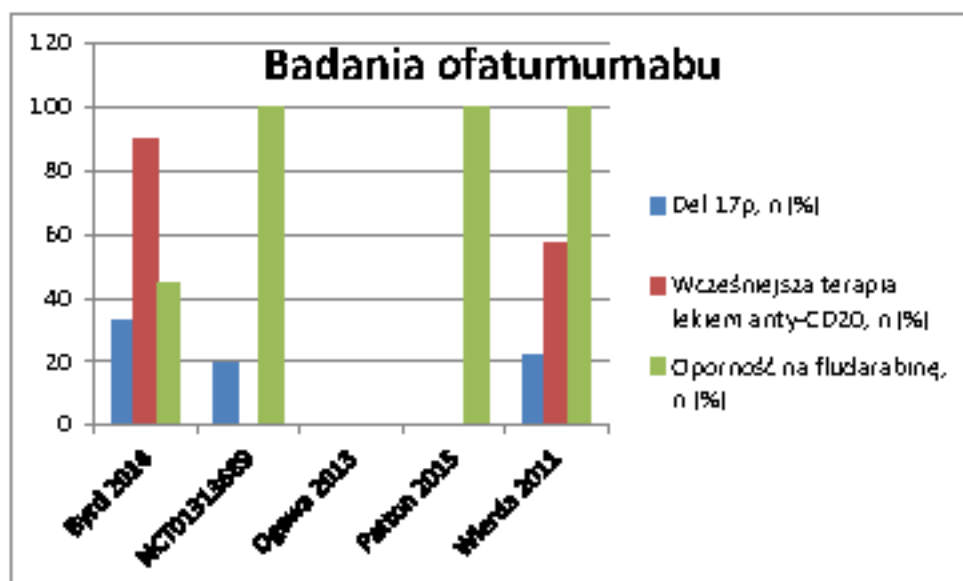
Badania ibrutinibu i ofatumumabu różniły się między sobą charakterystyką populacji, kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotem oceniającym odpowiedź na leczenie. Rozkład w populacji, która wzięła udział w badaniach 3 czynników świadczących o CLL wysokiego ryzyka na podstawie dostępnych danych przedstawiono na Ryc. 68 i Ryc. 69. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach ibrutinibu i badaniach ofatumumabu przedstawiono w Tab. 28.

Badania ibrutinibu są spójne pod względem charakterystyki populacji oraz kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie. Jedynie dla ORR heterogeniczność wyniku jest duża ze względu na rozbieżność pod względem podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01744691 i pozostałych 3 badaniach. Natomiast w przypadku badań ofatumumabu dużą niejednorodność wykazano w wariancie metaanaliz uwzględniającym badanie Byrd 2014. Przyczyn heterogeniczności upatruje się w znacznym odsetku pacjentów leczonych wcześniej lekiem anti-CD20 w badaniu Byrd 2014 w porównaniu z pozostałymi badaniami ofatumumabu.

Ryc. 68 Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach ibrutynibu (dostępne dane).



Ryc. 69. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach ofatumumabu (dostępne dane).



**Tab. 28. Porównanie zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutinibu i badaniach ofatumumabu.**

Lek	Badanie	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	Oceniający
Ibrutinib	Byrd 2014	IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji dotyczącej limfocytoty związanej z leczeniem	niezależna komisja; badacz
	Byrd 2013		badacz
	Farooqui 2015		badacz
	NCT01744691		niezależna komisja (ORR)
Ofatumumab	Byrd 2014	IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji dotyczącej limfocytoty związanej z leczeniem	niezależna komisja; badacz
	NCT01313689	IWCLL 2008	niezależna komisja; badacz
	Ogawa 2013	IWCLL 2008	niezależna komisja
	Patton 2015	IWCLL 2008	badacz
	Wierda 2011	1996 NCI-WG	niezależna komisja (ORR)

#### 4.2.7.1 Skuteczność

W żadnym z badań ibrutinibu nie osiągnięto mediany PFS i mediany OS. Mediana okresu obserwacji w badaniach ibrutinibu wynosiła od 9,4 miesiąca do 26 miesięcy (Tab. 29).

W badaniach ofatumumabu mediana PFS wynosiła od 5,5 do 8,1 miesiąca. W jednym badaniu ofatumumabu mediana PFS nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji w badaniu Ogawa 2013 wyniosła ok. 11 miesięcy). Natomiast mediana OS w badaniach ofatumumabu wyniosła 16,3 i 19,2 miesiąca. W dwóch badaniach ofatumumabu, w których mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 miesiąca i ok. 11 miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta (Tab. 29).

W badaniu Byrd 2014 w grupie pacjentów leczonych ibrutinibem ORR wyniósł 85,1%, a odsetek pacjentów z CR/CRi i PR/nPR wyniósł odpowiednio 2,1% i 67,7% (Tab. 30). Metaanaliza danych z 4 badań ibrutinibu wykazała ORR na poziomie 81% ( $I^2=88,5\%$ ), natomiast metaanaliza 3 badań wykazała odsetek CR/CRi wynoszący 3% ( $I^2=0,0\%$ ) i odsetek PR/nPR wynoszący 67% ( $I^2=0,0\%$ ). Przyczyną dużej heterogeniczności danych dla parametru ORR była różnica podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie (w badaniu NCT01744691 ocenę przeprowadziła niezależna komisja).

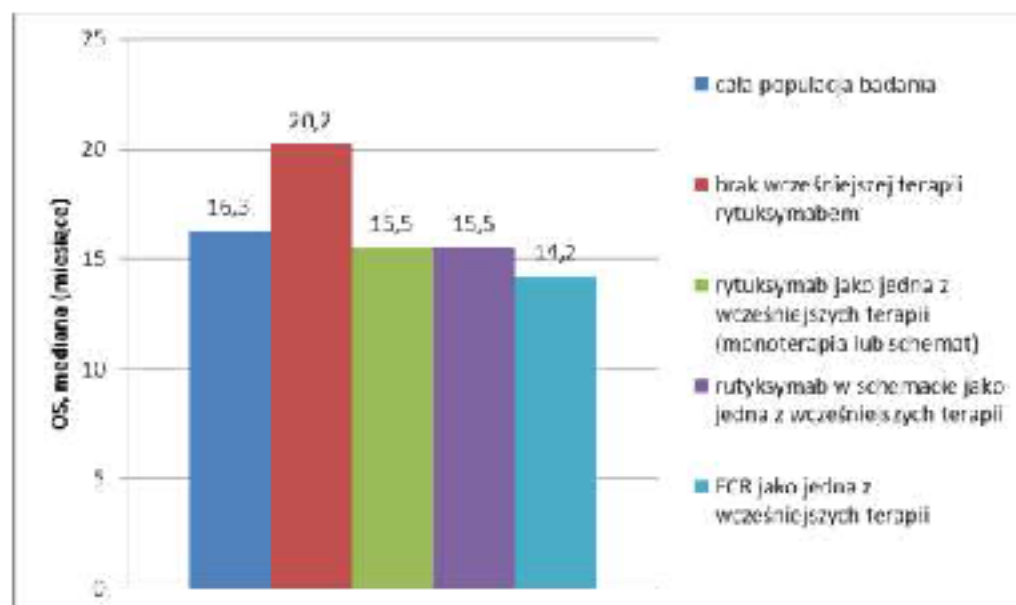
W badaniu Byrd 2014 w grupie pacjentów leczonych ofatumumabem ORR wyniósł 23,5%, a odsetek pacjentów z CR/CRi i PR/nPR wyniósł odpowiednio 0,5% i 20,9%. Metaanaliza danych z 5 badań ofatumumabu wykazała ORR na poziomie 43% ( $I^2=83,3\%$ ), natomiast odsetek CR/CRi wynoszący 1% ( $I^2=0,0\%$ ) a odsetek PR/nPR wynoszący 42% ( $I^2=89\%$ ). Heterogeniczność wyników dla ORR i PR była bardzo duża, stąd wyniki powyższych metaanaliz należy interpretować z dużą ostrożnością.

Przyczynę dużej niejednorodności metaanaliz ofatumumabu upatruje się w różnym odsetku pacjentów o podwyższonym ryzyku CLL w poszczególnych badaniach, co można pośrednio zaobserwować analizując odsetek pacjentów w wcześniej leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 w badaniach. Metaanaliza 4 badań, po wykluczeniu badania Byrd 2014 (najwyższy odsetek leczonych rytuksymabem), wykazała ORR wynoszącą 48% ( $I^2=0,0\%$ ), odsetek CR wynoszący 3% ( $I^2=0\%$ ) i odsetek PR wynoszący 49% ( $I^2=2,1\%$ ). Wyniki pomiędzy badaniami były spójne ( $I^2$ , zakres 0,0-2,1%).

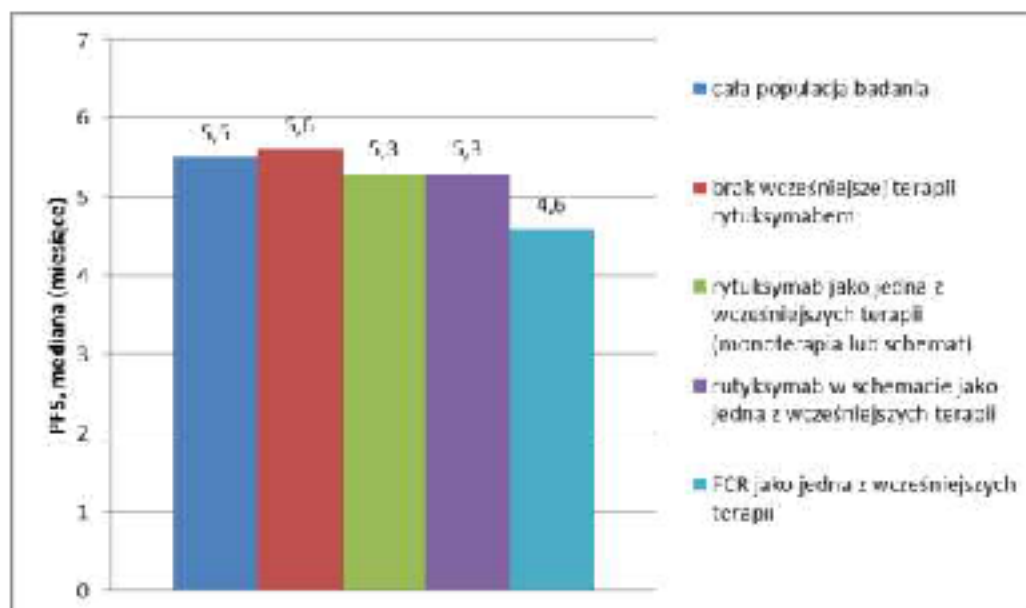
Wpływ wcześniejszego leczenia rytuksymabem na skuteczność terapii ofatumumabem analizowano w badaniu klinicznym II fazy Wierda 2011. Uzyskane wyniki wyraźnie pokazują, że najdłuższą medianę OS i PFS odnotowano u pacjentów wcześniej nieleczonych rytuksymabem (odpowiednio 20,2 i 5,6 miesiąca; Ryc. 70, Ryc. 71). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem w monoterapii lub w schemacie progresja choroby lub zgon występowały szybciej niż w grupie nieleczonych rytuksymabem (mediana OS wyniosła 15,5 miesiąca, a mediana PFS 5,3 miesiąca). Natomiast najkrótszy czas do wystąpienia progresji lub zgonu odnotowano w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej schematem FCR (mediana OS wyniosła 14,2 miesiąca, a mediana PFS 4,6 miesiąca).

Również pod względem całkowitego odsetka odpowiedzi najlepsze wyniki odnotowano w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej rytuksymabem - 52,8% (Ryc. 72). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem w monoterapii lub w schemacie odsetek odpowiedzi był niższy i wyniósł ok. 42%. Najniższy całkowity odsetek odpowiedzi (37%) odnotowano w podgrupie leczonych wcześniej FCR.

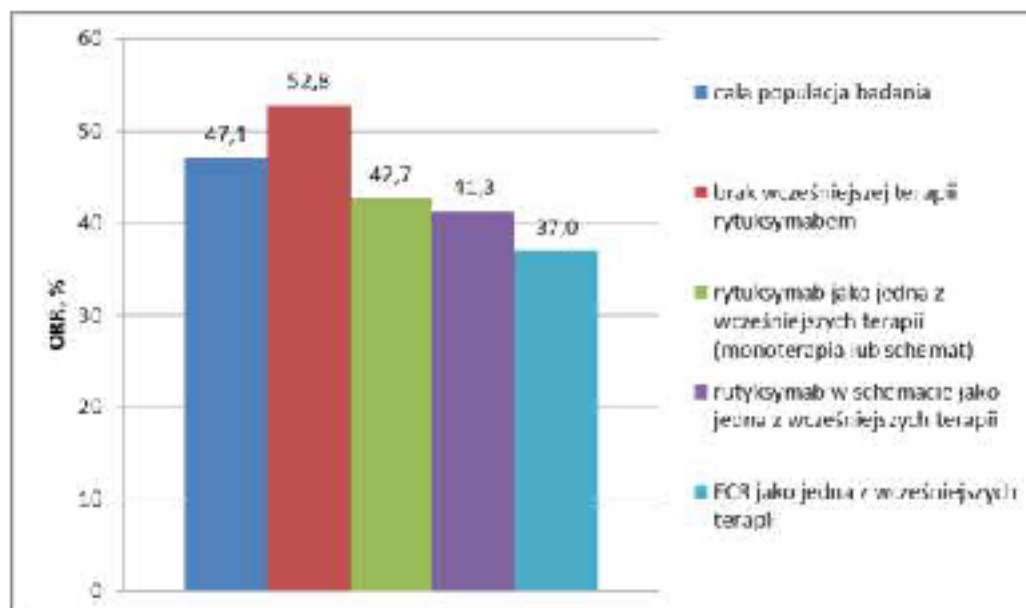
**Ryc. 70. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ofatumumabem w badaniu Wierda 2011 w zależności od wcześniejszego stosowania bądź niestosowania rytuksymabu.<sup>54</sup>**



Ryc. 71. Przeżycie bez progresji choroby pacjentów leczonych ofatumumabem w badaniu Wierda 2011 w zależności od wcześniejszego stosowania bądź niestosowania rytuksymabu.<sup>24</sup>



Ryc. 72. Całkowity odsetek odpowiedzi wśród pacjentów leczonych ofatumumabem w badaniu Wierda 2011 w zależności od wcześniejszego stosowania bądź niestosowania rytuksymabu.<sup>24</sup>



Tab. 29. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutinibem i ofatumumabem: całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji choroby.

Lek	Badanie	Populacja		OS (miesiące)	PFS* (miesiące)
		Charakterystyka	%		
Ibrutinib	Byrd 2014 N=195	wczesniejsza terapia lekiem anti-CD20	94	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)
		oporność na analogi puryn	45		
	Byrd 2013 N=85 (420-840 mg/dobę)	wczesniejsza terapia lekiem anti-CD20	98	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	48		
	Faroqui 2015 N=16	wczesniejsza terapia lekiem anti-CD20	88	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	bd		
Ofatumumab	Byrd 2014 N=196	wczesniejsza terapia lekiem anti-CD20	90	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	8,1
		oporność na analogi puryn	45		
	NCT01313689 N=79	wczesniejsza terapia lekiem anti-CD20	bd	19,2 (95%CI: 12,2; 31,5)	7 (95%CI: 5,3; 8,3)
		oporność na analogi puryn	100		
	Ogawa 2013 N=10	wczesniejsza terapia lekiem anti-CD20	bd	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 11 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 11 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	bd		
Wierda 2011 N=206	wczesniejsza terapia lekiem anti-CD20	57	16,3 (95%CI: 14,2; 20,8)	5,5 (95%CI: 4,6; 5,7)	
	oporność na analogi puryn	100			

\*dla oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez badaczy (jeśli możliwy wybór między oceną badacza a oceną niezależnej komisji)



Tab. 30. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutinibem i ofatumumabem: odpowiedź na leczenie

Lek/ schemat leczenia	Badania	Populacja (łącznie)		Odpowiedź na leczenie*				
		Charakterystyka	%	ORR (95%CI); heterogeniczność	CR/CRi (95%CI); heterogeniczność	PR/nPR (95%CI); heterogeniczność	SD (95%CI); heterogeniczność	PD (95%CI); heterogeniczność
Ibrutinib	Byrd 2014 N=195	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	94	85,1%	2,1%	67,7%	11,3%	1%
		oporność na analogi puryn	45					
Ibrutinib	metaanaliza (Byrd 2014, Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	min. 61	81% (67; 92%)	3% (1; 5%)	67% (61; 72%)	12% (8; 16%)	1%
		oporność na analogi puryn	min. 27	I <sup>2</sup> =88,5% (4 badania; N=405)	I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	Cochran Q p=0,65 (2 badania; N=210)	(1 badania; N=195)
Ofatumumab	Byrd 2014; N=196	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	90	21,4%	0,5%	20,9%	54,1%	14%
		oporność na analogi puryn	45					
	metaanaliza (NCT01313689, Ogawa 2013, Patton 2015 Wierda 2011)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	min. 38	48% (42; 53%)	3% (1; 7%)	49% (39; 58%)	43% (34; 52%)	3% (1; 8%)
		oporność na analogi puryn	min. 97	I <sup>2</sup> =0% (4 badania; N=309)	I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=103)	I <sup>2</sup> =2,1% (3 badania; N=103)	I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=103)	Cochran Q p=0,88 (2 badania; N=89)
	metaanaliza (Byrd 2014; NCT01313689, Ogawa 2013; Patton 2015 Wierda 2011)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	ok. 59	43% (29; 58%)	1% (0; 3%)	42% (22; 63%)	50% (45; 56%)	7% (1; 13%)
		oporność na analogi puryn	ok. 77	I <sup>2</sup> =83,3% (5 badań; N=505)	I <sup>2</sup> =0% (4 badania; N=299)	I <sup>2</sup> =89% (4 badania; N=299)	I <sup>2</sup> =31% (4 badania; N=299)	I <sup>2</sup> =82% (3 badania; N=285)

\*dla oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez badaczy (jeśli możliwy wybór między oceną badacza a oceną niezależnej komisji)

#### 4.2.7.2 Bezpieczeństwo

Tab. 31 przedstawia profil bezpieczeństwa ibrutynibu i ofatumumabu w populacji pacjentów z wcześniej leczoną CLL na podstawie odnalezionych badań.

Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ibrutynibem i ofatumumabem.

Typ zdarzeń niepożądanych	Ibrutynib	Ofatumumab
	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez podziału na stopień nasilenia)	100% [2 badania; Cochran Q p=0,41]	95% [4 badania; I <sup>2</sup> =53,2%]
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	51% [Byrd 2014]	52% [3 badania; P=90,4%]
Ciężkie zdarzenie niepożądane	41% [2 badania; Cochran Q p=0,82]	43% [4 badania; I <sup>2</sup> =95,9%]
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	6% [2 badania; Cochran Q p=0,16]	9% [4 badania; I <sup>2</sup> =80,8%]
Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez co najmniej 20% pacjentów (bez podziału na stopień nasilenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• ból stawów,</li> <li>• gorączka,</li> <li>• kaszel,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• wysypka,</li> <li>• zmęczenie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezsenność,</li> <li>• biegunka,</li> <li>• ból brzucha,</li> <li>• grypa,</li> <li>• hiperglikemia,</li> <li>• infekcja dolnych dróg oddechowych,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• katar,</li> <li>• leukopenia,</li> <li>• limfopenia,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• ospałość,</li> <li>• półpasiec,</li> <li>• reakcje na podanie leku,</li> <li>• suchość w ustach,</li> <li>• zmęczenie,</li> <li>• zmniejszony apetyt,</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia występujące najczęściej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• zapalenie płuc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperglikemia,</li> <li>• infekcje dolnych dróg oddechowych,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• leukopenia,</li> <li>• limfopenia,</li> <li>• neutropenia.</li> </ul>

#### 4.2.8 Ibrutinib vs BR (zestawienie danych)

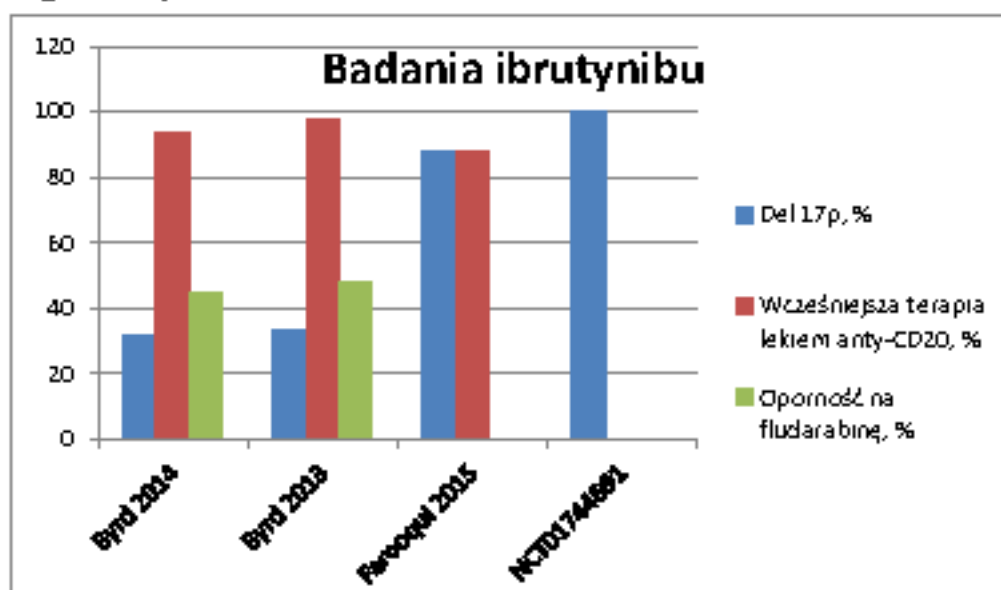
W poniższym rozdziale zestawiono w tabelach wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu i schematu BR w populacji wcześniej leczonych pacjentów z CLL. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu posłużono wyniki 4 badań (1 badanie RCT, 3 niekontrolowane badania kliniczne) a schematu BR wyniki 3 badań (1 badanie RCT, 1 niekontrolowane badanie kliniczne, 1 prospektywna seria przypadków). Prezentowano wyniki analizy dla oceny skuteczności przeprowadzonej przez badaczy (jeśli możliwy wybór między oceną niezależnej komisji a oceną badaczy).

Opis charakterystyki zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań schematu BR zamieszczono w aneksie 8.10

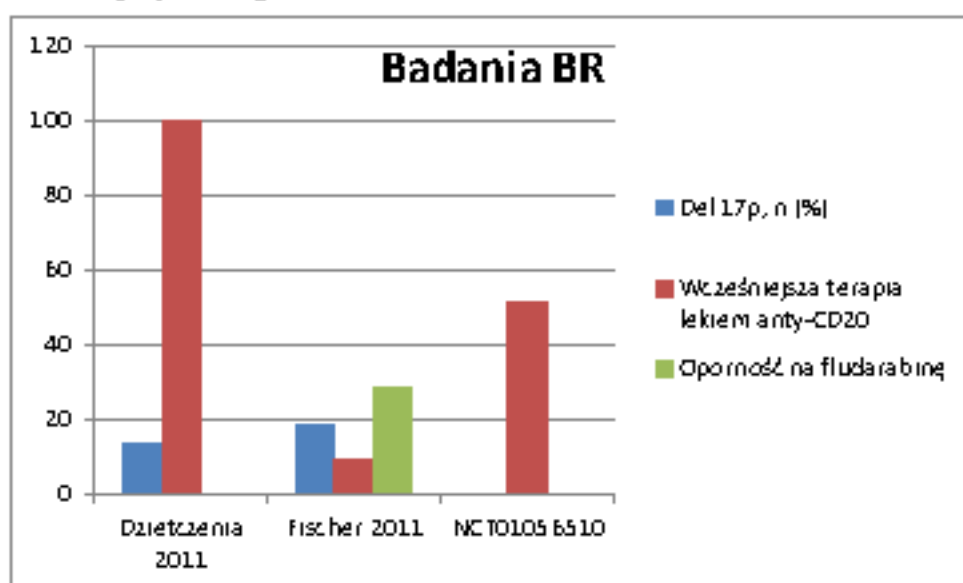
Badania ibrutinibu i badania BR różniły się między sobą charakterystyką populacji, kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotem oceniającym odpowiedź na leczenie. Rozkład w populacji, która wzięła udział w badaniach 3 czynników świadczących o CLL wysokiego ryzyka na podstawie dostępnych danych przedstawiono na rycinach poniżej. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach ibrutinibu i badaniach BR przedstawiono w Tab. 32

Badania ibrutinibu są spójne pod względem charakterystyki populacji oraz kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie. Jedynie dla ORR heterogeniczność wyniku jest duża ze względu na rozbieżność pod względem podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01744691 i pozostałych 3 badaniach. Natomiast w przypadku badań BR metaanaliza ORR i CR wskazały na dużą heterogeniczność danych co może wynikać z innych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie zastosowanych w badaniu Fischer 2011 oraz różnego rozkładu parametrów świadczących o CLL podwyższonego ryzyka w badaniach BR.

Ryc. 73. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach i brutynibu (dostępne dane).



Ryc. 74. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach BR (dostępne dane; odsetek leczonych lekiem anti-CD20 w badaniu Dzietzczenia 2011 i NCT01056510 stanowi wartość przybliżoną).



**Tab. 32. Porównanie zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutynibu i badaniach BR.**

Lek	Badanie	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	Oceniający
Ibrutinib	Byrd 2014	IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji dotyczącej limfocytozy związanej z leczeniem	niezależna komisja; badacz
	Byrd 2013		badacz
	Farooqui 2015		badacz
	NCT01744691		niezależna komisja (ORR)
BR	Dzietczenia 2011	IWCLL 2008	badacz
	Fischer 2011	1996 NCI-WG	badacz
	NCT0105651	IWCLL 2008	badacz

#### 4.2.8.1 Skuteczność

W żadnym z badań ibrutynibu nie osiągnięto mediany PFS i mediany OS. Mediana okresu obserwacji w badaniach ibrutynibu wynosiła od 9,4 miesiąca do 26 miesięcy (Tab. 33).

Mediana PFS w grupie pacjentów leczonych schematem BR w badaniu Fischer 2011 wyniosła 15,2 miesiąca a mediana OS 33,9 miesiąca (Tab. 33).

Metaanaliza danych z 4 badań ibrutynibu wykazała ORR na poziomie 81% ( $I^2=88,5\%$ ), natomiast metaanaliza 3 badań wykazała odsetek CR/CRi wynoszący 3% ( $I^2=0,0\%$ ) i odsetek PR/nPR wynoszący 67% ( $I^2=0,0\%$ ; Tab. 34). Przyczyną dużej heterogeniczności danych dla parametru ORR była różnica podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie (w badaniu NCT01744691 ocenę przeprowadziła niezależna komisja).

Metaanaliza danych z badań schematu BR wykazała ORR na poziomie 72%, natomiast odsetek CR wynoszący 18% i odsetek PR/nPR wynoszący 50% (Tab. 34). Heterogeniczność wyników dla ORR i CR była duża (odpowiednio Cochran Q  $p=0,02$  i  $I^2=72\%$ ), stąd wyniki powyższych metaanaliz należy interpretować z dużą ostrożnością. Przyczyn heterogeniczności należy upatrywać w różnicy populacji w badaniach i innych kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie.

**Tab. 33. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutinibem i schematem BR: całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji choroby.**

Lek/ schemat leczenia	Badanie	Populacja		OS (miesiące)	PFS (miesiące)
		Charakterystyka	%		
Ibrutinib	Byrd 2014 N=195	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	94	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)
		oporność na analogi puryn	45		
	Byrd 2013 N=85 (420-840 mg/dobę)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	98	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	48		
	Farooqui 2015 N=16	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	88	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	bd		
BR	Fischer 2011 N=78	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	9	33,9 (95%CI: 25,5; 42,1)	15,2 (95%CI: 12,5; 17,9)
		oporność na analogi puryn	28		

Tab. 34. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutinibem i schematem BR: odpowiedź na leczenie

Lek/schemat leczenia	Badania	Populacja (łącznie)		Odpowiedź na leczenie				
		Charakterystyka	%	ORR (95%CI); heterogeniczność	CR/CRi (95%CI); heterogeniczność	PR/nPR (95%CI); heterogeniczność	SD (95%CI); heterogeniczność	PD (95%CI); heterogeniczność
Ibrutinib	Byrd 2014; N=195	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	94	85,1%	2,1%	67,7%	11,3%	1%
		oporność na analogi puryn	45					
Ibrutinib	metaanaliza (Byrd 2014, Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	min. 61	81% (67; 92%) I <sup>2</sup> =88,5% (4 badania; N=405)	3% (1,3; 5,4%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	67% (61; 72%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	12% (8; 16%) Cochran Q p=0,65 (2 badania; N=210)	1% (1 badania; N=195)
		oporność na analogi puryn	min. 27					
BR	metaanaliza (Dzietczenia 2011, Fischer 2011, NCT01056510)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	ok. 55	72% (43; 93%) Cochran Q p=0,02 (2 badania; N=94)	18% (7; 32%) I <sup>2</sup> =72,3% (3 badania; N=151)	50% (40; 60%) Cochran Q p>0,99 (2 badania; N=94)	25,6% (1 badania; N=78)	8% (4; 14%) Cochran Q p=0,35 (2 badania; N=94)
		oporność na analogi puryn	min. 23					

#### 4.2.8.2 Bezpieczeństwo

Tab. 35 przedstawia profil bezpieczeństwa ibrutynibu i schematu BR w populacji pacjentów z CLL na podstawie odnalezionych badań.

**Tab. 35. Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ibrutynibem i schematem BR.**

Typ zdarzeń niepożądanych	Ibrutynib	BR
	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez podziału na stopień nasilenia)	100% [2 badania; Cochran Q p=0,41]	93% [NCT01056510]
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopienia nasilenia	51% [Byrd 2014]	59% [Fischer 2011]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	41% [2 badania; Cochran Q p=0,82]	41% [NCT01056510]
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	6% [2 badania; Cochran Q p=0,16]	19,2% [Fischer 2011; z powodu toksyczności]
Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez co najmniej 20% pacjentów (bez podziału na stopień nasilenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• ból stawów,</li> <li>• gorączka,</li> <li>• kaszel,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• wysypka,</li> <li>• zmęczenie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leukopenia,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• nudności;</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia występujące najczęściej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• zapalenie płuc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje,</li> <li>• leukopenia,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość.</li> </ul>



#### 4.2.9 Ibrutinib vs BR (porównanie metodą MAIC)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego MAIC ibrutinibu i schematu BR przeprowadzonego na zlecenie firmy *Janssen* przez firmę *Evidera*.<sup>53</sup> Metodę MAIC opisano w aneksie 8.14.

Celem metody porównania pośredniego MAIC jest zniesienie heterogeniczności badań a przez to wiarygodniejsze porównanie interwencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



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

#### 4.2.10 Ibrutinib vs R+HDMP (zestawienie danych)

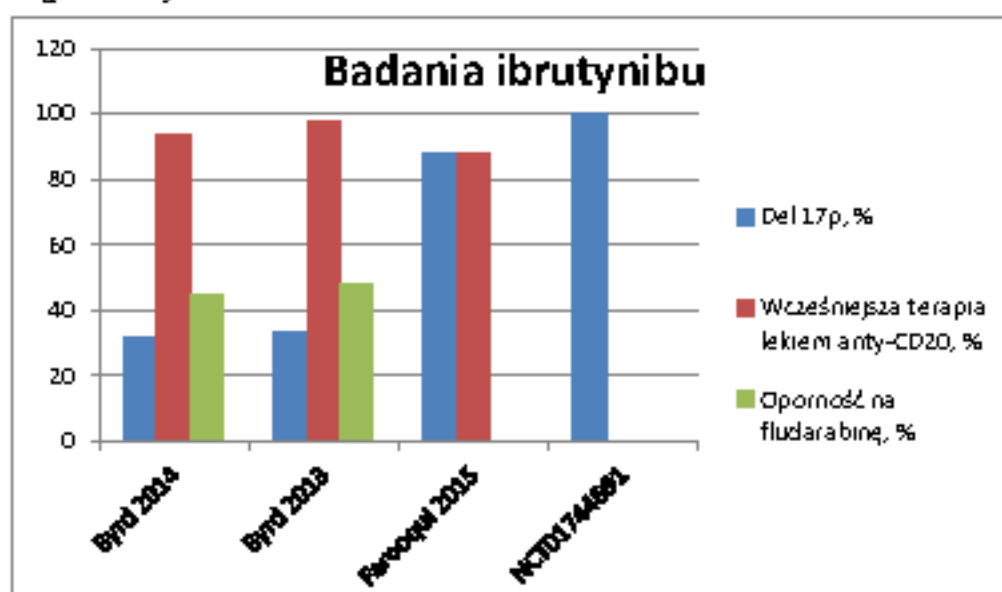
W poniższym rozdziale zestawiono w tabelach wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu i schematu R+HDMP w populacji wcześniej leczonych pacjentów z CLL. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu posłużono wyniki 4 badań (1 badanie RCT, 3 niekontrolowane badania kliniczne) a schematu R+HDMP wyniki 3 badań (1 niekontrolowane badanie kliniczne, 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną, 1 prospektywna seria przypadków). Prezentowano wyniki analizy dla oceny skuteczności przeprowadzonej przez badaczy (jeśli możliwy wybór między oceną niezależnej komisji a oceną badaczy).

Opis charakterystyki zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań schematu R+HDMP zamieszczono w aneksie 8.11.

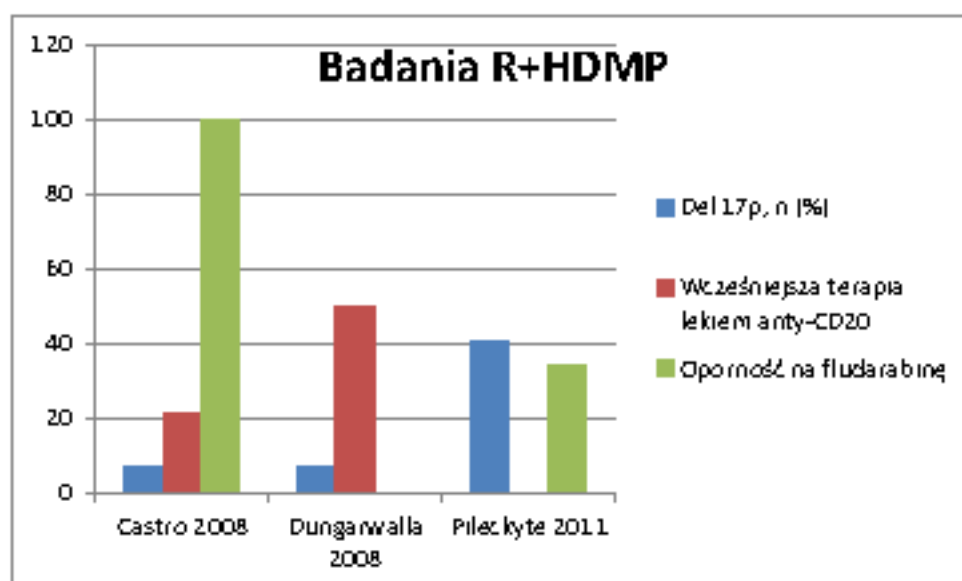
Badania ibrutinibu i badania R+HDMP różniły się między sobą charakterystyką populacji, kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotem oceniającym odpowiedź na leczenie. Rozkład w populacji, która wzięła udział w badaniach 3 czynników świadczących o CLL wysokiego ryzyka na podstawie dostępnych danych przedstawiono na rycinach poniżej. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach ibrutinibu i badaniach R+HDMP przedstawiono w Tab. 39.

Badania ibrutinibu są spójne pod względem charakterystyki populacji oraz kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie. Jedynie dla ORR heterogeniczność wyniku jest duża ze względu na rozbieżność pod względem podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01744691 i pozostałych 3 badaniach. Natomiast w przypadku badań R+HDMP metaanaliza ORR wskazała na dużą heterogeniczność danych co może wynikać z rozbieżności w charakterystyce populacji w badaniach.

Ryc. 75. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach ibrutynibu (dostępne dane).



Ryc. 76. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach R+HDMP (dostępne dane).



**Tab. 39. Porównanie zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutinibu i badaniach R+HDMP.**

Lek	Badanie	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	Oceniający
Ibrutinib	Byrd 2014	IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji dotyczącej limfocytoty związanej z leczeniem	niezależna komisja; badacz
	Byrd 2013		Badacz
	Farooqui 2015		Badacz
	NCT01744691		niezależna komisja (ORR)
R+HDMP	Castro 2008	1996 NCI-WG	Badacz
	Dungarwalla 2008	1996 NCI-WG	Badacz
	Pileckyte 2011	1996 NCI-WG	Badacz

#### 4.2.10.1 Skuteczność

W żadnym z badań ibrutinibu nie osiągnięto mediany PFS i mediany OS. Mediana okresu obserwacji w badaniach ibrutinibu wynosiła od 9,4 miesiąca do 26 miesięcy (Tab. 40).

Mediana PFS w badaniach R+HDMP wyniosła 7 i 12 miesięcy (Tab. 40), natomiast mediana OS wyniosła 20 i 31 miesięcy. W jednym badaniu, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące, mediana OS nie została osiągnięta.

Metaanaliza danych z 4 badań ibrutinibu wykazała ORR na poziomie 81% ( $I^2=88,5\%$ ), natomiast metaanaliza 3 badań wykazała odsetek CR/CRi wynoszący 3% ( $I^2=0,0\%$ ) i odsetek PR/nPR wynoszący 67% ( $I^2=0,0\%$ ; Tab. 34). Przyczyną dużej heterogeniczności danych dla parametru ORR była różnica podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie (w badaniu NCT01744691 ocenę przeprowadziła niezależna komisja).

Metaanaliza danych z 3 badań schematu R+HDMP wykazała ORR na poziomie 81% ( $I^2=72,8\%$ ), natomiast odsetek CR wynoszący 26% (Cochran Q  $p=0,205$ ) i odsetek PR/nPR wynoszący 64% ( $I^2=0,0\%$ ; Tab. 41).

Tab. 40. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutinibem i schematem R+HDMP: całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji choroby.

Lek/ schemat leczenia	Badanie	Populacja		OS (miesiące)	PFS (miesiące)
		Charakterystyka	%		
Ibrutinib	Byrd 2014 N=195	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD20	94	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)
		oporność na analogi puryn	45		
	Byrd 2013 N=85 (420-840 mg/dobę)	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD20	98	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	48		
	Farooqui 2015 N=16	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD20	88	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	bd		
R+HDMP	Castro 2008 N=14	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD20	21	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące)	bd
		oporność na analogi puryn	100		
	Dungarwalla 2008 N=14	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD20	50	20	7
		oporność na analogi puryn	bd		
	Pileckyte 2011 N=29	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD20	bd	31 (95%CI: 20; 42)	12 (95%CI: 8; 16)
		oporność na analogi puryn	34		

Tab. 41. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutinibem i schematem R+HDMP: odpowiedź na leczenie.

Lek/schemat leczenia	Badania	Populacja (łącznie)		Odpowiedź na leczenie*				
		Charakterystyka	%	ORR (95%CI); heterogeniczność	CR/CRi (95%CI); heterogeniczność	PR/nPR (95%CI); heterogeniczność	SD (95%CI); heterogeniczność	PD (95%CI); heterogeniczność
Ibrutinib	Byrd 2014 N=195	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	94	85,1%	2,1%	67,7%	11,3%	1%
		oporność na analogi puryn	45					
	metaanaliza (Byrd 2014, Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	min. 61	81% (67; 92%) I <sup>2</sup> =88,5% (4 badania; N=405)	3% (1,3; 5,4%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	67% (61; 72%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	12% (8; 16%) Cochran Q p=0,65 (2 badania; N=210)	1% (1 badania; N=195)
		oporność na analogi puryn	min. 27					
R+HDMP	metaanaliza (Castro 2008, Dimgarwalla 2008, Pileckyte 2011)	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	min. 17	81% (59; 96%) I <sup>2</sup> =72,8% (3 badania; N=57)	26% (9; 48%) Cochran Q p=0,205 (2 badania; N=28)	64% (52; 76%) I <sup>2</sup> =0,0% (3 badania; N=57)	28% (1 badania; N=14)	7,1% (1 badania; N=14)
		oporność na analogi puryn	min. 42					

#### 4.2.10.2 Bezpieczeństwo

Tab 42 przedstawia profil bezpieczeństwa ibrutynibu i schematu R+HDMP w populacji pacjentów z wcześniej leczoną CLL na podstawie odnalezionych badań.

**Tab 42. Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ibrutynibem i schematem R+HDMP.**

Typ zdarzeń niepożądanych	Ibrutynib	R+HDMP
	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez podziału na stopień nasilenia)	100% [2 badania; Cochran Q p=0,41]	Bd
Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopienia nasilenia	51% [Byrd 2014]	Bd
Ciężkie zdarzenie niepożądane	41% [2 badania; Cochran Q p=0,82]	Bd
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	6% [2 badania; Cochran Q p=0,16]	35,7% [Dungarwalla 2008]
Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez co najmniej 20% pacjentów (bez podziału na stopień nasilenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• ból stawów,</li> <li>• gorączka,</li> <li>• kaszel,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• wysypka,</li> <li>• zmęczenie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba refluksowa przełyku/niestrawność,</li> <li>• hiperglikemia,</li> <li>• hipokalemia,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• infekcje bakteryjne,</li> <li>• kaszel,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• zatrzymanie płynów,</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia występujące najczęściej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• zapalenie płuc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka neutropeniczna,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• zapalenie płuc.</li> </ul>

#### 4.2.11 Ibrutynib vs „wybór lekarza” (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ibrutynibu i „wyboru lekarza” przeprowadzonego na zlecenie firmy Janssen przez firmę Evidara.<sup>55</sup> Metodę porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 8.12




[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ibrutinibu ze schematami leczenia BR i R+HDMP. Z tego względu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa powyższych schematów posłużono się wynikami badań prospektywnych niekontrolowanych oraz kontrolowanych, w których jedna z grup przyjmowała schemat leczenia będący komparatorem w niniejszej analizie.

Kolejnym ograniczeniem jest brak badań, w których populacja byłaby w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Z tego względu do analizy kwalifikowano badania, w których populację stanowili pacjenci z CLL/SLL wcześniej leczeni co najmniej 1 terapią na kierowaną na CLL, bez ograniczenia do 24-miesięcznego okresu w którym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, musiał wystąpić nawrót choroby.

Populacja w zakwalifikowanych badaniach pierwotnych różniła się wyjściowym ryzykiem CLL. Należy mieć to na uwadze, gdyż w CLL wcześniej zastosowane terapie oraz obecność innych czynników ryzyka ma bardzo duży wpływ na skuteczność leczenia kolejnymi liniami, co można zaobserwować na przykładzie badań ofatumumabu włączonych do niniejszego raportu.

Kolejnym ograniczeniem jest stosowanie różnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w odnalezionych badaniach (IWCLL 2008, NCI-WG 1996) oraz różnic w podmiocie oceniającym odpowiedź na leczenie, co wraz z różnicami populacji w poszczególnych badaniach może przekładać się na dużą niejednorodność uzyskiwanych wyników.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest różne dawkowanie w odnalezionych badaniach schematów BR i R+HDMP co dodatkowo mogło przekładać się na niejednorodność uzyskanych wyników w skuteczności. Ponadto w badaniu ofatumumabu (NCT01313689) 30% leczonych ofatumumabem w wyniku ponownej randomizacji otrzymało dodatkowe 6 dawek leku co mogło przełożyć się na zwiększenie skuteczności leku.





## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

W dniu 11.09.2015 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ibrutynibu w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Przeszukano bazy medyczne MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane, strony agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych oraz rejestrów badań klinicznych. Powyższe źródła przeszukano równocześnie w kierunku badań pierwotnych ofatumumabu, schematu BR i schematu R+HDMP. Poszukiwano badań klinicznych oraz prospektywnych badań obserwacyjnych i opisowych spełniających predefiniowane kryteria.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 4 badania ibrutynibu: 1 badanie RCT (RESONATE; publikacja Byrd 2014) oraz 3 niekontrolowane badania kliniczne (Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691);
- 4 badania ofatumumabu: 1 badanie RCT (NCT01313689) oraz 3 niekontrolowane badania kliniczne (Ogawa 2013, Patton 2015 i Wierda 2011);
- 3 badania schematu BR: 1 badanie RCT (NCT01056510), 1 niekontrolowane badanie kliniczne (Fischer 2011) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Dzięczenia 2011);
- 3 badania schematu R+HDMP: 1 niekontrolowane badanie kliniczne (Pileckyte 2011), 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Castro 2008).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych* oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

Odnalezione dane umożliwiły porównanie bezpośrednie ibrutynibu tylko z jednym lekiem - ofatumumabem (badanie RESONATE, publikacja Byrd 2014). Nie odnaleziono badań kontrolowanych dla pozostałych komparatorów, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównań pośrednich. Ze względu na powyższe wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu i komparatorów zestawiono w formie tabelarycznej. Wyniki powyższych „porównań” należy interpretować rozważnie, biorąc pod uwagę wszystkie

ograniczenia wynikające m.in. z różnic w populacjach, różnych kryteriów oceny punktów końcowych czy liczebności badanych grup.

Ze względu na ograniczone możliwości wykonania zarówno porównania bezpośredniego jak i pośredniego ze wskazanymi przez klinicystów komparatorami, zdecydowano się na przedstawienie w niniejszym raporcie porównania ibrutynibu ze schematem BR z zastosowaniem metody MAIC przeprowadzonego na zlecenie firmy *Janssen* przez firmę *Evidera*. Analiza MAIC umożliwia wykonanie wiarygodniejszego porównania interwencji dzięki możliwości skorygowania efektu o różnice wynikające z rozbieżności pomiędzy populacjami badań [REDACTED]

Ponadto przedstawiono wyniki innej analizy wykonanej przez firmę *Evidera* a dotyczącej porównania pośredniego ibrutynibu z „wyborem lekarza”. „Wybór lekarza”, stanowiący komparator w porównaniu pośrednim, odzwierciedla szerokie spektrum innych możliwości terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z CLL o podwyższonym ryzyku, dla których nie ma wystarczających dowodów naukowych. [REDACTED]

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Charakterystyka zakwalifikowanych badań

#### 6.2.1.1 Badania ibrutynibu

W randomizowanym badaniu klinicznym ibrutynibu wzięto udział 195 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL. Komparatorem w badaniu był ofatumumab. W publikacji Byrd 2014 przedstawione są wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca. Ibrutynib stosowano w dawce 420 mg/dobę.

Niekontrolowane badanie kliniczne fazy I-IIb Byrd 2013 składało się z 3 kohort. Do I i II kohorty kwalifikowano osoby z CLL/SLL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, włączając analogi puryn, natomiast do kohorty III włączano osoby z CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Pierwsza i trzecia kohorta (odpowiednio 27 i 24 pacjentów) otrzymała dawkę ibrutynibu 420 mg/dobę natomiast druga kohorta (34 pacjentów) otrzymała dawkę 840 mg/dobę. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy.

W niekontrolowanym badaniu klinicznym II fazy Farooqui 2015 wzięto udział 16 pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL z del(17p13.1) lub mutacją TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1. Dawka ibrutynibu wynosiła 420 mg/dobę. Mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy.

Badanie NCT01744691 jest trwającym badaniem II fazy, w którym biorą udział pacjenci z oporną/nawrotową postacią CLL/SLL oraz del17p. Łącznie w badaniu bierze udział 144 pacjentów. Dawka ibrutinibu wynosi 420 mg/dobę. Prezentowane wyniki z badania dotyczą okresu obserwacji wynoszącego m. 11,5 miesiąca (zakres 0,5-16,6).

Łącznie w badaniach ibrutinibu wzięło udział 405 pacjentów. Mediana wcześniejszych terapii w badaniach wynosiła od 3 do 4 (w badaniu NCT01744691 mediana  $\geq 1$ ). Odsetek pacjentów leczonych wcześniej przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 wynosił od 88 do 98% (badania Byrd 2014, Byrd 2013 i Farooqui 2015). Oporność na analogi puryn wystąpiła u około połowy pacjentów w badaniu Byrd 2014 i Byrd 2013. Delecję 17p stwierdzono u ok. 30% pacjentów w badaniach Byrd 2014 i Byrd 2013, natomiast w badaniu Farooqui 2015 i badaniu NCT01744691 u wszystkich pacjentów występowała mutacja TP53/delecja 17p.

#### **6.2.1.2 Badania ofatumumabu**

W odnalezionych badaniach liczba pacjentów przyjmujących ofatumumab wynosiła od 206 (Wierda 2011) do 10 (Ogawa 2010). Łącznie w badaniach liczba pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL stosujących ofatumumab wyniosła 505. Ofatumumab w większości badań podawano przez 24 tygodnie (12 dawek). Jedynie w badaniu NCT01313689 u 24 pacjentów dawkowanie wydłużono o kolejne 6 dawek ofatumumabu. Mediana wcześniejszych terapii w badaniach wyniosła od 1 do 4. Najintensywniej przed terapią ofatumumabem byli leczeni pacjenci z badania Wierda 2011. Mediana wcześniejszych terapii w tym badaniu wyniosła 4. Najmniej wcześniejszych terapii stosowali pacjenci z badania Ogawa 2013, gdzie mediana wcześniejszych terapii wyniosła 1, natomiast w badaniu Byrd 2014 mediana wcześniejszych terapii wyniosła 2. W pozostałych dwóch badaniach (Patton 2015 i NCT01313689) pacjenci przed włączeniem do badania ofatumumabu musieli stosować odpowiednio co najmniej 1 i co najmniej 2 linie leczenia. Informacje o odsetku pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi odnotowano w 2 badaniach. W badaniu Byrd 2014 odsetek ten wynosił 90% a w badaniu Wierda 2011 57% (dane dla rytuksymabu). Oporność na analogi puryn wystąpiła u wszystkich pacjentów w 3 badaniach ofatumumabu (NCT01313689, Patton 2015, Wierda 2011), a w badaniu Byrd 2014 oporność na analogi puryn wykazało 45% pacjentów. Odsetek pacjentów z del17p w badaniach ofatumumabu wynosił 19-33%.

#### **6.2.1.3 Badania schematu BR**

W badaniach schematu BR liczba pacjentów z nawrotową i/lub oporną postacią CLL wyniosła 151. Schemat BR podawano przez 6 cykli, trwających 28 dni każdy. Dawkowanie schematu BR nieznacznie różniło się między badaniami, w szczególności dawką rytuksymabu.

W badaniu Dietzchenia 2011 liczba wcześniejszych terapii wyniosła śr. 3, w badaniu Fischer 2011 mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2, natomiast w badaniu NCT01056510 pacjenci przyjmowali wcześniej 1 terapię. Dane z badania Dietzchenia

2011 wskazują, że większość pacjentów stosowała wcześniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20, a w badaniu Fisher 2011 liczba pacjentów przyjmujących wcześniej rytuksymab wynosiła 9% osób. W badaniu NCT01056510 jedynymi dozwolonymi terapiami I linii był rytuksymab i/lub chlorambucyl. Odsetek pacjentów z opornością na fludarabinę w badaniu Fischer wyniósł 28%. Delecję 17p odnotowano u 13% pacjentów w badaniu Dziezicza 2011 i 18% w badaniu Fischer 2011. W badaniu NCT01056510 wzięli udział pacjenci niekwalifikujący się do leczenia fludarabiną.

#### **6.2.1.4 Badania schematu R+HDMP**

W odnalezionych badaniach liczba pacjentów przyjmujących schemat R+HDMP wynosiła od 29 (badanie Pileckyte 2011) do 14 (badanie Castro 2008 i Dungarwalla 2008). Łącznie w badaniach liczba wcześniej leczonych pacjentów z CLL przyjmujących schemat R+HDMP wyniosła 57. Schemat R+HDMP podawano w 6 cyklach w dwóch badaniach i w 3 cyklach w jednym badaniu. Czas trwania cyklu wynosił 21 dni w jednym badaniu i 28 dni w dwóch badaniach. Dawkowanie schematu R+HDMP nieznacznie różniło się między badaniami dawką rytuksymabu.

W badaniach schematu R+HDMP mediana wcześniejszych terapii wyniosła 2 w badaniach Castro 2008 i Dungarwalla 2008 oraz 1 w badaniu Pileckyte 2011. Najintensywniej leczeni przed terapią R+HDMP byli pacjenci z badania Dungarwalla 2008, w którym co najmniej 3 wcześniejsze terapie stosowało 43% pacjentów. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 wyniósł 21% w badaniu Castro 2008 i 36% w badaniu Dungarwalla 2008. Oporność na fludarabinę wystąpiła u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania Castro 2008 oraz u 34% pacjentów włączonych do badania Pileckyte 2011. Odsetek pacjentów z del17p wynosił 7% w dwóch badaniach i 41% w badaniu Pileckyte 2011.

### **6.2.2 Wyniki badania randomizowanego**

#### *Skuteczność*

W badaniu Byrd 2014 (RESONATE) wykazano statystycznie istotną poprawę PFS w grupie leczonych ibrutynibem w porównaniu z grupą leczonych ofatumumabem (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32; p<0,001). Mediana PFS w grupie leczonych ibrutynibem nie została osiągnięta dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca.

Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup badania Byrd 2014, jednakże wykazano statystycznie istotną poprawę OS w grupie leczonych ibrutynibem w porównaniu z grupą leczonych ofatumumabem (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79; p=0,005; dane cenzorowane w momencie zmiany terapii). W 12 miesiącu obserwacji, współczynnik przeżycia całkowitego w grupie leczonych ibrutynibem wyniósł 90%, natomiast w grupie leczonych ofatumumabem wyniósł 81%.



Autorzy publikacji Byrd 2014 przedstawili również hazard względny przeżycia całkowitego oszacowany w analizie wrażliwości nieuwzględniającej cenzorowania, zgodnie z którym, ibrutinib w porównaniu z ofatumumabem, statystycznie istotnie poprawił całkowite przeżycie pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 61% (HR=0,39; 95%CI: 0,22; 0,70; p=0,005; Ryc. 3). Jest to inny sposób oszacowania różnicy OS pomiędzy terapiami. Zdaniem autorów publikacji Jonsson 2014<sup>16</sup> cenzorowanie w momencie przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego do ramienia aktywnego (*crossover*) w momencie progresji, może wprowadzać błąd selekcji oraz utratę siły testu, jeśli *crossover* nie odbywa się na zasadzie losowej. Tym samym cenzorowanie w momencie *crossover*, czyli w momencie progresji choroby prowadzi do zaniżenia zysku klinicznego w postaci OS ibrutinibu, ze względu na selektywne wykluczenie z ramienia kontrolnego pacjentów z większym prawdopodobieństwem zgonu (czynnik inicjujący *crossover* w badaniu Byrd 2014, czyli progresja może być powiązana z prawdopodobieństwem szybszego zgonu pacjenta).

Analiza danych z badania Byrd 2014 wykazała statystycznie istotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (parametry: ORR, PR, PR+L) podczas terapii ibrutinibem w porównaniu terapią ofatumumabem (Tab. 45). Jednocześnie wskazała na mniejsze ryzyko wystąpienia SD lub PD podczas terapii ibrutinibem w porównaniu z komparatorem. Istotność statystyczna wyników analizy dla powyższych parametrów utrzymywała się zarówno jeśli analizowano ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzoną przez niezależną komisję jak i przez badaczy.

Tab. 45. Wyniki analizy skuteczności ibrutinibu w porównaniu z ofatumumabem na podstawie danych z badania Byrd 2014: odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Ibrutinib vs ofatumumab			
	Ocena niezależnej komisji		Ocena badaczy	
	OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
ORR (CR; PR; PR+L)	39,27 [18,28; 84,37] p<0,001	0,59 [0,51; 0,66] p<0,001	18,67 [11,16; 31,22] p<0,001	0,62 [0,54; 0,69] p<0,001
CR/CRi	-	-	4,08 [0,45; 36,87] p=0,210	-
PR	17,42 [8,13; 37,33] p<0,001	0,38 [0,31; 0,46] p<0,001	7,92 [5,02; 12,51] p<0,001	0,47 [0,38; 0,55] p<0,001
PR+L	99,19 [6,05; 1626,68] p=0,001	0,20 [0,14; 0,26] p<0,001	8,73 [3,01; 25,29] p<0,001	0,13 [0,08; 0,19] p<0,001
SD	0,13 [0,09; 0,21] p<0,001	-0,46 [-0,55; -0,37] p<0,001	0,11 [0,06; 0,18] p<0,001	-0,43 [-0,51; -0,35] p<0,001
PD	0,23 [0,09; 0,63] p=0,004	-0,08 [-0,12; -0,03] p=0,002	0,06 [0,02; 0,28] p<0,001	-0,13 [-0,18; -0,08] p<0,001

### Bezpieczeństwo

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania Byrd 2014 wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z ofatumumabem:

- zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia (OR=1,63; 95%CI: 1,09; 2,44; RD=0,12; 95%CI: 0,02; 0,22);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,63; 95%CI: 1,07; 2,48; RD=0,11; 95%CI: 0,02; 0,21);
- biegunki (OR=4,21; 95%CI: 2,64; 6,70; RD=0,30; 95%CI: 0,21; 0,39);
- bólu stawów (OR=2,89; 95%CI: 1,47; 5,67; RD=0,11; 95%CI: 0,04; 0,17);
- bólu kończyn (OR=2,61; 95%CI: 1,12; 6,09; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11);
- bólu mięśni (OR=2,84; 95%CI: 1,16; 6,92; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11);
- bólu głowy (OR=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47; RD=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47);
- gorączki (OR=1,80; 95%CI: 1,07; 3,02; RD=0,09; 95%CI: 0,01; 0,17);
- migotania przedsionków (OR=10,27; 95%CI: 1,30; 81,03; RD=0,05; 95%CI: 0,01; 0,08);
- niewyraźnego widzenia (OR=3,33; 95%CI: 1,30; 8,53; RD=0,07; 95%CI: 0,02; 0,11);
- skłonności do siniaków (OR=3,72; 95%CI: 1,47; 9,44; RD=0,08; 95%CI: 0,03; 0,13);
- wybroczyn (OR=2,63; 95%CI: 1,26; 5,47; RD=0,13; 95%CI: 0,08; 0,18);
- wymiotów (OR=2,50; 95%CI: 1,23; 5,08; RD=0,08; 95%CI: 0,02; 0,14);
- zapalenia jamy ustnej (OR=5,64; 95%CI: 1,90; 16,76; RD=0,09; 95%CI: 0,04; 0,13);
- zawrotów głowy (OR=2,30; 95%CI: 1,06; 5,00; RD=0,06; 95%CI: 0,01; 0,11);

Jednocześnie wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z ofatumumabem:

- potów nocnych (OR=0,38; 95%CI: 0,17; 0,81; RD=-0,07; 95%CI: -0,13; -0,02);
- neuropatii obwodowej (OR=0,30; 95%CI: 0,13; 0,68; RD=-0,08; 95%CI: -0,14; -0,03);
- reakcji na podanie leku (OR=0,01; 95%CI: 0,00; 0,11; RD=-0,28; 95%CI: -0,34; -0,21).

### 6.2.3 Porównywalność danych

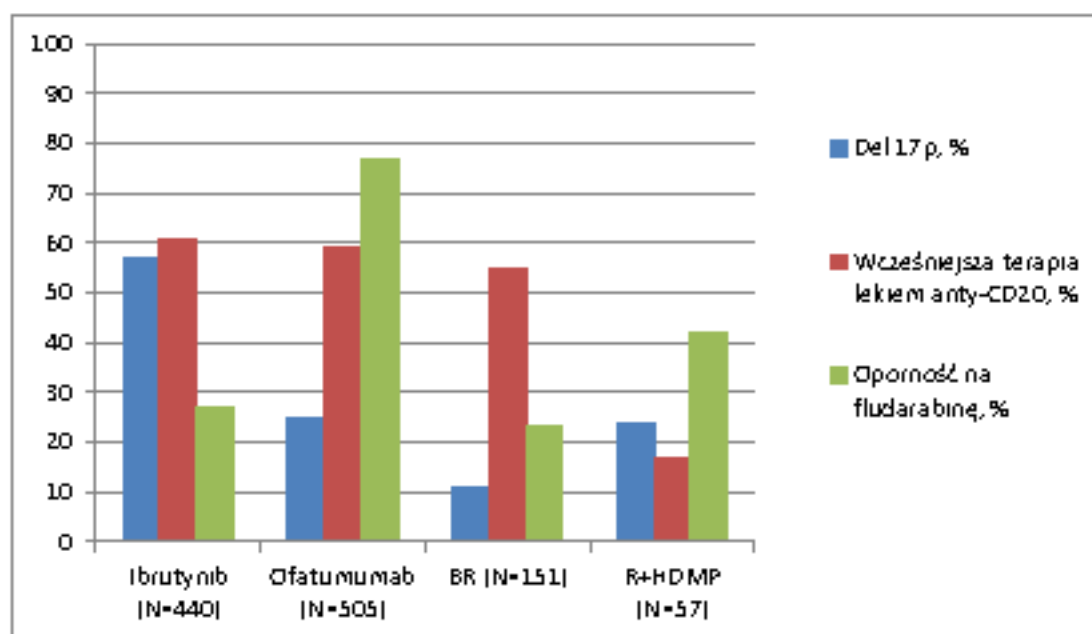
Pomiędzy badaniami ibrutynibu i badaniami komparatorów istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości i charakterystyki populacji oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie - IWCLL 2008 i NCI-WG-96; różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie - niezależna komisja, badacz).

Populacja w badaniach ibrutinibu i komparatorów różniła się w zakresie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL m.in.: wieku, liczby i rodzaju wcześniejszych terapii oraz obecności zmian cytogenetycznych (np.: delecji 17p i mutacji *TP53*). Analiza charakterystyki populacji z zakwalifikowanych badań wykazała, że największy odsetek pacjentów leczonych wcześniej przeciwciałami anti-CD20 wziął udział w badaniach ibrutinibu, natomiast największy odsetek pacjentów opornych na fludarabinę wziął udział w badaniach ofatumumabu (Tab. 46, Ryc. 77).

Tab. 46. Charakterystyka populacji w badaniach ibrutinibu i komparatorów: rozkład czynników świadczących o CLL podwyższonego ryzyka (wartości przybliżone).

Parametr	Skumulowane dane z zakwalifikowanych badań			
	Ibrutinib	Ofatumumab	BR	R+HDMP
N	440	505	151	57
Del 17p, %	57	min. 25	min. 11	24
Wcześniejsza terapia lekiem anti-CD20, %	min. 61	ok. 59	min. 55	min. 17
Oporność na fludarabinę, %	min. 27	ok. 77	min. 23	min. 42

Ryc. 77. Rozkład parametrów świadczących o CLL wysokiego ryzyka w populacji z badań ibrutinibu i badań komparatorów (wartości przybliżone).



Odpowiedź na zastosowane leczenie pacjentów chorych na CLL jest zależna od występowania czynników prognostycznych, m.in.: rodzaju wcześniejszych terapii czy obecności nieprawidłowości cytogenetycznych.

Wpływ rodzaju wcześniejszych terapii na skuteczność kolejnej linii leczenia przeanalizowano w badaniu Wierda 2011 zakwalifikowanym do analizy klinicznej. W badaniu klinicznym II fazy Wierda 2011 przeprowadzono analizę wpływu wcześniejszego leczenia rytuksymabem na skuteczność terapii ofatumumabem u pacjentów z R/R CLL. W badaniu zaobserwowano, że pacjenci stosujący wcześniej rytuksymab gorzej odpowiedzi na zastosowane leczenie ofatumumabem niż pacjenci niestosujący wcześniej rytuksymabu (Tab. 47). Najkrótszą medianę OS i PFS oraz najmniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie odnotowano w podgrupie leczonych wcześniej schematem FCR.

**Tab. 47. Zestawienie wyników skuteczności leczenia ofatumumabem w zależności od rodzaju wcześniejszych terapii. Wyniki badania Wierda 2011.**

Punkt końcowy	Brak wcześniejszej terapii rytuksymabem N=89	Rytuksymab jako jedna z wcześniejszych terapii (monoterapia lub schemat) N=117	FCR jako jedna z wcześniejszych terapii N=54
OS	m. 20,2 [95%CI: 13,7; 22,8]	m. 15,5 [95%CI: 10,4; 18,6]	m. 14,2 [95%CI: 8,6; 17,4]
PFS	m. 5,6 [95%CI: 4,8; 7,1]	m. 5,3 [95%CI: 4,0; 5,7]	m. 4,6 [95%CI: 3,7; 5,5]
ORR	52,8%	42,7%	37%

Wyniki badania Wierda 2011 pokazują, że pacjenci którzy stosowali przed nawrotem CLL rytuksymab, w szczególności w schemacie, należą do grupy osób wysokiego ryzyka, co może predysponować do gorszej odpowiedzi na zastosowane leczenie kolejnej linii (w badaniu Wierda 2011 - ofatumumab).

Ze względu na powyższe, zestawienie tabelaryczne wyników analizy danych z badań ibrutynibu i komparatorów zawiera również odsetki pacjentów stosujących wcześniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20 oraz odsetki pacjentów opornych na fludarabinę (kolejny czynnik świadczących o CLL wysokiego ryzyka)<sup>17</sup>. Warto zaznaczyć, że populacja w badaniach ibrutynibu była jednorodna, na co wskazuje wartość parametru  $I^2$  dla oszacowanych metaanaliz skuteczności. Natomiast różnice między badaniami komparatorów ( $I^2 > 75\%$ , Cochran Q  $p < 0,05$ ) podważają wiarygodność oszacowanych wyników metaanaliz.

## 6.2.4 Ibrutynib vs komparatory (ze stawienie danych z odnalezionych badań)

### 6.2.4.1 Skuteczność

#### 6.2.4.1.1 Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby

Wyniki przeżycia bez progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w zakwalifikowanych badaniach zestawiono w Tab. 48.

W żadnym z badań ibrutynibu nie osiągnięto mediany PFS i mediany OS. Mediana okresu obserwacji w badaniach ibrutynibu wynosiła od 9,4 miesiąca do 26 miesięcy.

W badaniach ofatumumabu mediana PFS wynosiła od 5,5 do 8,1 miesiąca. W jednym badaniu mediana PFS nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 11 miesięcy). Natomiast mediana OS w badaniach ofatumumabu wyniosła 16,3 i 19,2 miesiąca. W dwóch badaniach ofatumumabu, w których mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 miesiąca i ok. 11 miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta.

W badaniu schematu BR mediana PFS wyniosła 15,2 miesiąca a mediana OS 33,9 miesiąca.

Mediana PFS w badaniach R+HDMP wyniosła 7 i 12 miesięcy, natomiast mediana OS wyniosła 20 i 31 miesięcy. W jednym badaniu, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące, mediana OS nie została osiągnięta.

#### 6.2.4.1.2 Odpowiedź na leczenie

Analizę odpowiedzi na leczenie w zakwalifikowanych badaniach zestawiono w Tab. 49. Przedstawiono wyniki tylko dla wariantu, gdzie odpowiedź na leczenie była oceniona przez badaczy. Spójność danych dla wszystkich parametrów oceny odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, SD i PD) odnotowano wyłącznie w badaniach ibrutinibu co świadczy o jednorodności populacji w tychże badaniach oraz zastosowaniu spójnych kryteriów oceny skuteczności.

Metaanaliza danych z 4 badań ibrutinibu wykazała ORR na poziomie 81% ( $I^2=88,5\%$ ), natomiast metaanaliza 3 badań wykazała odsetek CR/CRi wynoszący 3% ( $I^2=0,0\%$ ) i odsetek PR/nPR wynoszący 67% ( $I^2=0,0\%$ ; Tab. 34). Przyczyną dużej heterogeniczności danych dla parametru ORR była różnica podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie (w badaniu NCT01744691 ocenę przeprowadziła niezależna komisja).

Metaanaliza danych z 5 badań ofatumumabu wykazała ORR na poziomie 43% ( $I^2=83,3\%$ ), natomiast odsetek CR wynoszący 1% ( $I^2=0,0\%$ ) a odsetek PR/nPR wynoszący 42% ( $I^2=89\%$ ). Heterogeniczność wyników dla ORR i PR była bardzo duża, stąd wyniki powyższych metaanaliz należy interpretować z dużą ostrożnością. Przyczynę dużej heterogeniczności upatrywano w różnicach w populacjach badań ofatumumabu, a szczególnie w odsetku pacjentów wcześniej leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20.

Metaanaliza danych z 2 badań schematu BR wykazała ORR na poziomie 72% i odsetek PR/nPR wynoszący 50%. Natomiast metaanaliza 3 badań schematu BR wykazała odsetek CR wynoszący 18%. Heterogeniczność wyników dla ORR i CR była bardzo duża (odpowiednio Cochran Q  $p=0,02$  i  $I^2=72\%$ ), stąd wyniki powyższych metaanaliz należy interpretować z dużą ostrożnością.

Metaanaliza danych z 3 badań schematu R+HDMP wykazała ORR na poziomie 81% ( $I^2=72,8\%$ ), natomiast odsetek CR wynoszący 26% (Cochran Q  $p=0,21$ ) i odsetek PR/nPR wynoszący 64% ( $I^2=0,0\%$ ).

Tab. 48. Zestawienie skuteczności ibrutynibu i komparatorów: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.

Lek	Badanie	Populacja		OS (miesiące)	PFS* (miesiące)
		Charakterystyka	%		
Ibrutynib	Byrd 2014 N=195	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	94	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)
		oporność na analogi puryn	45		
	Byrd 2013 N=85 (420-840 mg/dobę)	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	98	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	48		
	Farrوقي 2015 N=16	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	88	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	bd		
Ofatumumab	Byrd 2014 N=196	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	90	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	8,1
		oporność na analogi puryn	45		
	NCT01313699 N=79	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	bd	19,2 (95%CI: 12,2; 31,5)	7 (95%CI: 5,3; 8,3)
		oporność na analogi puryn	100		
	Ogawa 2013 N=10	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	bd	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 11 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 11 miesięcy)
		oporność na analogi puryn	bd		
Wierda 2011 N=206	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	57	16,3 (95%CI: 14,2; 20,8)	5,5 (95%CI: 4,6; 5,7)	
	oporność na analogi puryn	100			
BR	Fischer 2011 N=78	wczesniejsza terapia lekiem anty-CD 20	9	33,9 (95%CI: 25,5; 42,1)	15,2 (95%CI: 12,5; 17,9)
		oporność na analogi puryn	28		

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Lek	Badanie	Populacja		OS (miesiące)	PFS* (miesiące)
		Charakterystyka	%		
R+HDMP	Castro 2008 N=14	wcześniejsza terapia lekiem anti-CD20	21	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące)	bd
		oporność na analogi puryn	100		
	Dungarwalla 2008 N=14	wcześniejsza terapia lekiem anti-CD20	50	20	7
		oporność na analogi puryn	bd		
	Pileckyte 2011 N=29	wcześniejsza terapia lekiem anti-CD20	bd	31 (95%CI: 20; 42)	12 (95%CI: 8; 16)
		oporność na analogi puryn	34		
*dla oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez badaczy (jeśli możliwy wybór między oceną badacza a oceną niezależnej komisji)					

**Tab. 49. Zestawienie wyników analizy skuteczności ibrutinibu i komparatorów: odpowiedź na leczenie.**

Lek/schemat leczenia	Badania	Populacja (łącznie)		Odpowiedź na leczenie <sup>a</sup>				
		Charakterystyka	%	ORR (95%CI): heterogeniczność	CR (95%CI): heterogeniczność	PR/nPR (95%CI): heterogeniczność	SD (95%CI): heterogeniczność	PD (95%CI): heterogeniczność
Ibrutinib	Byrd 2014; N=195	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	94	85,1%	2,1%	67,7%	11,3%	1%
		oporność na analogi puryn	45					
	metaanaliza [Byrd 2014, Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744891]	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	min. 61	81% (67; 92%) I <sup>2</sup> =88,5% (4 badania; N=405)	3% (1,3; 5,4%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	67% (61; 72%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=261)	12% (8; 16%) Cochran Qp=0,65 (2 badania; N=210)	1% (1 badania; N=195)
Ofatumumab	Byrd 2014; N=196	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	90	21,4%	0,5%	20,9%	54,1%	14%
		oporność na analogi puryn	45					
	metaanaliza [NCT01313689, Ogawa 2013, Patton 2015 Wierda 2011]	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	min. 38 (dla DRR) bd (dla CR, PR, SD, PD)	48% (42; 53%) I <sup>2</sup> =0% (4 badania; N=309)	3% (1; 7%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=103)	49% (39; 58%) I <sup>2</sup> =2,1% (3 badania; N=103)	43% (34; 52%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=103)	3% (1; 8%) Cochran Qp=0,88 (2 badania; N=89)
metaanaliza [Byrd 2014; NCT01313689, Ogawa 2013; Patton 2015 Wierda 2011]	wcześniejsza terapia lekiem anty-CD20	ok. 59	43% (29; 58%) I <sup>2</sup> =83,3% (5 badań; N=505)	1% (0; 3%) I <sup>2</sup> =0% (4 badania; N=299)	42% (22; 63%) I <sup>2</sup> =89% (4 badania; N=299)	50% (45; 56%) I <sup>2</sup> =31% (4 badania; N=299)	7% (1; 18%) I <sup>2</sup> =82% (3 badania; N=285)	
	oporność na analogi puryn	ok. 77 (dla DRR) ok. 61 (dla CR, PR, SD, PD)						



Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Lek/schemat leczenia	Badania	Populacja (łącznie)		Odpowiedź na leczenie <sup>a</sup>				
		Charakterystyka	%	ORR [95%CI]; heterogeniczność	CR [95%CI]; heterogeniczność	PR/nPR [95%CI]; heterogeniczność	SD [95%CI]; heterogeniczność	PD [95%CI]; heterogeniczność
BR	metaanaliza (Dzietchen 2011, Fischer 2011, NCT01056510)	wcześniejsza terapia lekiem anti-CD20	ok. 55	72% (43; 93%) Cochran Q p=0,02 (2 badania; N=94)	18% (7; 32%) I <sup>2</sup> =72,3% (3 badania; N=151)	50% (40; 60%) Cochran Q p>0,99 (2 badania; N=94)	25,6% (1 badania; N=78)	8% (4;14%) Cochran Q p=0,35 (2 badania; N=94)
		oporność na analogi puryn	min. 23					
R+HDMP	Castro 2008; N=14	wcześniejsza terapia lekiem anti-CD20	21	92,9%	35,7%	57,1%	-	7,1%
		oporność na analogi puryn	100					
	metaanaliza (Castro 2008, Dungarwalla 2008, Pileckyte 2011)	wcześniejsza terapia lekiem anti-CD20	min. 14	81% (59; 96%) I <sup>2</sup> =72,8% (3 badania; N=57)	26% (9; 48%) Cochran Q p=0,205 (2 badania; N=28)	64% (52; 76%) I <sup>2</sup> =0% (3 badania; N=57)	28% (1 badania; N=14)	-
		oporność na analogi puryn	min. 42					

<sup>a</sup>dla oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzanej przez badaczy (jeśli możliwy wybór między oceną badacza a oceną niezależnej komisji)

#### **6.2.4.2 Bezpieczeństwo**

W tabeli Tab. 50 przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla ibrutyribu i komparatorów. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych znacznie różniły się pomiędzy poszczególnymi badaniami ofatumumabu, stąd wyniki metaanaliz należy interpretować z dużą ostrożnością.

Tab. 50. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa ibrutinibu i komparatorów.

Typ zdarzeń niepożądanych	Ibrutinib	Ofatumumab	BR	R+HDMP
	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez podziału na stopień nasilenia)	100% (2 badania; Cochran Q p=0,41)	95% (4 badania; I <sup>2</sup> =53,2%)	93% (NCT01056510)	bd
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopienia nasilenia	51% (Byrd 2014)	52% (3 badania; I <sup>2</sup> =90,4%)	59% (Fischer 2011)	bd
Ciężkie zdarzenie niepożądane	41% (2 badania; Cochran Q p=0,82)	43% (4 badania; I <sup>2</sup> =95,9%)	41% (NCT01056510)	bd
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	6% (2 badania; Cochran Q p=0,16)	9% (4 badania; I <sup>2</sup> =80,8%)	19,2% (Fischer 2011; z powodu toksyczności)	35,7% (Dungarwalla 2008)
Zdarzenia niepożądane zgłaszane przez co najmniej 20% pacjentów (bez podziału na stopień nasilenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• ból stawów,</li> <li>• gorączka,</li> <li>• kaszel,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• wysypka,</li> <li>• zmęczenie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezsenność,</li> <li>• biegunka,</li> <li>• ból brzucha,</li> <li>• grypa,</li> <li>• hiperglikemia,</li> <li>• infekcja dolnych dróg oddechowych,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• katar,</li> <li>• leukopenia,</li> <li>• limfopenia,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• ospałość,</li> <li>• półpasiec,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leukopenia,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• nudności;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba refluksowa przełyku/niestrawność,</li> <li>• hiperglikemia,</li> <li>• hipokalemia,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• infekcje bakteryjne,</li> <li>• kaszel,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• zatrzymanie płymów,</li> </ul>

Typ zdarzeń niepożądanych	Ibrutinib odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	Ofatumumab odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	BR odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)	R+HDMP odsetek pacjentów (liczba badań; heterogeniczność)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje na podanie leku,</li> <li>• suchość wustach,</li> <li>• zmęczenie,</li> <li>• zmniejszony apetyt;</li> </ul>		
Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia występujące najczęściej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biegunka,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość,</li> <li>• zapalenie płuc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperglikemia,</li> <li>• infekcje dolnych dróg oddechowych,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• leukopenia,</li> <li>• limfopenia,</li> <li>• neutropenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcje,</li> <li>• leukopenia,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• niedokrwistość.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka neutropeniczna,</li> <li>• infekcje,</li> <li>• małopłytkowość,</li> <li>• neutropenia,</li> <li>• zapalenie płuc.</li> </ul>

### 6.2.5 Ibrutinib vs BR (porównanie metodą MAIC)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 6.2.6 Ibrutinib vs „wybór lekarza” (porównanie pośrednie)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


## 6.3 Wyniki innych analiz i dodatkowe odnalezione dane

### 6.3.1 Przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania m.in. medycznych baz danych MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE w dniu 11.09.2015 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej przegląd systematyczny opublikowany przez *Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assasments (LBI-HTA)* dotyczący stosowania ibrutynibu w nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczce limfocytowej.

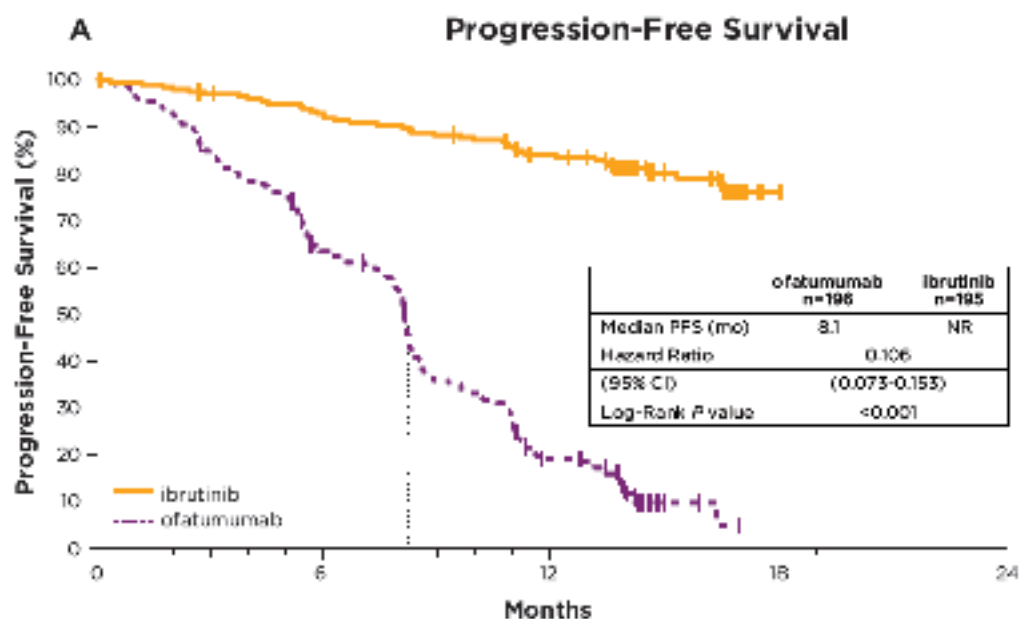
W powyższym przeglądzie systematycznym opisano wyniki 2 badań klinicznych ibrutynibu w populacji z oporną/nawrotową postacią CLL (badanie kliniczne III fazy RESONATE i badanie kliniczne fazy Ib-II). Wyniki obu badań zostały przedstawione w niniejszej analizie klinicznej.

### 6.3.2 Wyniki 16-miesięcznej obserwacji pacjentów w badaniu Byrd 2014

Zaktualizowane wyniki badania RESONATE zaprezentowano w postaci plakatu konferencyjnego na 11. konferencji HOPA w marcu 2015<sup>19</sup> oraz na XVI kongresie *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* we wrześniu 2015<sup>19</sup>. Na plakatach przedstawiono dane dotyczące skuteczności z 16-miesięcznego okresu obserwacji (mediana) wraz z uwzględnieniem wpływu czynników genetycznych oraz wcześniejszych terapii, a także zaktualizowane wyniki bezpieczeństwa.

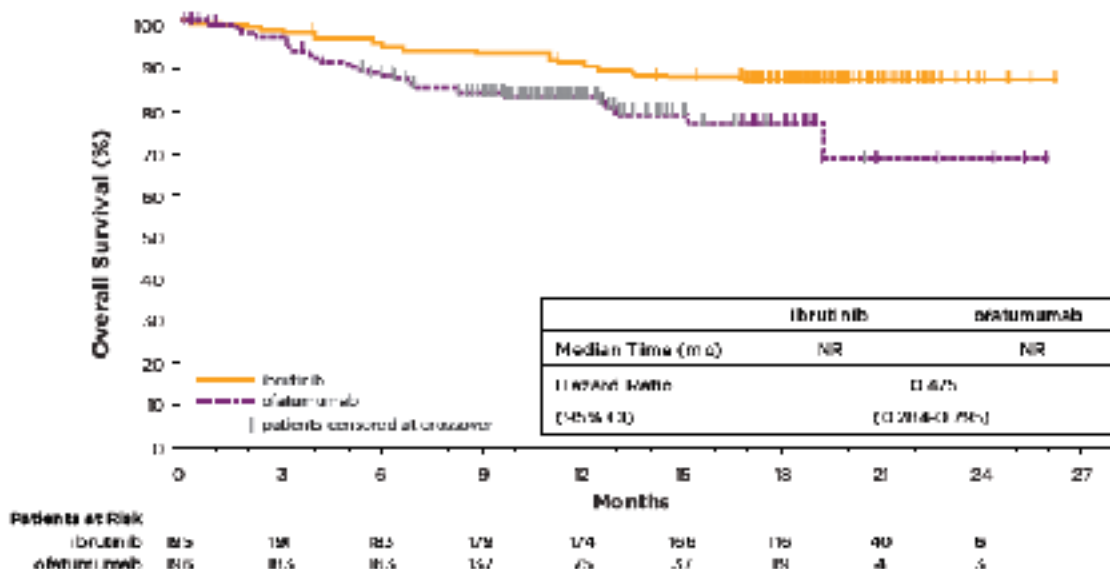
Zgodnie z prezentowanymi danymi ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o ok. 89% (HR=0,106; 95%CI: 0,073; 0,153; p<0,001; Ryc. 78). W 12 miesiącu obserwacji 85% pacjentów z grupy ibrutynibu było nadal leczonych i nie doświadczyło progresji, natomiast w drugim ramieniu badania zaledwie 18% pacjentów nie doświadczyło progresji i było nadal leczonych ofatumumabem (p<0,001). Mediana okresu obserwacji pacjentów z grupy ibrutynibu wyniosła 16 miesięcy a pacjentów z grupy ofatumumabu wyniosła 12 miesięcy.

Ryc. 78. Krzywe przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu RESONATE (ocena badacza; analiza pośrednia w 18. miesiącu).<sup>18</sup>

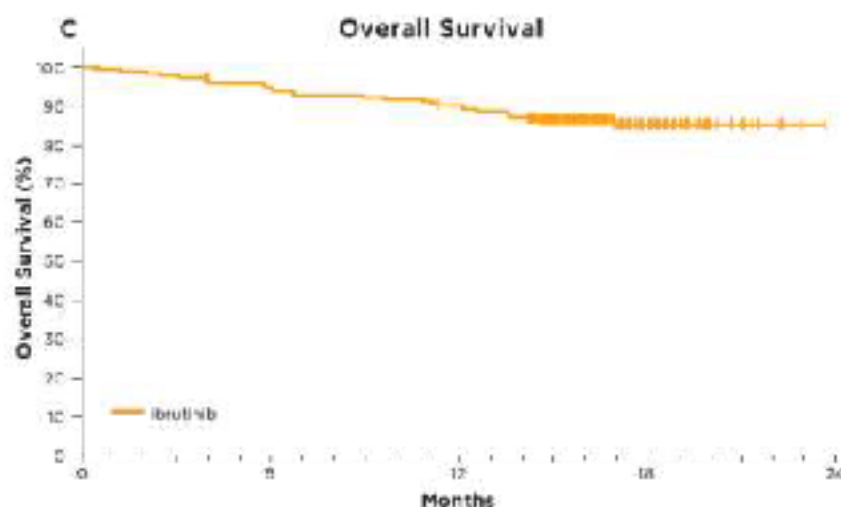


Po 16 miesiącach obserwacji (mediana) 168 z 195 pacjentów zrandomizowanych do grupy ibrutynibu nadal żyło. Współczynnik całkowitego przeżycia 18 miesięcy w grupie ibrutynibu wyniósł 86% (Ryc. 79, Ryc. 80).

Ryc. 79. Krzywe całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu RESONATE (analiza pośrednia w 18. miesiącu).<sup>19</sup>

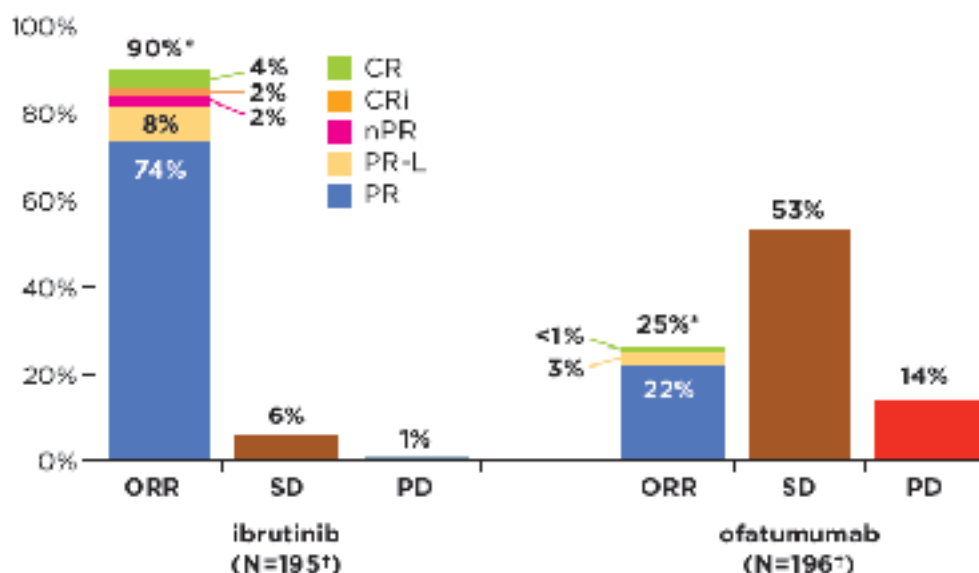


Ryc. 80. Krzywa całkowitego przeżycia pacjentów leczonych ibrutinibem w badaniu RESONATE (analiza długoterminowa w 24 miesiącu).<sup>18</sup>



Odpowiedź na leczenie uzyskało 90% pacjentów z grupy ibrutinibu i 25% pacjentów z grupy ofatumumabu (Ryc. 81). Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi („best response”) wyniosła 5 miesięcy (zakres 2-17) podczas terapii ibrutinibem i 3 miesiące (zakres 2-9) podczas terapii ofatumumabem. Mediana czasu uzyskania CR/CRi podczas terapii ibrutinibem wyniosła 11 miesięcy (zakres 6-17). W grupie ofatumumabu 1 pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie w 8. miesiącu obserwacji.

Ryc. 81. Odpowiedź na leczenie w badaniu RESONATE dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16 miesięcy.<sup>18</sup>



ORR=CR + CRi + nPR + PR + PR-L

\*p<0,001 dla porównania ibrutinibu i ofatumumabu; †u 5 pacjentów z grupy ibrutinibu i 17 pacjentów z grupy ofatumumabu nie można było przeprowadzić oceny odpowiedzi na leczenie (pacjenci włączeni do analizy ITT)



Ibrutinib w porównaniu z ofatumumabem wykazał znamienne przewagę pod względem poprawy 12-miesięcznego PFS oraz szansy uzyskania ORR niezależnie od liczby wcześniejszych terapii oraz obecności del17p (Tab. 53).

Tab. 53. Wyniki badania RESONATE: PFS i ORR z podziałem na podgrupy.<sup>18</sup>

Podgrupa	12-miesięczne PFS*		ORR*	
	ibrutinib (N=195)	ofatumumab (N=196)	ibrutinib (N=195)	ofatumumab (N=196)
<b>Liczba wcześniejszych terapii (mediana)</b>				
1	35 (94%)†	54 (22%)	35 (100%)†	13/54 (24%)
2	57 (84%)†	52 (30%)	45/57 (79%)†	17/52 (33%)
≥3	103 (80%)†	90 (10%)	80/103 (78%)†	14/90 (16%)
<b>Del17p</b>				
Tak	63 (79%)	64 (17%)†	54/63 (86%)	12/64 (19%)
Nie	132 (86%)	132 (19%)†	106/132 (80%)	32/132 (24%)
*p<0,001 dla 12-miesięcznego PFS i ORR; †p<0,05 w stosunku do całkowitego PFS i ORR				

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas 16-miesięcznej terapii ibrutinibem były: biegunka, zmęczenie, cytopenia, zaparcia i zapalenie płuc. Większość odnotowanych zdarzeń była 1 stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE. Zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia nasilenia podczas terapii ibrutinibem były: neutropenia (18%), zapalenie płuc (9%), małopłytkowość (6%), niedokrwistość (6%) i nadciśnienie tętnicze (6%). Podczas 16-miesięcznego okresu obserwacji migotanie przedsionków wystąpiło u 13 (7%) pacjentów leczonych ibrutinibem.

Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem wystąpiły u 48% pacjentów i w większości były 1 stopnia nasilenia (40%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami z tej grupy były: wybroczyny, siniaki oraz zwiększona skłonność do siniaków. Zdarzeniami związanymi z krwawieniem ≥3 stopnia nasilenia były: krwawienie z nosa (1 pacjent), spontaniczne krwiaki (1 pacjent) i krwiak podtwardówkowy (1 pacjent).

Dawkę ibrutinibu z powodu zdarzeń niepożądanych zmniejszono u 6% pacjentów, a 7% pacjentów przerwało terapię ibrutinibem z powodu zdarzeń niepożądanych lub nieakceptowalnej toksyczności.

Przyczyny zaprzestania terapii w obu grupach badania RESONATE przedstawiono w tabeli poniżej. 76% pacjentów zrandomizowanych do grupy ibrutinibu nadal kontynuowało leczenie w badaniu w momencie analizy danych. Mediana czasu trwania leczenia ibrutinibem wyniosła 16 miesięcy a ofatumumabem 5 miesięcy.

**Tab. 54. Przyczyny zaprzestania leczenia w badaniu RESONATE dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16 miesięcy.<sup>19</sup>**

	Ibrutinib (N=195)	Ofatumumab (N=196)
Pacjenci nadal otrzymujący leczenie	148 (76%)	0 (0%)
Pacjenci, którzy zakończyli terapię i przeszli do drugiego ramienia badania*	-	93 (47%)
Pacjenci, którzy przerwali terapię i przeszli do drugiego ramienia badania*	-	29 (15%)
Pacjenci, którzy przerwali leczenie:	47 (24%)	42 (21%)
• w wyniku progresji choroby	17 (9%)	38 (19%)
• w wyniku zdarzeń niepożądanych lub nieakceptowalnej toksyczności	13 (7%)	7 (4%)
• w wyniku zgonu	10 (5%)	9 (5%)
• w wyniku decyzji własnej	3 (2%)†	6 (3%)
• w wyniku decyzji badacza	4 (2%)‡	11 (6%)

\*zakoczyli/przerwali terapię odnosi się do 24 tygodni planowanego leczenia ofatumumabem  
 †2 pacjentów zaczęło stosować ibrutinib poza badaniem klinicznym  
 ‡1 pacjent został skierowany na przeszczep komórek macierzystych

### 6.3.3 Wyniki z 3-letniej obserwacji pacjentów z CLL/SLL leczonych ibrutinibem

W publikacji Byrd 2015<sup>20</sup> przedstawiono wyniki bezpieczeństwa i skuteczności ibrutinibu z 3-letniego okresu obserwacji pacjentów z badania Byrd 2013 (PCYC-1102; NCT01105247) oraz badania PCYC-1103 (NCT01109069). Łącznie obserwacją objęto 132 pacjentów z CLL w tym 101 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL (R/R CLL). Wyniki przedstawione są łącznie dla ibrutinibu w dawce 420 i 840 mg/dobę. Charakterystykę pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL przedstawiono w Tab. 55.

**Tab. 55. Charakterystyka pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL z badania Byrd 2015.**

Parametr	Populacja R/R CLL (N=101)
Wiek, mediana (zakres), lata	64 (37-82)
Płeć męska n (%)	79 (78)
Skala ECOG, n (%)	
0	43 (43)
1	54 (53)
2	4 (4)
Stopień zaawansowania Rai, n (%)	
0-II	38 (38)
III-IV	58 (57)
brak danych	5 (5)

Parametr	Populacja R/R CLL (N=101)
<b>Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)</b>	
Del(17p)	34 (34)
Del(11q)	35 (35)
Trisomia 12	12 (12)
Del(13q)	47 (47)
<b>Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)</b>	4 (1-12)
<b>≥ 3 wcześniejsze terapie, n (%)</b>	74 (73)
<b>Wcześniejsze terapie:</b>	
Chemioterapia	101 (100)
Analogi nukleozydów	97 (96)
Leki alkilujące (włączając bendamustynę)	92 (91)
Schemat zawierający lek anty-CD20	99 (98)
Chemioimmunoterapia zawierająca lek anty-CD20	97 (96)
Chemioimmunoterapia zawierająca lek anty-CD52 (alemtuzumab)	23 (23)
Idelalisib	6 (6)

Mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL w badaniu wyniosła 23 miesiące (zakres 0,3-45). Ponad połowa pacjentów z R/R CLL (53%) nadal przyjmowała ibrutinib w momencie analizy danych z badania, a 46% pacjentów przyjmowało ibrutinib ponad 2 lata.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL przedstawiono w Tab. 56. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas 3-letniego okresu obserwacji były zapalenie płuc (25%) i nadciśnienie tętnicze (20%). Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli min. 1 zdarzenia niepożądanego co najmniej 3. stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE wyniósł 51%.

**Tab. 56. Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia, które wystąpiły u min. 3% pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL.**

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w populacji R/R CLL, n (%)
nadciśnienie tętnicze	20 (20)
zapalenie płuc	25 (25)
neutropenia	18 (18)
małopłytkowość	10 (10)
sepsa	7 (7)
migotanie przedsionków	6 (6)
gorączka neutropeniczna	5 (5)

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania w populacji R/R CLL, n (%)
odwodnienie	5 (5)
zapalenie zatok	5 (5)
zapalenie tkanki łącznej	5 (5)
zmęczenie	5 (5)
bakteriemia	4 (4)
hiperglikemia	4 (4)
hipokalemia	4 (4)
leukocytoza	4 (4)
limfocytopenia	4 (4)
zmniejszony apetyt	4 (4)
zwiększenie liczby limfocytów	4 (4)
biegunka	3 (3)
omdlenie	3 (3)
zmniejszenie liczby limfocytów	3 (3)

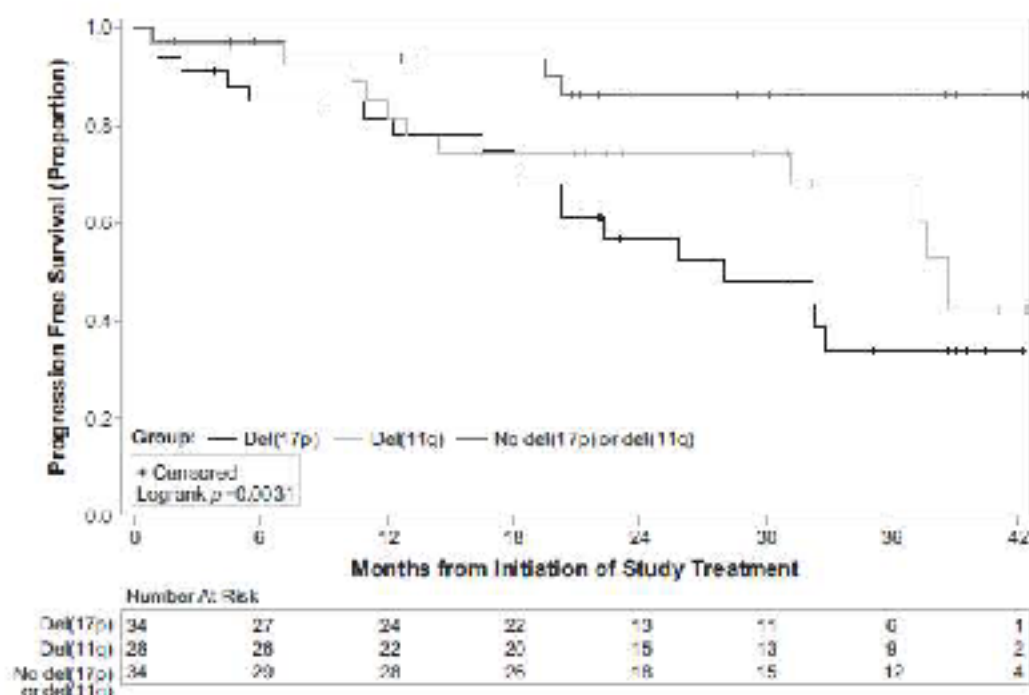
Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w populacji z oporną lub nawrotową postacią CLL przedstawiono w Tab. 57.

**Tab. 57. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL.**

Best response, n (%)	Populacja R/RCLL (N=101)
ORR (CR+PR+PR-L)	27 (79)
CR	2 (6)
PR	22 (65)
PR-L	3 (9)
SD	4 (12)
PD	1 (3)
brak danych	2 (6)

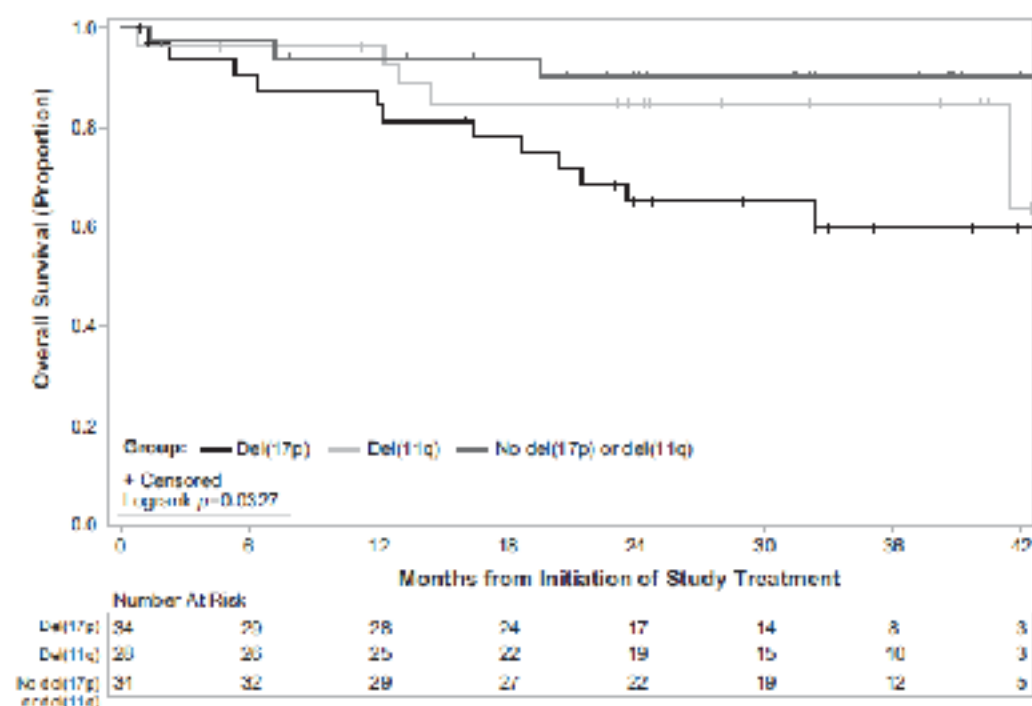
Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby w grupie R/R CLL nie została osiągnięta. Szacowany odsetek przeżyć bez progresji choroby w okresie 30 miesięcy wyniósł 69% (95%CI: 58; 78%). Przeżycie bez progresji choroby pacjentów leczonych ibrutynibem różniło się w podgrupach wyróżnionych w zależności od obecności lub braku nieprawidłowości cytogenetycznych. Współczynnik PFS 30 miesięcy w podgrupie pacjentów z del(17p) wyniósł 48% (95%CI: 29; 65%) i był niższy od współczynnika PFS dla podgrupy pacjentów del(11q) wynoszącego 74% (95%CI: 53; 87%) oraz współczynnika w podgrupie bez aberracji (87%; 95%CI: 68; 95%; Ryc. 82).

Ryc. 82. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby w podgrupach pacjentów z obecnością lub brakiem nieprawidłowości cytogenetycznych.<sup>20</sup>



Mediana przeżycia całkowitego w populacji pacjentów leczonych ibrutinibem z R/R CLL również nie została osiągnięta. Oszacowany współczynnik przeżycia całkowitego 30 miesięcy wyniósł 79% [95%CI: 69; 86%]. Tak jak współczynnik PFS, również współczynnik OS różnił się w podgrupach wyróżnionych w zależności od obecności lub braku nieprawidłowości cytogenetycznych. Współczynnik OS 30 miesięcy w podgrupie pacjentów z del(17p) wyniósł 65% [95%CI: 46; 79%] i był niższy od współczynnika PFS dla podgrupy pacjentów del(11q) wynoszącego 85% [95%CI: 65; 94%] oraz współczynnika w podgrupie bez aberracji (90%; 95%CI: 73; 97%; Ryc. 83).

Ryc. 83 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w podgrupach pacjentów z obecnością lub brakiem nieprawidłowości cytogenetycznych<sup>14</sup>



### 6.3.4 Wyniki badania NCT01313689, w którym porównano ofatumumab z „wyborem lekarza”

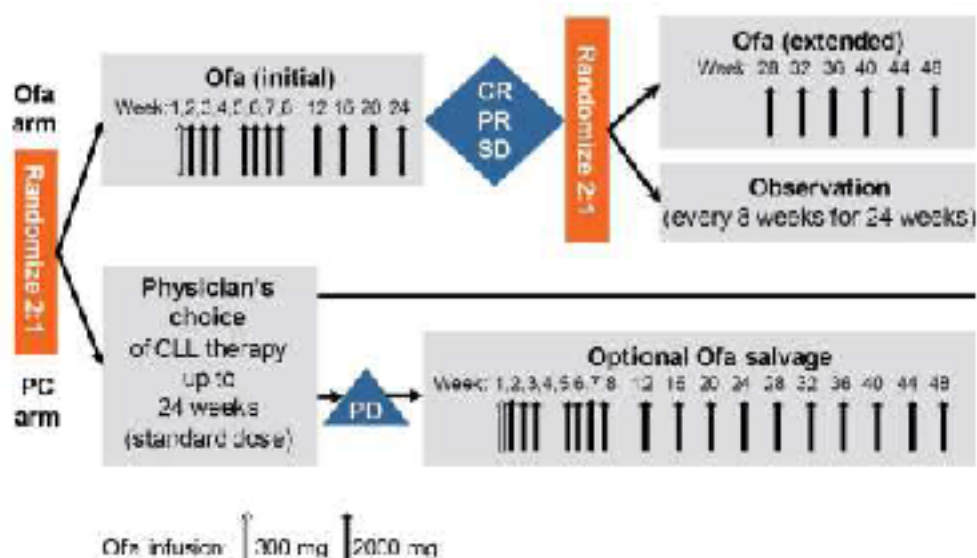
Badanie NCT01313689 włączono do niniejszej analizy, jako źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie ofatumumabu. Ponadto wyniki badania posłużyły firmie *Evidera* do przeprowadzenia porównania pośredniego między ibrutynibem i „wyborem lekarza”.

Metodykę, wyniki oceny wiarygodności badania oraz opis punktów końcowych w badaniu zamieszczono w aneksie 8.9.

Poniższe dane pochodzą z abstraktu i plakatu konferencyjnego.<sup>14,15</sup>

W badaniu NCT01313689 wzięło udział 122 pacjentów, 79 w grupie ofatumumabu i 43 w grupie „wyboru lekarza” (PC, ang. *Physician’s Choice*). Łącznie w grupie ofatumumabu pacjenci otrzymali 12 infuzji leku (mediana) a w grupie PC pacjenci otrzymali 3 cykle terapii (mediana). Mediana czasu trwania terapii wyniosła w grupie ofatumumabu 23 tygodnie a w grupie PC 9 tygodni. Projekt badania i dawkowanie leków przedstawiono na rycinie poniżej.

Ryc. 84. Projekt badania oraz dawkowanie leków w badaniu NCT01313689.14



W badaniu NCT01313689 wykazano znamioną przewagę ofatumumabu nad „wybozem lekarza” pod wzgldem poprawy PFS ocenionego przez badacza (Ryc. 87), natomiast nie wykazano rónic miêdzy grupami pod wzgldem poprawy PFS ocenionego przez niezale¿nà komisjê (Ryc. 86) i pod wzgldem poprawy OS (Ryc. 85).

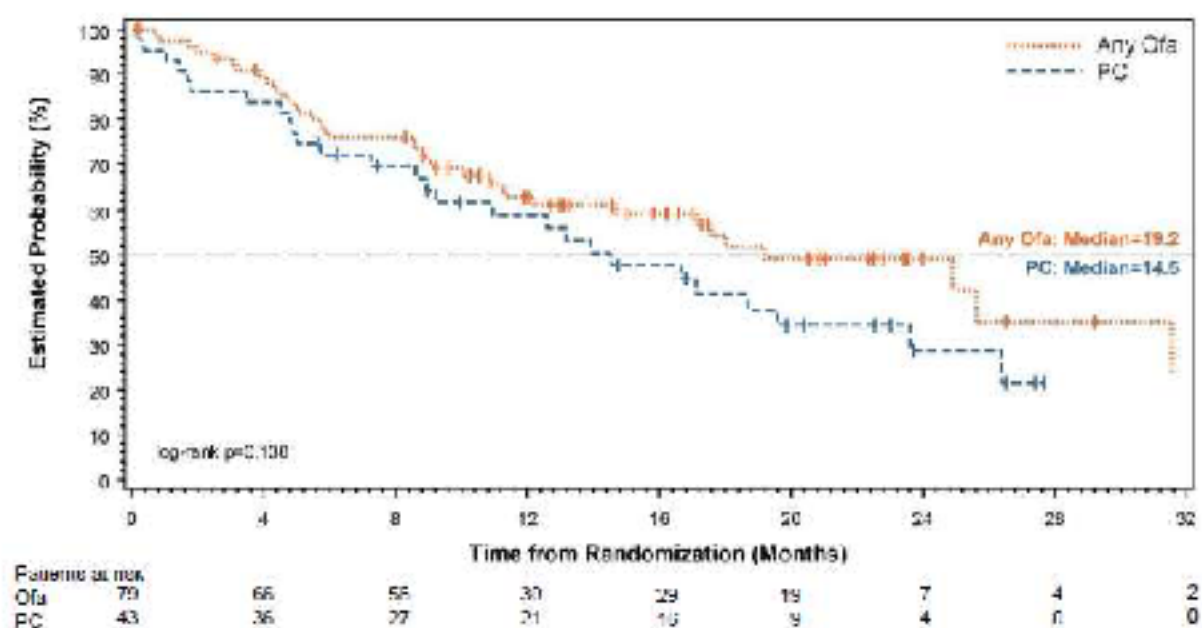
Ponadto wykazano statystycznie istotnà przewagê ofatumumabu w porównaniu z „wybozem lekarza” pod wzgldem szansy uzyskania caêkowitej lub czêściowej odpowiedzi oraz wydłu¿enia czasu do rozpoczêcia nastêpnej terapii nakierowanej na CLL (Tab. 58).

Z grupy ofatumumabu 37 pacjentów, którzy uzyskali co najmniej stabilizacjê choroby zostało poddanych drugiej randomizacji i przydzielonych do grupy przedłu¿onego stosowania ofatumumabu (dodatkowe 6 dawek leku) lub do grupy obserwacji. Mediana PFS w podgrupie pacjentów poddanych 2. randomizacji wyniosła 5,6 miesiàca w grupie przedłu¿onego stosowania ofatumumabu i 3,5 miesiàca w grupie obserwacji (HR=0,49; p=0,026).

Profil bezpieczeñstwa ofatumumabu zaobserwowany w badaniu NCT01313689 jest zgodny z wynikami innych badañ tego leku. Ilościowe porównanie bezpieczeñstwa pomiêdzy grupami bêdzie maò wiarygodne ze wzgldu na dlu¿szy czas trwania leczenia (mediana 161 vs. 64 dni) oraz dlu¿szy czas obserwacji pacjentów (362 vs. 149 dni) w ramieniu ofatumumabu w porównaniu z ramieniem PC.

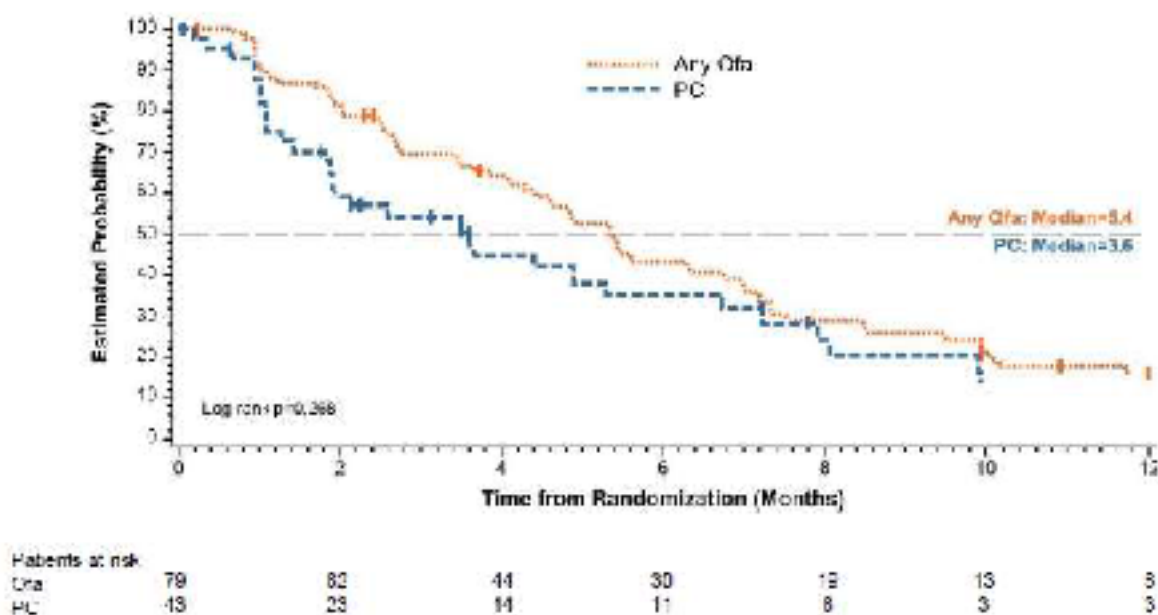
**Tabela 58. Wyniki porównania skuteczności ofatumumabu z „wyborem lekarza”<sup>14,15</sup>**

Punkt końcowy	Ofatumumab	PC	HR; p
OS, mediana, miesiące	19,2	14,5	p=0,13
<b>PFS, mediana, miesiące (wyniki łączne)</b>			
Ocena niezależnej komisji	5,4	3,6	HR=0,79; p=0,267
Ocena badacza	7,0	4,5	HR=0,56; p=0,003
<b>Odpowiedź na leczenie, %</b>			
Ocena niezależnej komisji	38	16	p=0,019
Ocena badacza	49	37	p=0,415
Czas do rozpoczęcia następnej terapii przeciwnowotworowej, mediana, miesiące	11,5	6,5	p < 0,001

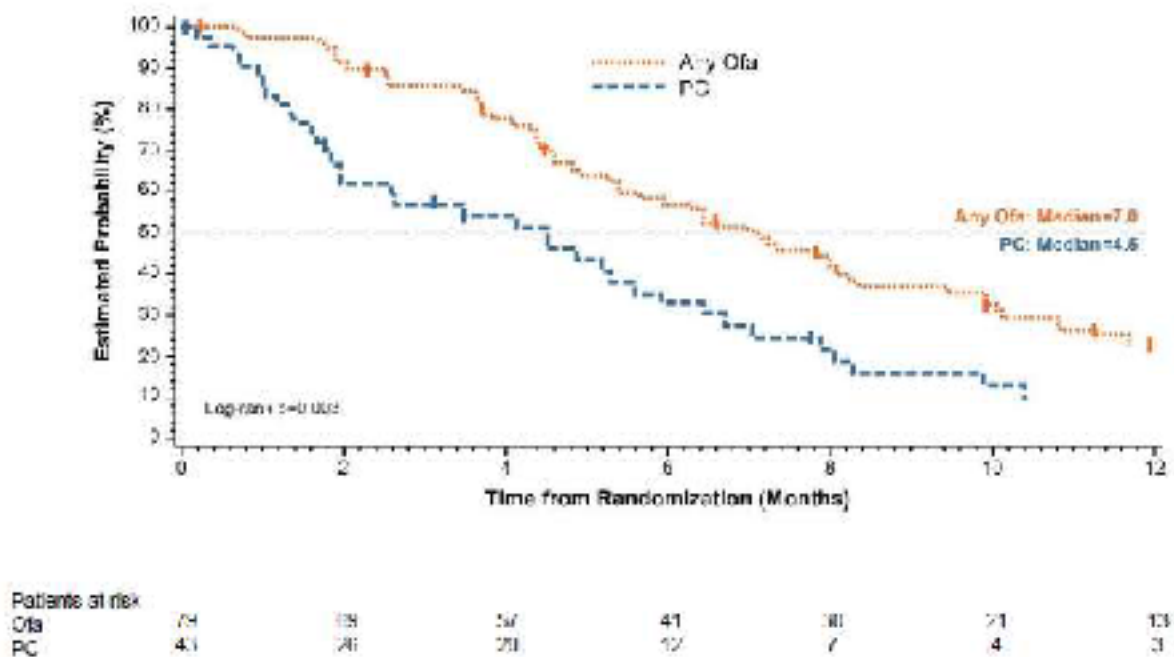
**Ryc. 85. Krzywe Kaplan'a-Meier'a całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu NCT01313689.<sup>14</sup>**




Ryc. 86. Krzywe Kaplan'a-Meier'a przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu NCT01313689 (ocena niezależnej komisji).<sup>14</sup>



Ryc. 87. Krzywe Kaplan'a-Meier'a przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu NCT01313689 (ocena badacza).<sup>14</sup>



### **6.3.5 Informacje na temat bezpieczeństwa ibrutynibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA**

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa ibrutynibu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie FDA odnaleziono informacje o ryzyku wystąpienia krwotoków (raportowano przypadki krwawień, które zakończyły się zgonem) oraz zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS) podczas terapii ibrutynibem.<sup>21</sup>

## 7 WNIOSKI

W populacji pacjentów ze wznową CLL lub SLL, ibrutinib wykazał przewagę nad ofatumumabem pod względem przeżycia bez progresji choroby, całkowitego przeżycia oraz odsetka odpowiedzi na leczenie podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca. Znamienne większa skuteczność ibrutinibu nad ofatumumabem była obserwowana m.in. w podgrupie pacjentów z delecją 17p13.1 oraz w podgrupie z opornością na wcześniejszą terapię zawierającą analogi puryn co dodatkowo potwierdza, że ibrutinib jest skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z CLL o podwyższonym ryzyku.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego ibrutinibu ze schematami leczenia BR i R+HDMP trudno wnioskować na temat większej skuteczności jednej terapii nad drugą. Odnalezione dowody naukowe pozwoliły jedynie na zestawienie wyników analiz skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu i powyższych terapii w formie tabelarycznej. Ze względu na różnice w populacji, która wzięła udział w badaniach ibrutinibu i w badaniach komparatorów oraz różnych kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie wyniki porównań należy interpretować z dużą ostrożnością.



Ibrutinib (Imbruvica®) został uznany przez FDA za terapię przetomową w leczeniu pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z obecnością del17p, która wiąże się ze słabą odpowiedzią na standardowe terapie CLL.<sup>22</sup>

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu, BR, R-HDMP i ofatumumabu we wskazaniach przewlekła białaczka limfocytowa i mały chłoniak z komórek B w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 11.09.2015 r.

1.	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell [MeSH]	12490
2.	B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia [tw]	1947
3.	Chronic B-Cell Leukemia [tw]	60
4.	Chronic B-Cell Leukemias [tw]	44
5.	Chronic B-Lymphocytic Leukemia [tw]	70
6.	Chronic B-Lymphocytic Leukemias [tw]	2
7.	Chronic Lymphocytic Leukemia [tw]	12587
8.	Chronic Lymphocytic Leukemias [tw]	238
9.	Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma [tw]	88
10.	Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas [tw]	17
11.	Small-Cell Lymphoma [tw]	90
12.	Small-Cell Lymphomas [tw]	57
13.	Small Lymphocytic Lymphoma [tw]	891
14.	Small Lymphocytic Lymphomas [tw]	123
15.	Lymphocytic Lymphoma [tw]	1668
16.	Lymphocytic Lymphomas [tw]	258
17.	CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma [tw]	1
18.	CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas [tw]	1
19.	Chronic Lymphoblastic Leukemia [tw]	45
20.	Chronic Lymphoblastic Leukemias [tw]	1
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	18789
22.	PC[32765 [Supplementary Concept]	177
23.	PC[32765 [tw]	194
24.	PC[32765 [tw]	0
25.	ibrutinib [tw]	331
26.	imbruvica [tw]	20
27.	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	388
28.	#21 AND #27	194

29.	bendamustine [tw] AND rituximab [tw]	304
30.	bendamustine-rituximab [tw]	27
31.	BR [tw]	26465
32.	#29 OR #30 OR #31	26729
33.	#21 AND #32	140
34.	rituximab [tw] AND methylprednisolone [tw]	332
35.	methylprednisolone-rituximab [tw]	1
36.	HDMP [tw] AND rituximab [tw]	5
37.	HDMP-R [tw]	0
38.	R-HDMP [tw]	0
39.	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	332
40.	#21 AND #39	19
41.	ofatumumab [Supplementary Concept]	141
42.	ofatumumab [tw]	282
43.	arzerra [tw]	6
44.	#41 OR #42 OR #43	282
45.	#21 AND #44	162
46.	#28 OR #33 OR #40 OR #45	456

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu, BR, R-HDMP i ofatumumabu we wskazaniach przewlekła białaczka limfocytowa i mały chłoniak z komórek B w bazie EMBASE na dzień 11.09.2015 r.

1.	'Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell'/syn	31932
2.	'B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia'/exp	2421
3.	'Chronic B-Cell Leukemia'/exp	75
4.	'Chronic B-Cell Leukemias'/exp	46
5.	'Chronic B-Lymphocytic Leukemia'/exp	75
6.	'Chronic B-Lymphocytic Leukemias'/exp	2
7.	'Chronic Lymphocytic Leukemia'/exp	26976
8.	'Chronic Lymphocytic Leukemias'/exp	298
9.	'Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma'/exp	104
10.	'Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas'/exp	19
11.	'Small-Cell Lymphoma'/exp	2624
12.	'Small-Cell Lymphomas'/exp	67
13.	'Small Lymphocytic Lymphoma'/exp	1383
14.	'Small Lymphocytic Lymphomas'/exp	149
15.	'Lymphocytic Lymphoma'/exp	2624
16.	'Lymphocytic Lymphomas'/exp	301
17.	'CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma'/exp	1
18.	'CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas'/exp	0
19.	'Chronic Lymphoblastic Leukemia'/exp	83
20.	'Chronic Lymphoblastic Leukemias'/exp	2
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	34222
22.	'PCI 32765'/syn	1274
23.	'PCI-32765'/exp	1189
24.	'PCI32765'/exp	1189
25.	'ibrutinib'/exp	1189
26.	'imbruvica'/exp	1189
27.	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1274
28.	#21 AND #27	692
29.	'bendamustine'/exp	3015
30.	'rituximab'/exp	4719
31.	#29 AND #30	1894

32.	'bendamustine-rituximab'/exp	154
33.	#31 OR #32	191
34.	#21 AND #33	937
35.	'rituximab'/exp	4719
36.	'methylprednisolone'/exp	72804
37.	#35 AND #36	4885
38.	'methylprednisolone-rituximab'/exp	12
39.	'HDMP'/exp	143
40.	#35 AND #39	21
41.	'HDMP-R'/exp	4
42.	'R-HDMP'/exp	2
43.	#37 OR #38 OR #40 OR #41 OR #42	4888
44.	#21 AND #43	326
45.	'ofatumumab'/exp	1584
46.	'arzerra'/exp	1584
47.	#45 OR #46	1584
48.	#21 AND #47	905
49.	#28 OR #34 OR #44 OR #48	2199
50.	#28 OR #34 OR #44 OR #48 AND [embase]/lim	2163
51.	#28 OR #34 OR #44 OR #48 AND [embase]/lim AND [humans]/lim	2070
52.	#28 OR #34 OR #44 OR #48 AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim	1671
53.	#28 OR #34 OR #44 OR #48 AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim)	1665

### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu, BR, R-HDMP i ofatumumabu we wskazaniach przewlekła białaczka limfocytowa i mały chłoniak z komórek B w bazie Cochrane na dzień 11.09.2015 r.

1.	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	241
2.	[B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia]:ti,ab,kw	294
3.	[Chronic B-Cell Leukemia]:ti,ab,kw	311
4.	[Chronic B-Cell Leukemias]:ti,ab,kw	6
5.	[Chronic B-Lymphocytic Leukemia]:ti,ab,kw	0
6.	[Chronic B-Lymphocytic Leukemias]:ti,ab,kw	0
7.	[Chronic Lymphocytic Leukemia]:ti,ab,kw	594
8.	[Chronic Lymphocytic Leukemias]:ti,ab,kw	7
9.	[Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma]:ti,ab,kw	8
10.	[Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas]:ti,ab,kw	4
11.	[Small-Cell Lymphoma]:ti,ab,kw	62
12.	[Small-Cell Lymphomas]:ti,ab,kw	13
13.	[Small Lymphocytic Lymphoma]:ti,ab,kw	42
14.	[Small Lymphocytic Lymphomas]:ti,ab,kw	17
15.	[Lymphocytic Lymphoma]:ti,ab,kw	224
16.	[Lymphocytic Lymphomas]:ti,ab,kw	38
17.	[CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma]:ti,ab,kw	0
18.	[CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas]:ti,ab,kw	0
19.	[Chronic Lymphoblastic Leukemia]:ti,ab,kw	111
20.	[Chronic Lymphoblastic Leukemias]:ti,ab,kw	8
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	866
22.	[PCI-32765]:ti,ab,kw	2
23.	PCI32765:ti,ab,kw	0
24.	ibrutinib:ti,ab,kw	14
25.	imbruvica:ti,ab,kw	2
26.	#22 OR #23 OR #24 OR #25	15
27.	#21 AND #26	9
28.	bendamustine:ti,ab,kw	88
29.	rituximab:ti,ab,kw	1308
30.	#28 AND #29	43
31.	[bendamustine-rituximab]:ti,ab,kw	9



32.	BR.ti,ab,kw	644
33.	#30 OR #31 OR #32	676
34.	#21 AND #33	19
35.	rituximab:ti,ab,kw	1308
36.	methylprednisolone:ti,ab,kw	3131
37.	#35 AND #36	49
38.	(methylprednisolone-rituximab):ti,ab,kw	0
39.	HDMP:ti,ab,kw	16
40.	#35 AND #39	0
41.	(HDMP-R):ti,ab,kw	0
42.	(R-HDMP):ti,ab,kw	0
43.	#37 OR #38 OR #40 OR #41 OR #42	49
44.	#21 AND #43	5
45.	ofatumumab:ti,ab,kw	47
46.	arzerra:ti,ab,kw	6
47.	#45 OR #46	47
48.	#21 AND #47	26
49.	#27 OR #34 OR #44 OR #48	52
50.	#49 in Cochrane Reviews	2
51.	#49 in Other Reviews	0
52.	#49 in Trials	38
53.	#49 in Technology Assessments	12
54.	#49 in Economic Evaluations	0

## 8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma po średnich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.<sup>23</sup>

### 8.5 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad						

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka (zakres)	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia

Badanie	Interwencja	Wiek, średnia (sd), mediana (zakres), lata	Płeć męska n (%)	Histologia podczas diagnozy, n (%)		Stopień zaawansowania Rai, n (%)						Stopień zaawansowania Binet, n (%)						
				CLL	SLL	0	I	II	III	IV	brak danych	A	B	C	brak danych			

Badanie	Stan sprawności wg WHO/ECOG					Wielkość guza $\geq 5$ cm (masywna limfadenopatia), n (%)	Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)		Cytopenia			Wcześniejsze terapie	
	0	1	2	3	brak danych		delecja chromosomu 11q22.3	delecja chromosomu 17p13.1	bezwzględna liczba neutrofilów $\leq 1.5 \times 10^9/l$ , n (%)	hemoglobina $\leq 11$ g/dl, n (%)	płytki $\leq 100 \times 10^9/l$ , n (%)	mediana (zakres)	$\geq 3$ , n (%)

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Badanie	Rodzaj wcześniejszych terapii n(%)										Oporność na analogi puryn, n (%)	Oporność na leki alkilujące, n (%)	Czas od ostatniej terapii, mediana (zakres), miesiące	
	lek alkilujący	bendamustyna	analog puryny (analogi nukleozydów)	anty-CD20 (łącznie)		rytuksymab		ofatumumab		alemtuzumab				allo-SCT
				schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat					

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoriowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. [dni]	sd	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m. [dni]	sd	95%CI	N	Istotność statystyczna	HR (95%CI)

## 8.6 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących ibrutinibu w terapii opornej/nawrotowej postaci CLL

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Nachtnabel 2014	Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft. ibrutinib (Imbruvica®) for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. <a href="http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf">http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf</a>	IB

\*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3

## 8.7 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
<b>Ibrutinib</b>		
Byrd 2014	Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 2014;371:213-223. <i>suplement do badania Byrd 2014:</i> <a href="http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1400376/suppl_file/nejm.oa1400376_appendix.pdf">http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1400376/suppl_file/nejm.oa1400376_appendix.pdf</a>	IIA
Byrd 2013	Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 2013;369:32-42. <i>suplement do badania Byrd 2013:</i> <a href="http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215637/suppl_file/nejm.oa1215637_appendix.pdf">http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215637/suppl_file/nejm.oa1215637_appendix.pdf</a>	IVA
Farooqui 2015	Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2015;16:169-176.	IVA
NCT01744691	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01744691?term=ibrutinib&amp;rank=1&amp;sect=X4016#limit">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01744691?term=ibrutinib&amp;rank=1&amp;sect=X4016#limit</a>	IVA
<b>Ofatumumab</b>		
Ogawa 2013	Ogawa Y, Ogura M, Suzuki T et al. A phase I/II study of ofatumumab (GSK1841157) in Japanese and Korean patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. <i>International Journal of Hematology</i> 2013;98:164-170.	IVA
Patton 2015	Patton WN, Lindeman R, Butler AC et al. An Open-Label, Single-Arm, Phase 1 Study to Assess Biomarker Effects, Efficacy, and Safety of Ofatumumab in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> 2015;1-23.	IVA

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Wierda 2011 (Wierda 2010 <sup>24</sup> )	<p>Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, Gupta IV, Lisby S, Osterborg A. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: Results from the phase 2 international study. <i>Blood</i> 2011;118:5126-5129.</p> <p><i>analiza pośrednia:</i></p> <p>Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010;28:1749-1755.</p> <p><i>analiza końcowa:</i></p> <p>Osterborg A, Jewell RC, Padmanabhan-Iyer S, Kipps TJ, Mayer J, Stiglbauer S, et al. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: final results from a pivotal study. <i>Haematologica</i>. 2015; 100:xxx</p>	IVA
NCT01313689	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01313689?sect=X70156#outcome1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01313689?sect=X70156#outcome1</a>	IIA
<b>RR</b>		
Dzietczenia 2011	Dzietczenia J, Wrobel T, Mazur G et al. Efficacy of bendamustine +/- rituximab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia - single center experience and literature review. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2011;42:251-255.	IVA
Fischer 2011	Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011;29:3559-3566.	IVA
NCT01056510	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056510?term=bendamustine&amp;rank=17&amp;sect=X490156">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056510?term=bendamustine&amp;rank=17&amp;sect=X490156</a>	IIA
<b>R+HDMP</b>		
Castro 2008	Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. <i>Leukemia</i> 2008;22:2048-2053.	IVA
Dungarwalla 200	Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, Catovsky D, Dearden CE, Matutes E. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. <i>Haematologica</i> 2008;93:475-476.	IIIC
Pileckyte 2011	Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 2011;52:1055-1065.	IVA
* wg Klasyfikacji doniesien naukowych odnoszacych sie do terapii. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologi Medycznych 2009 r., Tab. 3		



## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
Advani 2013 <sup>25</sup>	nieadekwatne dawki ibrutinibu, badanie I fazy
Alatrash 2010 <sup>26</sup>	analiza danych dla 177 pacjentów z Wierda 2005/Badoux 2011 oraz nowych 58 osób (brak oddzielnych danych dla 58 nowych pacjentów)
Bowden 2007 <sup>27</sup>	badanie retrospektywne
Cheah 2012 <sup>28</sup>	mniej niż 10 pacjentów w badaniu
Chowdhury 2011 <sup>29</sup>	opis wskazuje na retrospektywny charakter badania
Coiffier 2008 <sup>30</sup>	zbyt mała liczba dawek leku (podawano 4 dawki, zalecana w ChPL liczba dawek ofatumumabu wynosi 12)
Coiffier 2010 <sup>31</sup>	dotatkowa publikacja do badania Coiffier 2008
De Rosa 2015 <sup>32</sup>	wcześniej nieleczeni pacjenci z CLL
Dupuis 2015 <sup>33</sup>	badanie retrospektywne
Fornecker 2015 <sup>34</sup>	badanie retrospektywne
Gozzetti 2014 <sup>35</sup>	badanie retrospektywne
Hus 2013 <sup>36</sup>	badanie retrospektywne
Iannitto 2011 <sup>37</sup>	badanie retrospektywne
Kolibaba 2013 <sup>38</sup>	badanie retrospektywne
Malipatil 2011 <sup>39</sup>	badanie retrospektywne
Moreno 2015 <sup>40</sup>	badanie retrospektywne
Ogura 2013 <sup>41</sup>	mniej niż 10 pacjentów w badaniu
Österborg, Wierda 2015 <sup>42</sup>	badanie przeprowadzone w podgrupie pacjentów z badania Wierda 2011, u których wystąpił nawrót choroby
Panovska 2013 <sup>43</sup>	badanie retrospektywne
Quinquenel 2015 <sup>44</sup>	badanie retrospektywne
Sanchez-Gonzalez 2012 <sup>45</sup>	badanie retrospektywne
Thompson 2015 <sup>46</sup>	badanie retrospektywne
Waldthaler 2011 <sup>47</sup>	badanie retrospektywne
Weide 2013 <sup>48</sup>	badanie retrospektywne
Wierda 2006 <sup>49</sup>	badanie retrospektywne
Zaja 2013 <sup>50</sup>	badanie retrospektywne

## **8.9 Charakterystyka badań pierwotnych ofatumumabu**

### **8.9.1 Metodologia i wiarygodność**

Do analizy klinicznej włączono badanie RESONATE (publikacja Byrd 2014), w którym ofatumumab był komparatorem ibrutinibu. Dodatkowo do analizy włączono randomizowane badanie kliniczne (NCT01313689), w którym komparatorem ofatumumabu była dowolna terapia CLL (inna niż ofatumumab) zastosowana z wyboru lekarza, oraz 3 badania kliniczne niekontrolowane (Ogawa 2013, Patton 2015 i Wierda 2011).

We wszystkich badaniach wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci z oporną/nawrotową postacią CLL. Dawkowanie ofatumumabu było takie samo we wszystkich badaniach.

Szczegółowe charakterystyki zakwalifikowanych badań ofatumumabu przedstawiono w tabelach poniżej. Charakterystykę badania RESONATE przedstawiono w rozdziale 4.2.1.

Tab. 59. Charakterystyka kontrolowanego badania klinicznego ofatumumabu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
NCT01313689 <sup>*a</sup>	wieloośrodkowe, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Izrael, Włochy, Polska, Rosja, Singapur, Słowacja, Szwecja, Ukraina, Wielka Brytania	122	24 tygodnie (ok. 6 miesięcy); następnie 2 faza randomizowana u pacjentów z co najmniej stabilizacją choroby z grupy ofatumumabu (ofatumumab vs brak leczenia); przewidywany okres obserwacji wynosił do 60 miesięcy po pierwszej randomizacji	oporna na fludarabinę postać CLL z masywną limfadenopatią	ofatumumab (dawkowanie: dawka pierwsza 300 mg, dawki 2.-12. 2000 mg; iniekcje raz na tydzień przez 8 tygodni, następnie co miesiąc przez 4 miesiące; łącznie 12 dawek leku; dożylnie); N=79 po 2 randomizacji pacjenci w grupie ofatumumabu otrzymali kolejne 6 dawek 2000 mg leku co 4 tygodnie	dowolna terapia CLL (jakoś niż ofatumumab) zastosowana z wyborem lekarza; N=43	29 (24), w tym 19 (24) z grupy ofatumumabu i 10 (23) z grupy komparatora	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą

\*badanie w toku

Tab. 60. Ocena jakości kontrolowanego badania klinicznego ofatumumabu zakwalifikowanego do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
NCT01313689	bd	1	0	1	2	bd	IIA	bd	ITT/ACA	GlaxoSmithKline

Tab. 61. Metodologia i wiarygodność niekontrolowanych badań klinicznych ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania; podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Typ analizy	Udział sponsora
Ogawa 2013 <sup>22</sup>	4 ośrodki, Japonia, Korea	oporna lub nawrotowa postać CLL	10	ofatumumab (dawkowanie: dawka pierwsza 300 mg, dawki 2.-12. 2000 mg; iniekcje raz na tydzień przez 8 tygodni, następnie co miesiąc przez 4 miesiące; łącznie 12 dawek leku; dożylnie)	mediana okresu obserwacji 47,2 tygodnie (ok 11 miesięcy)	3 (30)	nie dotyczy	wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne I/II fazy; IVA	ITT/ACA	GlaxoSmithKline
Patton 2015 <sup>23</sup>	wieloośrodkowe, USA, Nowa Zelandia, Australia	oporna na fludarabinę postać CLL	14	ofatumumab (dawkowanie: dawka pierwsza 300 mg, dawki 2.-12. 2000 mg; iniekcje raz na tydzień przez 8 tygodni, następnie co miesiąc przez 4 miesiące; łącznie 12 dawek leku; dożylnie)	czas leczenia wynoszący 25 tygodni + 6 miesięcy; okres obserwacji (łącznie ok 12 miesięcy)	bd	nie dotyczy	wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne I fazy; IVA	ITT/ACA	GlaxoSmithKline

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania; podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Typ analizy	Udział sponsora
Wierda 2011 <sup>94,95</sup>	wieloośrodkowe, USA, Czechy, Niemcy, Wielka Brytania, Polska, Szwecja, Dania	CLL po niepowodzeniu terapii fludarabina (oporność) i alemtuzumabem	206	ofatunumab (dawkowanie: dawka pierwsza 300 mg, dawki 2.-12.: 2000 mg; iniekcje raz na tydzień przez 8 tygodni, następnie co miesiąc przez 4 miesiące; dożylnie)	mediana okresu obserwacji 25,8 miesięcy	bd	nie dotyczy	wieloośrodkowe, niekontrolowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartą (wyniki analizy ad hoc uwzględniającej wcześniejsze stosowanie bądź niestosowanie rytuksymabu); IVA	ITT/ACA	Genentech A/S; GlaxoSmithKline

## 8.9.2 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy przedstawiono w Tab. 62. Kryteria kwalifikacji oraz charakterystykę populacji pacjentów badania RESONATE przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

Jednym z kryteriów kwalifikacji był stan sprawności w skali ECOG, która pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową. Opis skali przedstawiono w aneksie 8.12.

**Tab. 62. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
NCT01313689	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>potwierdzona diagnoza aktywnej CLL wymagającej leczenia;</li> <li>masywna limfadenopatia zdefiniowana jako co najmniej jeden węzeł chłonny <math>&gt; 5</math> cm;</li> <li>oporność na fludarabinę;</li> <li>co najmniej 2 wcześniejsze terapie CLL;</li> <li>stan sprawności wg ECOG 0-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przebyty allo-SCT;</li> <li>przebyty auto-SCT na 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>stosowanie terapii eksperymentalnych podczas 4 tygodni poprzedzających badanie;</li> <li>transformacja CLL, białaczka prolimfotyczna, zajęcie OUN przez CLL;</li> <li>aktywna autoimmunologiczna anemia hemolityczna wymagająca leczenia oprócz AIHA związanej z progresją CLL wymagającą leczenia;</li> <li>choroba infekcyjna wymagająca leczenia układowymi antybiotykami, lekami przeciwgrzybicznymi lub przeciwvirusowymi</li> </ul>
Ogawa 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 20</math> lat;</li> <li>nawrotowa, oporna postać CLL wcześniej leczona jakąkolwiek terapią nakierowaną na CLL;</li> <li>diagnoza CLL wymagała potwierdzenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej <math>\geq 5000/\mu\text{l}</math> oraz pozytywnego wyniku testu CD5, CD19, CD20 i CD23 zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG</li> </ul>	
Patton 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>oporna na fludarabinę postać CLL wymagająca leczenia;</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG 0-2;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia alemtuzumabem lub radioimmunoterapia na 6 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>istotne kliniczne, niekontrolowane choroby</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wierda 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>aktywna postać CLL ze wskazaniem do leczenia (zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG);</li> <li>immunofenotyp nowotworu CD5+/20+/23+;</li> <li>stan sprawności wg skali ECOG 0-2;</li> <li>przewidywana długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy;</li> <li>oporność na co najmniej 1 schemat leczenia zawierający fludarabinę i oporność na co najmniej 1 schemat leczenia zawierający alemtuzumab lub ograniczona możliwość leczenia alemtuzumabem ze względu na masywną limfadenopatię (<math>&gt;5</math> cm);</li> <li>oporność na fludarabinę (co najmniej 2 cykle) lub alemtuzumab (co najmniej 12 dawek) była definiowana jako nieuzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG lub progresja choroby podczas leczenia lub w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia CLL na 4 tygodnie przed włączeniem do badania lub auto-SCT na 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>allo-SCT;</li> <li>transformacja Richtera lub przerzut choroby do OUN;</li> <li>choroba zakaźna wymagająca leczenia układowego;</li> <li>klinicznie istotna choroba serca;</li> <li>WZWB</li> </ul>

W trzech zakwalifikowanych badaniach ofatumumabu (NCT01313689, Patton 2015 i Wierda 2011) populację stanowili pacjenci z oporną na fludarabinę postacią CLL. Dodatkowo w badaniu NCT01313689 kryterium kwalifikacji było potwierdzenie masywnej limfadenopatii a w badaniu Wierda 2011 oporność na co najmniej 1 schemat leczenia zawierający alemtuzumab lub ograniczona możliwość leczenia alemtuzumabem ze względu na masywną limfadenopatię.

Wszyscy pacjenci w badaniach byli leczeni co najmniej 1 wcześniejszą terapią nakierowaną na CLL, po której nastąpiła oporność lub nawrót choroby. Mediana wcześniejszych terapii w badaniu Ogawa 2013 wyniosła 1, natomiast w badaniu Patton 2015 i badaniu NCT01313689 pacjenci musieli stosować przed włączeniem do badania ofatumumabu odpowiednio co najmniej 1 terapię i co najmniej 2 terapie.

Najintensywniej przed włączeniem do badania była leczona podgrupa pacjentów opornych na wcześniejszą terapię rytuksymabem w badaniu Wierda 2011. Mediana wcześniejszych terapii u tych pacjentów wyniosła 5 (zakres 1-16), w tym mediana terapii zawierających rytuksymab wyniosła 2 (zakres 1-7). Mediana czasu od ostatniej terapii rytuksymabem w powyższej podgrupie badania Wierda 2011 wyniosła 10 miesięcy.

Odsetek pacjentów z del17p w badaniu NCT01313689 wynosił 19%, natomiast z del11p wynosił 27%. W badaniu Wierda 2011 odsetek pacjentów z del17p wynosił 22%, natomiast z del11p wynosił 34%.

Szerszą charakterystykę pacjentów w badaniach przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 63. Charakterystyka populacji w badaniach ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Interwencja	Wiek, średnia [sd], mediana [zakres], lata	Płeć męska, n (%)	Histologia podczas diagnozy, n (%)		Stopień zaawansowania Rai, n (%)						Stopień zaawansowania Binet, n (%)			
				CLL	SLL	0	I	II	III	IV	brak danych	A	B	C	brak danych
NCT01313689	Ofatumumab (N=79)	63,3±8,95	55 (70)	79 (100)	0 (0)	0 (0)	33 (42)		43 (54)		3 (4)	bd	bd	bd	bd
Ogawa 2013	Ofatumumab (N=10)	67 (55-74)	7 (70)	10 (100)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Patton 2015	Ofatumumab (N=14)	m. 62	9 (64)	14 (100)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wienda 2011 (łącznie)	Ofatumumab (N=206)	bd	bd	206 (100)	0 (0)	bd	bd	bd	136 (66%)		bd	bd	bd	bd	bd
Wienda 2011 (wcześniej leczeni rytuksymabem)	Ofatumumab (N=117)	63 (41-85)	bd	117 (56% całego badania)	0 (0)	bd	bd	bd	83 (71)		bd	bd	bd	bd	bd
Wienda 2011 (nieleczeni rytuksymabem)	Ofatumumab (N=89)	64 (44-87)	bd	89 (43% całego badania)	0 (0)	bd	bd	bd	53 (60)		bd	bd	bd	bd	bd



Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza kliniczna

Badanie	Stan sprawności wg WHO/ECOG					Wielkość guza ≥ 5 cm (ma- sywna limfa- denopatia), n (%)	Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)			Cytopenia			Wcześniejse terapie	
	0	1	2	3	brak da- nych		delecja chromo- somu 11q22.3	delecja chro- mosomu 17p13.1	bezwzględna liczba neutrofilów ≤ 1,5 * 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	hemoglobina ≤ 11 g/dl, n (%)	płytki ≤ 100 * 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	mediana (zakres)	≥ 3, n (%)	
NCT01313 689	bd	bd	bd	bd	bd	79 (100)	21 (27)	15 (19)	bd	bd	bd	min. 2	bd	
Ogawa 2013	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1-3)	bd	
Patton 2015	bd	bd	bd	bd	bd	5 (36)	bd	bd	bd	bd	bd	min. 1	bd	
Wierda 2011 (łącznie)	bd	133 (64,6)	bd	bd	bd	73 (35)	70 (34)	45 (22)	bd	bd	bd	bd	bd	
Wierda 2011 (wcześniej leczeni rytuksy- mabem)	bd	69 (59)	bd	bd	bd	40 (34)	37 (32)	30 (26)	bd	bd	bd	5 (1-16); w tym 2 (1- 7) zawiera- jących ry- tuksymab	bd	
Wierda 2011 (nieleczeni rytuksy- mabem)	bd	64 (72)	bd	bd	bd	33 (37)	33 (37)	15 (17)	bd	bd	bd	4 (1-13)	bd	

Badanie	Rodzaj wcześniejszych terapii, n (%)											Oporność na analogi puryn, n (%)	Oporność na leki alkilujące, n (%)	Czas od ostatniej terapii, mediana [zakres], miesiące
	lek alkilujący	bendamustyna	analog puryny [analogi nukleozydów]	anty-CD20 (łącznie)		rytuksymab		ofatumumab		alemtuzumab	allo-SCT			
				schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat					
NCT01313639	bd	bd	79 (100) Flu	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	79 (100) Flu	bd	bd
Ogawa 2013	6 (60)	bd	3 (30) Flu	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Patton 2015	bd	bd	14 (100) Flu	bd	bd	R lub A/Jem 9 (64)	bd	bd	bd	bd	bd	14 (100) Flu	bd	bd
Wienda 2011 (łącznie)	bd	bd	bd	bd	bd	117 (57)	109 (53), w tym 54 (26) FCR	bd	bd	95 (46)	bd	206 (100)	bd	bd
Wienda 2011 (wcześniejsze leczenie rytuksymabem)	bd	bd	bd	bd	bd	117 (100)	109 (93), w tym 54 (46) FCR	bd	bd	56 (48) oporność	bd	39 (100)	bd	10 (1,1-33,6) od ostatniej dawki rytuksymabu
Wienda 2011 (nieleczenie rytuksymabem)	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd	bd	39 (44) oporność	bd	117 (100)	bd	bd

### 8.9.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe ocenione w badaniach ofatumumabu przedstawiono w Tab. 64. Opis punktów końcowych w badaniu RESONATE przedstawiono w rozdziale 4.2.3.

W badaniach NCT01313689, Ogawa 2013 i Patton 2015 odpowiedź na leczenie oceniono zgodnie z kryteriami IWCLL z 2008 roku, natomiast w badaniu Wierda 2011 zgodnie z wcześniejszą wersją powyższych wytycznych z 1996 roku<sup>56</sup>.

**Tab. 64. Zestawienie punktów końcowych w badaniach ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
NCT01313689	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję;</li> <li>• odpowiedź na leczenie ocenione zgodnie z kryteriami IWCLL 2008</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez badaczy;</li> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako czas do wystąpienia CR, CRi, PR lub nPR;</li> <li>• czas do wystąpienia progresji choroby;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do zastąpienia następną terapią przeciwnowotworową;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Ogawa 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008: ORR (oceniony przez niezależną komisję)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• poprawa w zakresie objawów konstytucyjnych;</li> <li>• poprawa stanu zdrowia w skali ECOG</li> </ul>
Patton 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008;</li> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) zdefiniowany jako odsetek pacjentów uzyskujących najlepszą odpowiedź (CR lub PR);</li> <li>• ocena stężenia biomarkerów;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	
Wierda 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniony przez niezależną komisję (zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

## 8.9.4 Skuteczność

Skuteczność ofatumumabu oceniono na podstawie wyników 2 badań randomizowanych (Byrd 2014 i NCT01313689) oraz 3 badań klinicznych, niekontrolowanych (Ogawa 2013, Patton 2015 i Wierda 2011).

### 8.9.4.1 Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby

Mediany czasu całkowitego przeżycia oraz mediany czasu przeżycia bez progresji choroby w badaniach ofatumumabu zestawiono w Tab. 65.

**Tab. 65.** Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.

Punkt końcowy	Badanie	Ofatumumab		
		mediana, miesiące	95%CI	N
OS	Byrd 2014	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	-	196
	NCT01313689	19,2	(12,2; 31,5)	79
	Ogawa 2013	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 11 miesięcy)	-	10
	Wierda 2011	16,3	(14,2; 20,8)	206
PFS	Byrd 2014	8,1	bd	196
	NCT01313689 (ocena komisji)	5,4	(4,3; 7,0)	79
	NCT01313689 (ocena badacza)	7	(5,3; 8,3)	79
	Ogawa 2013	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła ok. 11 miesięcy)	-	10
	Wierda 2011	5,5	(4,6; 5,7)	206

### 8.9.4.2 Odpowiedź na leczenie

#### 8.9.4.2.1 Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskanych w badaniach ofatumumabu obliczono na podstawie raportowanych w publikacjach odsetków pacjentów z CR/CRi oraz PR/nPR (Tab. 66). W badaniu Byrd 2014 i badaniu NCT01313689 odpowiedź na leczenie została oceniona przez niezależną komisję oraz dodatkowo przez badaczy. Całkowity odsetek odpowiedzi w badaniach ofatumumabu wyniósł od 4,1% do 70%. Uzyskane ORR różniły się w obrębie jednego badania w zależności od tego czy odpowiedź na leczenie oceniła niezależna komisja czy badacze. Dodatkowo różnice w ORR między badaniami mogły

wynikać z różnic w populacjach, a w szczególności liczby oraz rodzaju wcześniejszych terapii.

Tab. 66. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: całkowity odsetek odpowiedzi.

Punkt końcowy	Badanie	Ofatumumab		
		n	N	%
ORR	Byrd 2014 (ocena badacza)	46	196	23,5
	Byrd 2014 (ocena komisji)	8	196	4,1
	NCT01313689 (ocena badacza)	38	79	48,1
	NCT01313689 (ocena komisji)	30	79	38,0
	Ogawa 2013 (ocena komisji)	7	10	70,0
	Patton 2015 (ocena badacza)	6	14	42,9
	Wierda 2011 (ocena komisji)	97	206	47,1

Wpływ wcześniejszego leczenia rytuksymabem na całkowity odsetek odpowiedzi u pacjentów przyjmujących ofatumumab przeanalizowano w badaniu Wierda 2011 (Tab. 67). Najwięcej całkowitych i częściowych odpowiedzi na leczenie odnotowano w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej rytuksymabem - 52,8%. W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem w monoterapii lub w schemacie odsetek odpowiedzi był niższy i wyniósł ok. 42%. Najniższy całkowity odsetek odpowiedzi (37%) odnotowano w podgrupie leczonych wcześniej FCR.

Tab. 67. Zestawienie wyników dot. skuteczności ofatumumabu z badania Wierda 2011: całkowity odsetek odpowiedzi w podgrupach pacjentów.

Punkt końcowy	Charakterystyka grupy	Ofatumumab		
		n	N	%
ORR	cała populacja badania	97	206	47,1
	brak wcześniejszej terapii rytuksymabem	47	89	52,8
	rytuksymab jako jedna z wcześniejszych terapii (monoterapia lub schemat)	50	117	42,7
	rytuksymab w schemacie jako jedna z wcześniejszych terapii	45	109	41,3
	FCR jako jedna z wcześniejszych terapii	20	54	37,0

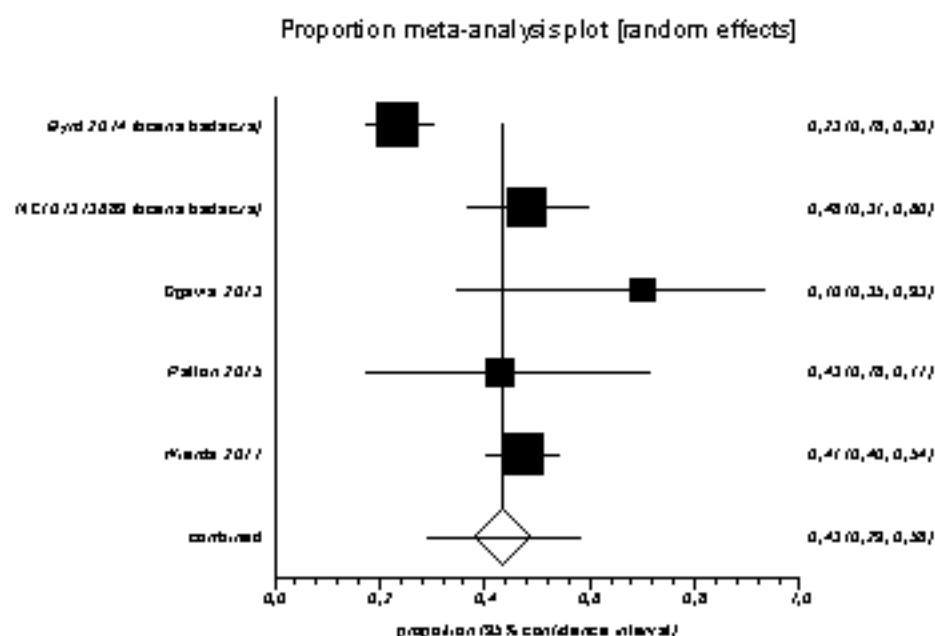
Metaanaliza danych z 5 badań ofatumumabu, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 wykazała ORR wynoszący 43% (95%CI: 29; 58%; Ryc. 88) oraz dużą heterogeniczność danych ( $I^2=88,3\%$ ). Natomiast metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689, wykazała ORR na poziomie 37% (95%CI: 13; 65%; Ryc. 89) i również dużą heterogenicz-

ność danych ( $I^2=97,1\%$ ). W przypadku heterogeniczności  $I^2>75\%$ , wynik analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

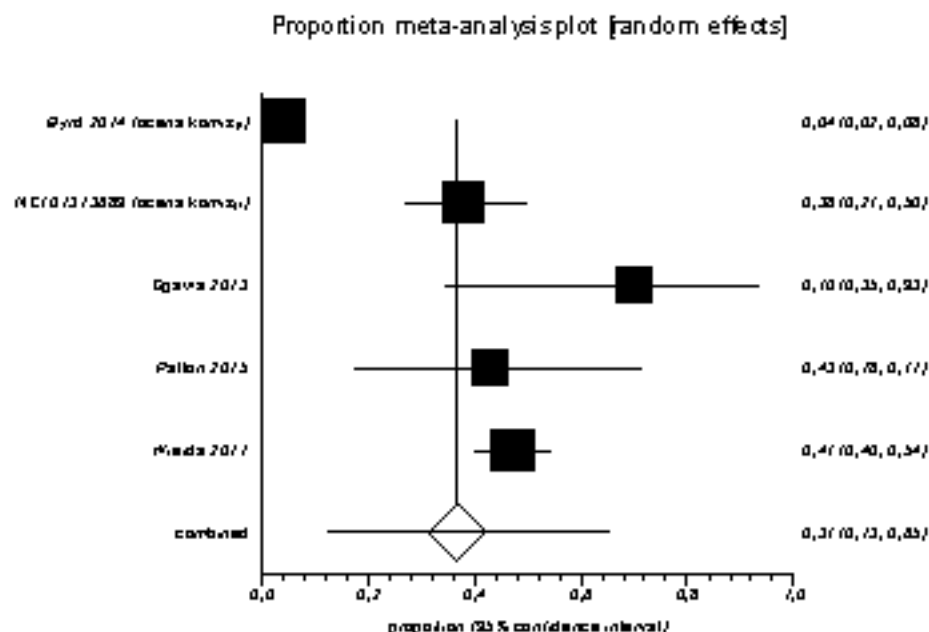
Najbardziej odbiegające od wyników pozostałych badań są wyniki badania Byrd 2014. Populacja w badaniu Byrd 2014 różniła się od populacji w pozostałych badaniach ofatumumabu, w szczególności liczbą i rodzajem wcześniej stosowanych terapii, w tym odsetkiem osób, które przeszły terapię przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20.

Metaanalizy przeprowadzone po wykluczeniu wyników badania Byrd 2014 wykazały ORR wynoszący 48% (95%CI: 42; 53%;  $I^2=0,0\%$ ; wariant 1 - ocena badaczy; Ryc. 90) oraz 45% (95%CI: 40; 51%;  $I^2=31,9\%$ ; wariant 2 - ocena komisji; Ryc. 91).

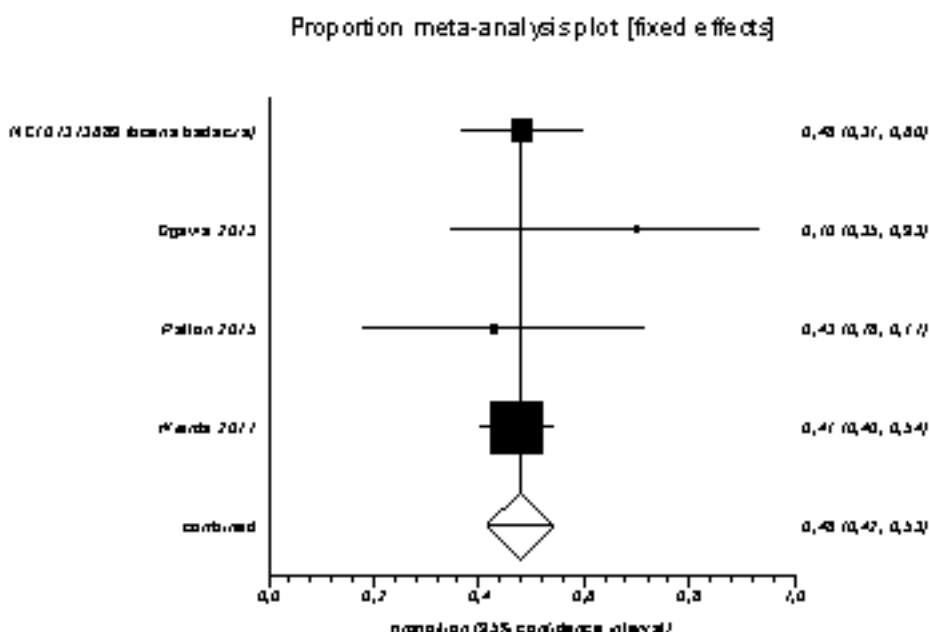
**Ryc. 88. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: całkowity odsetek odpowiedzi ( $I^2=88,3\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.**



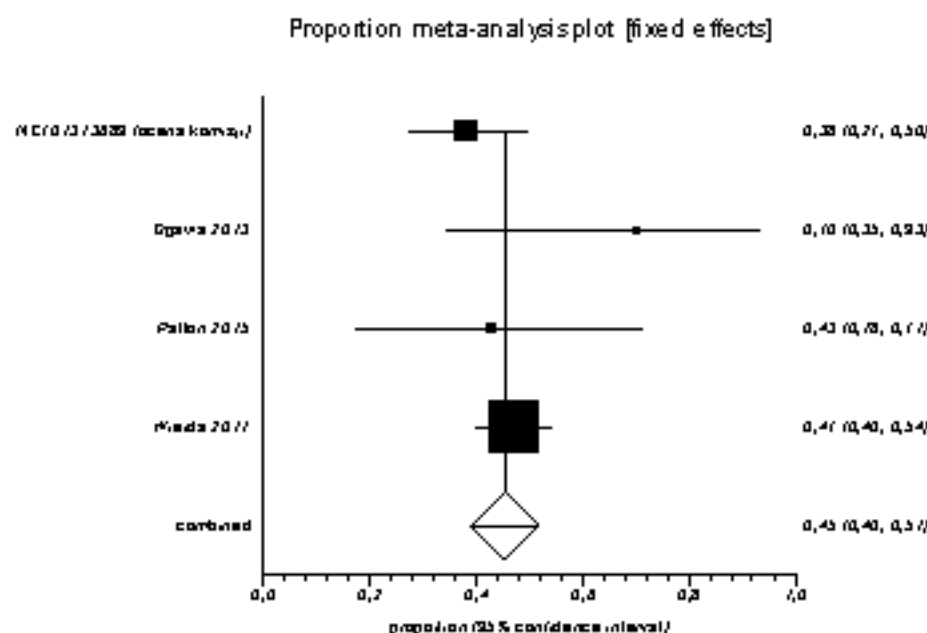
Ryc. 89. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: całkowity odsetek odpowiedzi ( $I^2=97,1\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję



Ryc. 90. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR;  $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy



Ryc. 91. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR;  $I^2=31,9\%$ ). Wariant 2 – odpowiedzi na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.



#### 8.9.4.2.2 Całkowita odpowiedź (CR/CRi)

Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią raportowano w 4 badaniach ofatumumabu (Tab. 68). Metaanaliza, uwzględniająca ocenę badaczy, wykazała CR wynoszący 1% (95%CI: 0; 3%; Ryc. 92). Natomiast po wykluczeniu wyników badania Byrd 2014 metaanaliza wykazała CR na poziomie 3% (95%CI: 1; 7%; Ryc. 93).

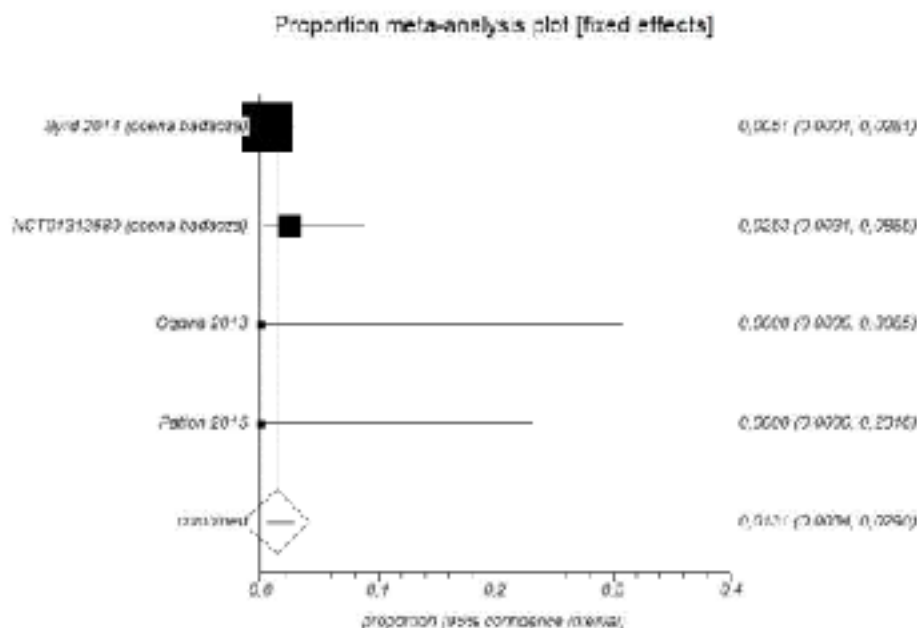
Analizując wyniki oceny komisji w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oraz wyniki badań Ogawa 2013 i Patton 2015 żaden z pacjentów nie spełnił kryteriów całkowitej odpowiedzi.

Tab. 68. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: całkowita odpowiedź.

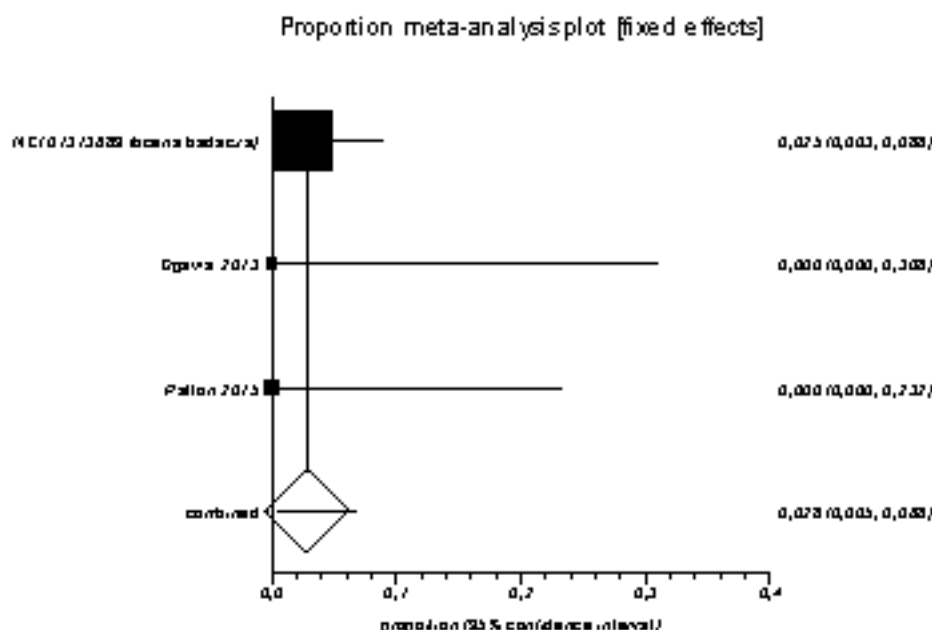
Punkt końcowy	Badanie	Ofatumumab		
		n	N	%
CR	Byrd 2014 (ocena badacza)	1	196	0,5
	Byrd 2014 (ocena komisji)	0	196	0,0
	NCT01313689 (ocena badacza)	2	79	2,5
	NCT01313689 (ocena komisji)	0	79	0,0
	Ogawa 2013 (ocena komisji)	0	10	0,0
	Patton 2015 (ocena badacza)	0	14	0,0



Ryc. 92. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: całkowita odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.



Ryc. 93. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: całkowita odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy.



### 8.9.4.2.3 Częściowa odpowiedź (PR/nPR)

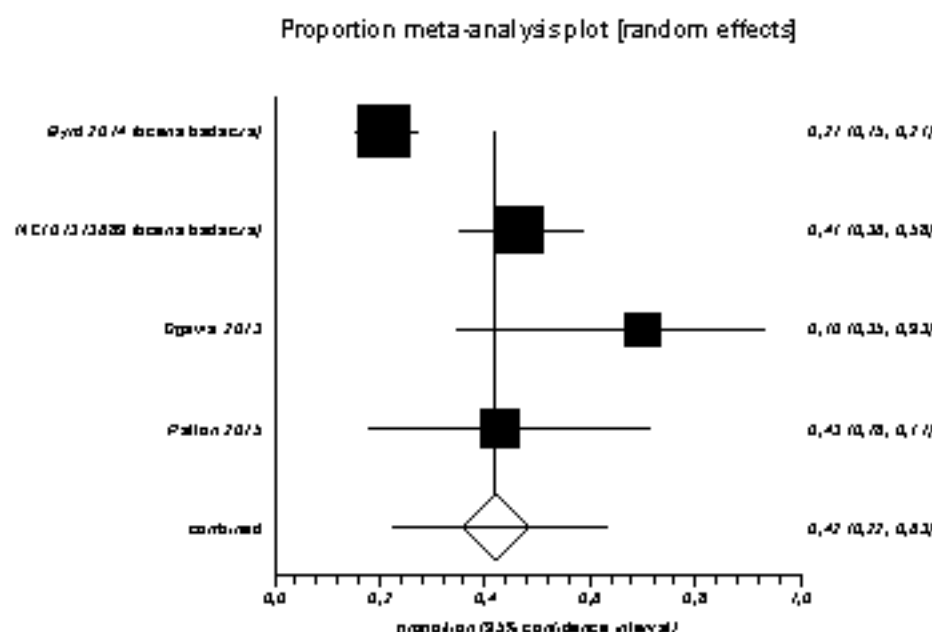
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź raportowano w 4 badaniach ofatumumabu (Tab. 69). Metaanaliza, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy wykazała odsetek PR wynoszący 42% [95%CI: 22; 63%; Ryc. 94] oraz dużą heterogeniczność danych ( $I^2=88,5\%$ ). Natomiast metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689, wykazała PR na poziomie 34% [95%CI: 8; 68%; Ryc. 95] i heterogeniczność 95,8%.

Metaanalizy przeprowadzone po wykluczeniu danych z badania Byrd 2014 wykazały odsetek PR wynoszący 49% [95%CI: 39; 58%;  $I^2=2,1\%$ ; wariant 1 - ocena badaczy; Ryc. 96] oraz 42% [95%CI: 33; 51%;  $I^2=45,3\%$ ; wariant 2 - ocena komisji; Ryc. 97].

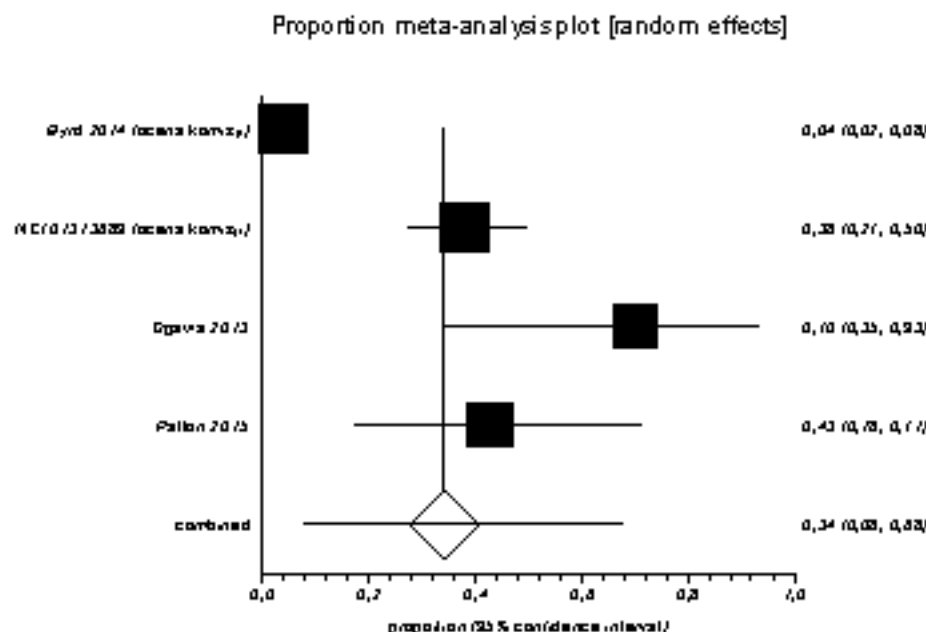
Tab. 69. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: częściowa odpowiedź.

Punkt końcowy	Badanie	Ofatumumab		
		n	N	%
PR	Byrd 2014 (ocena badacza)	41	196	20,9
	Byrd 2014 (ocena komisji)	8	196	4,1
	NCT01313689 (ocena badacza)	37	79	46,8
	NCT01313689 (ocena komisji)	30	79	38,0
	Ogawa 2013 (ocena komisji)	7	10	70,0
	Patton 2015 (ocena badacza)	6	14	42,9

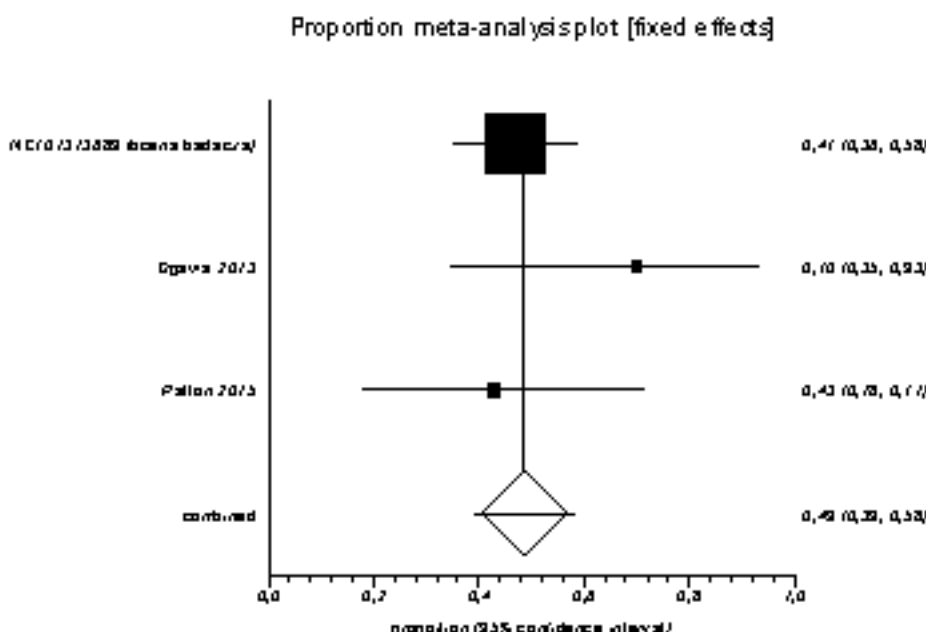
Ryc. 94. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: częściowa odpowiedź ( $I^2=88,5\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.



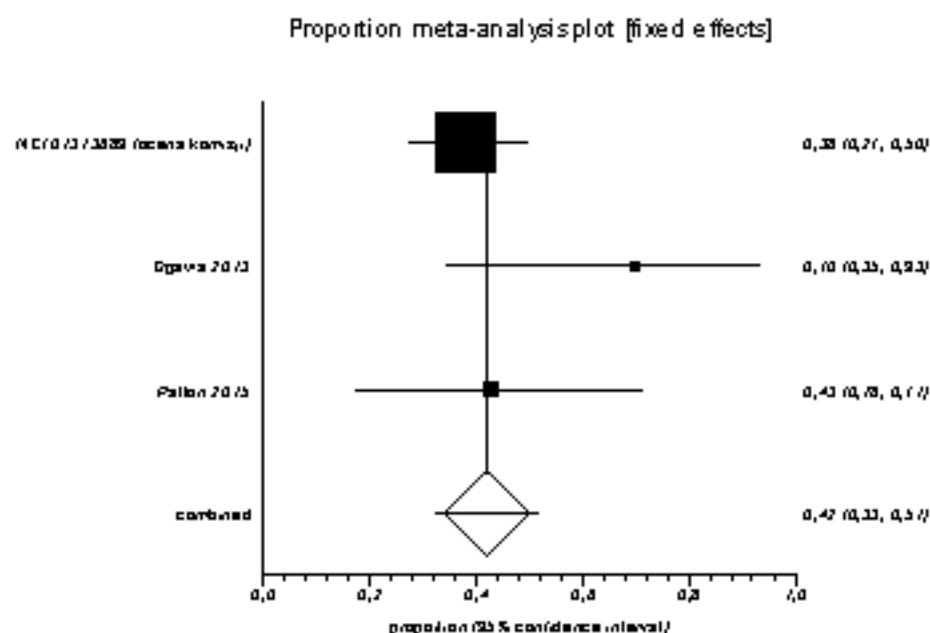
Ryc. 95. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: częściowa odpowiedź ( $I^2=95,8\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.



Ryc. 96. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: częściowa odpowiedź ( $I^2=2,1\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy.



Ryc. 97. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: częściowa odpowiedź ( $I^2=45,3\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.



#### 8.9.4.2.4 Stabilizacja choroby

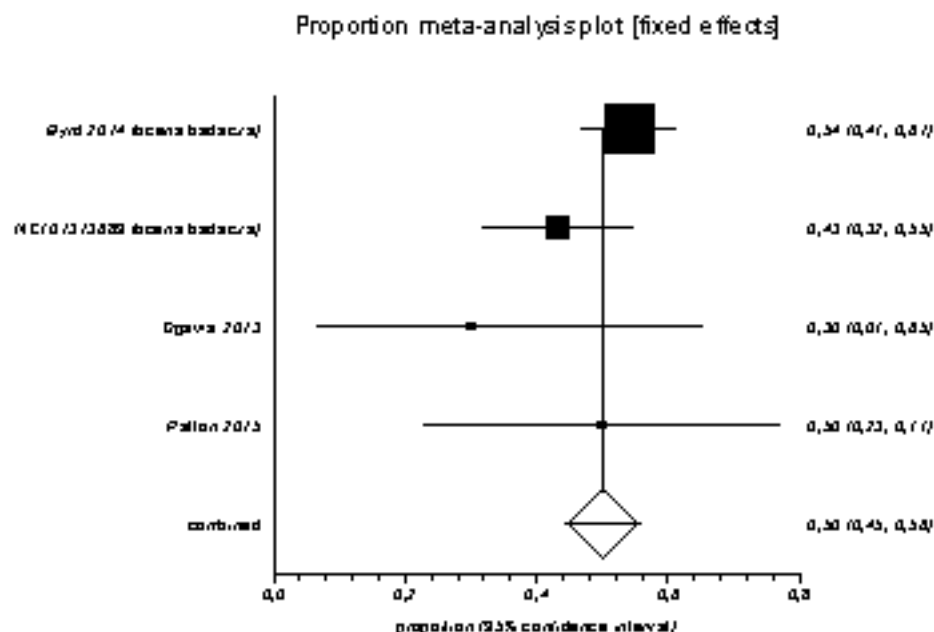
Odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby raportowano w 4 badaniach ofatumumabu (Tab. 70). Metaanaliza, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy wykazała odsetek SD wynoszący 50% (95%CI: 45; 56%; Ryc. 98) i dużą heterogeniczność danych ( $I^2=31,2\%$ ). Natomiast metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 wykazała odsetek SD na poziomie 53% (95%CI: 30; 76%; Ryc. 99) i heterogeniczność 91,3%.

Metaanalizy przeprowadzone po wykluczeniu danych z badania Byrd 2014 wykazały odsetek SD wynoszący 43% (95%CI: 34; 52%;  $I^2=0,0\%$ ; wariant 1 - ocena badaczy; Ryc. 100) oraz 45% (95%CI: 35; 54%;  $I^2=0,0\%$ ; wariant 2 - ocena komisji; Ryc. 101).

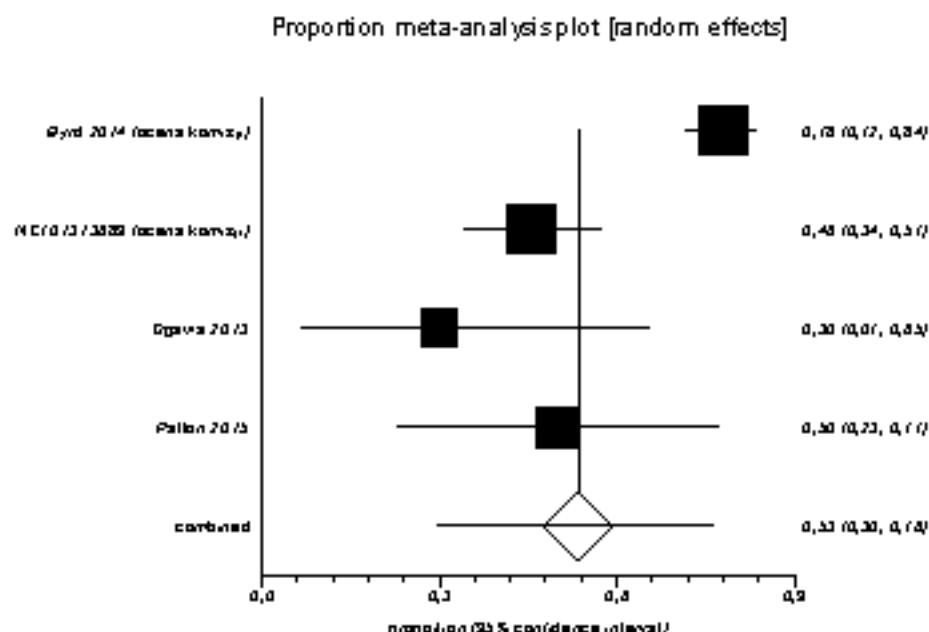
Tab. 70. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: stabilizacja choroby.

Punkt końcowy	Badanie	Ofatumumab		
		n	N	%
SD	Byrd 2014 (ocena badacza)	106	196	54,1
	Byrd 2014 (ocena komisji)	153	196	78,1
	NCT01313689 (ocena badacza)	34	79	43,0
	NCT01313689 (ocena komisji)	36	79	45,6
	Ogawa 2013 (ocena komisji)	3	10	30,0
	Patton 2015 (ocena badacza)	7	14	50,0

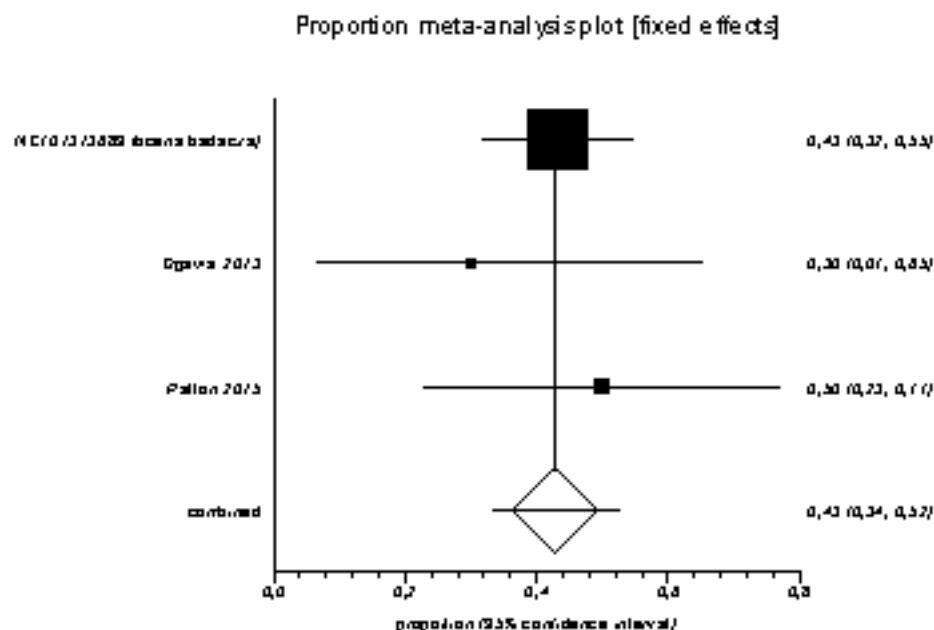
Ryc. 98. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: stabilizacja choroby ( $I^2=31,2\%$ ). Wariant 1 – stabilizacja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.



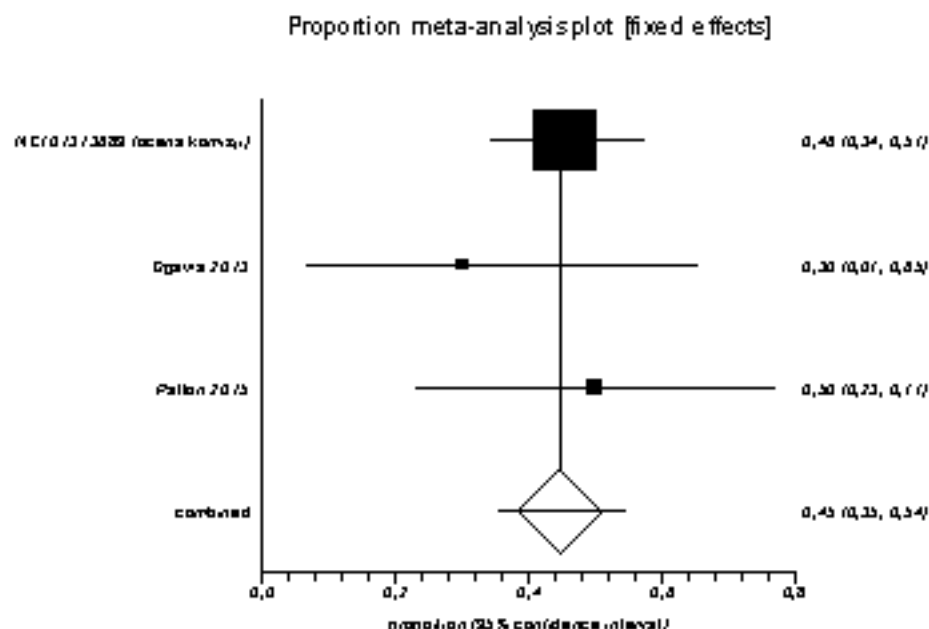
Ryc. 99. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: stabilizacja choroby ( $I^2=91,3\%$ ). Wariant 2 – stabilizacja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.



Ryc. 100. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: stabilizacja choroby ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – stabilizacja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy.



Ryc. 101. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: stabilizacja choroby ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 2 – stabilizacja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.



#### 8.9.4.2.5 Progresja choroby

Odsetki pacjentów z progresją choroby raportowano w 3 badaniach ofatumumabu (Tab. 71). Metaanaliza, metaanaliza uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy wykazała odsetek PD wynoszący 7% (95%CI: 0; 18%; Ryc. 102) i dużą heterogeniczność

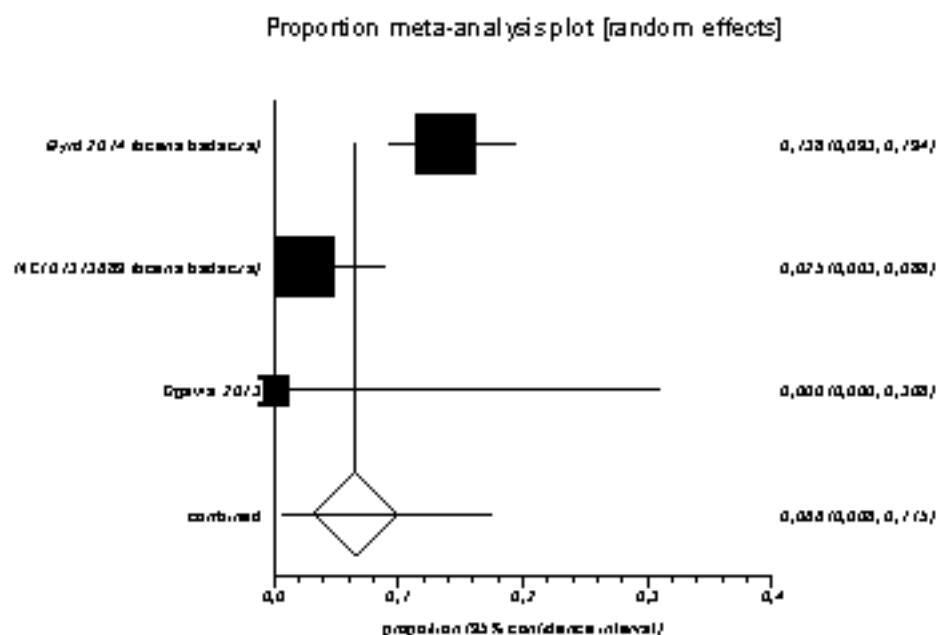
danych ( $I^2=81,6\%$ ). Natomiast uwzględniająca ocenę komisji w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689, wykazała odsetek PD na poziomie 10% (95%CI: 7; 14%; Ryc. 103) oraz spójność danych ( $I^2=0,0\%$ ).

Metaanalizy przeprowadzone po wykluczeniu danych z badania Byrd 2014 wykazały odsetek PD wynoszący 3% (95%CI: 1; 8%; Cochran Q p=0,88; wariant 1 - ocena badacza; Ryc. 104), oraz 10% (95%CI: 5; 17%; Cochran Q p=0,22; wariant 2 - ocena komisji; Ryc. 105).

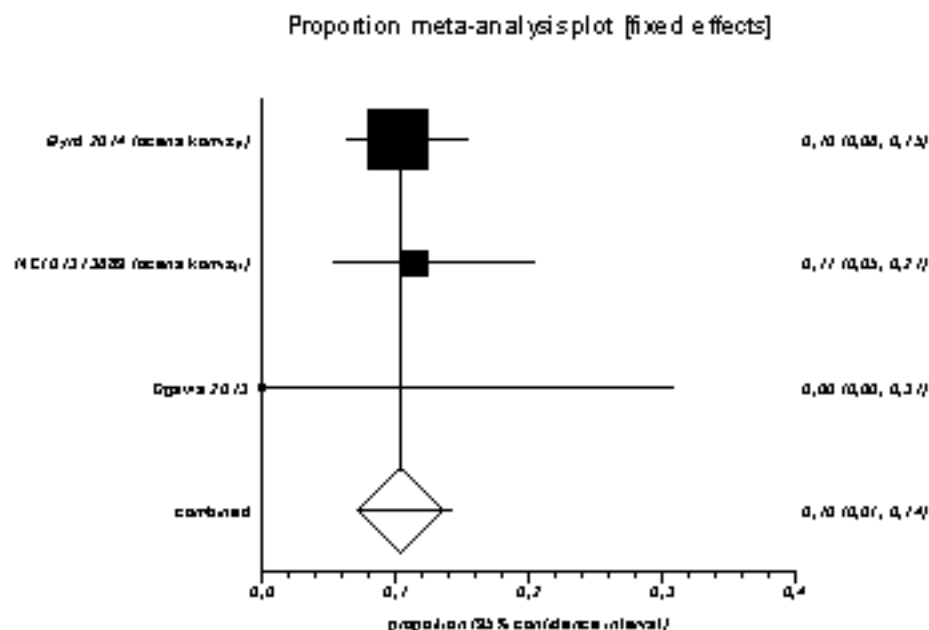
**Tah. 71.** Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: progresja choroby.

Punkt końcowy	Badanie	Ofatumumab		
		n	N	%
PD	Byrd 2014 (ocena badacza)	27	196	14,0
	Byrd 2014 (ocena komisji)	20	196	10,2
	NCT01313689 (ocena badacza)	2	79	2,5
	NCT01313689 (ocena komisji)	9	79	11,4
	Ogawa 2013 (ocena komisji)	0	10	0,0

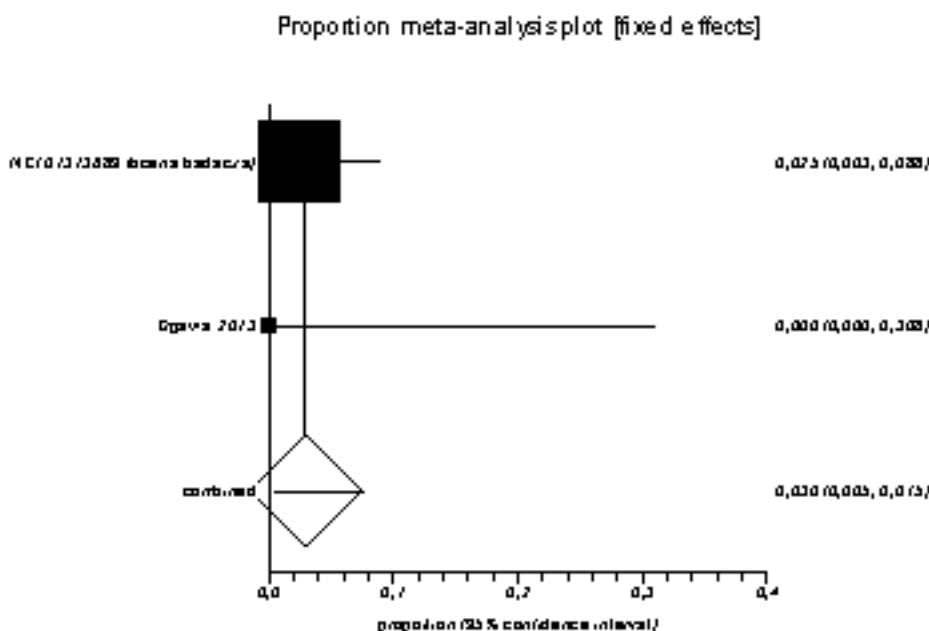
**Ryc. 102.** Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: progresja choroby ( $I^2=81,6\%$ ). Wariant 1 – progresja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.



Ryc. 103. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: progresja choroby ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 2 – progresja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.

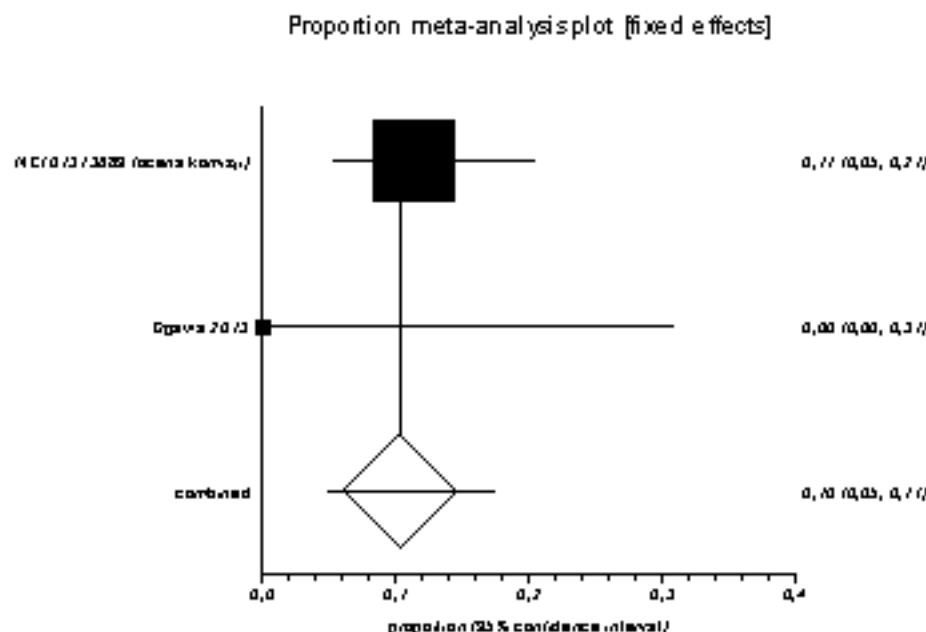


Ryc. 104. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: progresja choroby (Cochran Q  $p=0,88$ ). Wariant 1 – progresja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez badacza.





Ryc. 105. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: progresja choroby (Cochran Q p=0,22). Warian 2 – progresja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.



### 8.9.5 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo ofatumumabu oceniono na podstawie wyników 2 badań randomizowanych (Byrd 2014 i NCT01313689) oraz 3 badań klinicznych niekontrolowanych (Ogawa 2013, Patton 2015 i Wierda 2011 - publikacja Österborg 2015).

Zdarzeń niepożądanych doświadczyło 95% (4 badania;  $I^2=53,2\%$ ) pacjentów leczonych ofatumumabem, natomiast zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE wystąpiły u 52% pacjentów (3 badania;  $I^2=90,4\%$ ). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 43% (4 badania;  $I^2=95,9\%$ ), a częstość zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem wyniosła 18% (3 badania;  $I=0,0\%$ ).

Analiza danych z badań ofatumumabu wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 1/5 pacjentów były (bez podziału na stopnie nasilenia):

- bezsenność (21%; Patton 2015);
- biegunka (25%; 3 badania;  $I^2=55,0\%$ );
- ból brzucha (21%; Patton 2015);
- grypa (20%; Ogawa 2013);
- hiperglikemia (40%; Ogawa 2013);
- infekcja dolnych dróg oddechowych (21%; Patton 2015);
- infekcje (68%; 4 badania;  $I^2=31\%$ );
- katar (21%; Patton 2015);
- leukopenia (24%; 2 badania; Cochran Q p<0,01);
- limfopenia (60%; Ogawa 2013);

- małopłytkowość (22%; 2 badania; Cochran Q p=0,03);
- neutropenia (31%; 3 badania; I<sup>2</sup>=81,9%);
- ospałość (21%; Patton 2015);
- półpasiec (20%; Ogawa 2013);
- reakcje na podanie leku (57%; 5 badań; I<sup>2</sup>=97,1%);
- suchość w ustach (21%; Patton 2015);
- zmęczenie (20%; 4 badania; I<sup>2</sup>=90,3%);
- zmniejszony apetyt (29%; Patton 2015);

ponadto 9% pacjentów (4 badania; I<sup>2</sup>=80,8%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3 stopnia nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) występującymi najczęściej w badaniach ofatumumabu były:

- hiperglikemia (30%; Ogawa 2013);
- infekcje dolnych dróg oddechowych (14%; Patton 2015);
- infekcje (33%; 2 badania; Cochran Q p=0,11);
- leukopenia (30%; Ogawa 2013);
- limfopenia (20%; Ogawa 2013);
- neutropenia (23%; 2 badania; Cochran Q p=0,11).

**Tabela 72. Zestawienie danych o bezpieczeństwie ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ofatumumab			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
<b>zdarzenia niepożądane</b>					
ogółem	Byrd 2014	187	191	97,9	95% (92; 98%) I <sup>2</sup> =53,2% Ryc. 106
	NCT01313689	71	78	91	
	Patton 2015	14	14	100	
	Wierda 2011	197	207	95,2	
stopień ≥3	Byrd 2014	74	191	38,7	52% (34; 69%) I <sup>2</sup> =90,4% Ryc. 107
	Patton 2015	8	14	57,1	
	Wierda 2011	127	207	61,4	
ciężkie zdarzenia niepożądane	Byrd 2014	58	191	30,4	43% (21; 67%) I <sup>2</sup> =95,9% Ryc. 108
	NCT01313689	42	78	53,8	
	Ogawa 2013	1	10	10,0	
	Wierda 2011	145	207	70,1	

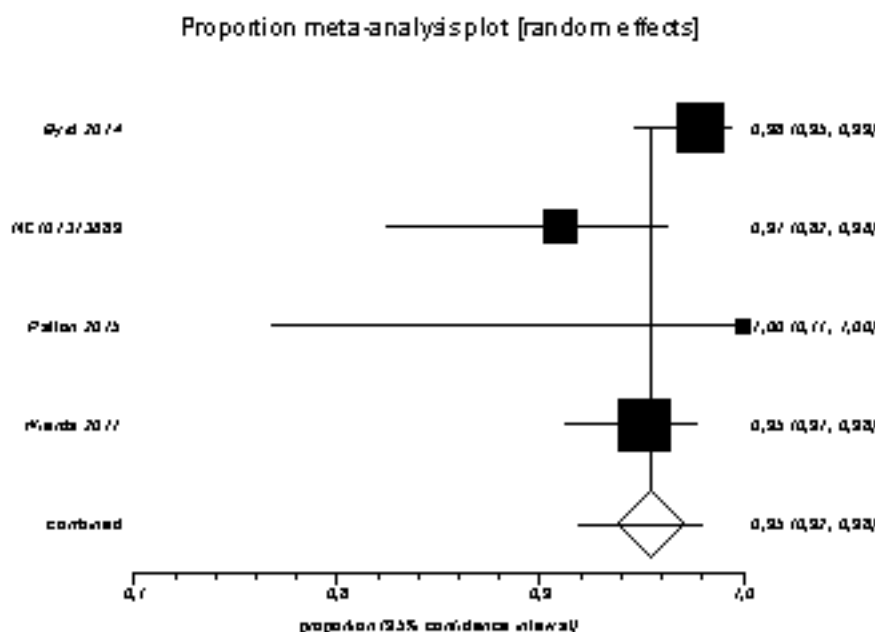
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ofatumumab			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
zdarzenie niepożądane zakończone zgonem	NCT01313689	13	78	16,7	18% (14; 22%) I=0,0% Ryc. 109
	Patton 2015	2	14	14,3	
	Wierda 2011	37	207	17,9	
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Byrd 2014	7	191	3,7	9% (3; 16%) F=80,8% Ryc. 110
	NCT01313689	10	79	12,7	
	Ogawa 2013	0	10	0,0	
	Wierda 2011	28	207	13,5	
bezsenność	Patton 2015	3	14	21,4	-
biegunka	Byrd 2014	34	191	17,8	25% (95%CI: 12; 41%) I <sup>2</sup> =55,0% Ryc. 111
	Ogawa 2013	2	10	20,0	
	Patton 2015	6	14	42,9	
ból brzucha	Patton 2015	3	14	21,4	-
ból głowy	Byrd 2014	11	191	5,8	17% (95%CI: 0; 54%) Cochran Q p<0,01 Ryc. 112
	Patton 2015	5	14	35,7	
ból pleców	Byrd 2014	12	191	6,3	6% (95%CI: 4; 9%) Cochran Q p=0,80 Ryc. 113
NCT01313689	4	78	5,1		
bóle kończyn	Byrd 2014	8	191	4,2	-
bóle stawów	Byrd 2014	13	191	6,8	-
dreszcze	NCT01313689	9	78	11,5	14% (7; 21%) Cochran Q p=0,29 Ryc. 114
	Patton 2015	3	14	21,4	
duszność	Byrd 2014	20	191	10,5	-
gorączka					
ogółem	Byrd 2014	28	191	14,7	16% (12; 21%) I <sup>2</sup> =8,5% Ryc. 115
	Ogawa 2013	2	10	20,0	
	Patton 2015	4	14	28,6	
stopień ≥3	Byrd 2014	2	191	1,0	-
grypa	Ogawa 2013	2	10	20,0	-
hiperglikemia					
ogółem	Ogawa 2013	4	10	40,0	-
stopień ≥3		3	10	30,0	-
infekcja dolnych dróg oddechowych					
ogółem	Patton 2015	3	14	21,4	-
stopień ≥3		2	14	14,3	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ofatumumab			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
<b>infekcja górnych dróg oddechowych</b>					
ogółem	Byrd 2014	20	191	10,5	11% (7; 16%) Cochran Q p=0,20 Ryc. 116
	Patton 2015	3	14	21,4	
<b>infekcje</b>					
ogółem	NCT01313689	46	78	59,0	68% (63; 74%) I <sup>2</sup> =30,8% Ryc. 117
	Ogawa 2013	7	10	70,0	
	Patton 2015	10	14	71,4	
stopień ≥3	Wierda 2011	149	207	72,0	33% (27; 39%) Cochran Q p=0,11 Ryc. 118
	Ogawa 2013	1	10	10,0	
kaszel	Byrd 2014	44	191	23,0	19% (12; 28%) Cochran Q p=0,10 Ryc. 119
	NCT01313689	11	78	14,1	
katar	Patton 2015	3	14	21,4	-
<b>leukopenia</b>					
ogółem	NCT01313689	2	78	2,6	24% (3; 87%) Cochran Q p<0,01 Ryc. 120
	Ogawa 2013	6	10	60,0	
stopień ≥3	Ogawa 2013	3	10	30,0	-
<b>limfopenia</b>					
ogółem	Ogawa 2013	6	10	60,0	-
stopień ≥3		2	10	20,0	-
<b>małopłytkowość</b>					
ogółem	Byrd 2014	22	191	11,5	22% (95%CI: 2; 54%) Cochran Q p=0,03 Ryc. 121
	Ogawa 2013	4	10	40,0	
stopień ≥3	Byrd 2014	8	191	4,2	-
nadciśnienie tętnicze	NCT01313689	5	78	6,4	-
neuropatia czuciowa obwodowa	Byrd 2014	24	191	12,6	14% (95%CI: 9; 19%) Cochran Q p=0,13 Ryc. 122
	Ogawa 2013	3	10	30,0	
<b>neutropenia</b>					
ogółem	Byrd 2014	28	191	14,7	31% (95%CI: 9; 58%) I <sup>2</sup> =81,9% Ryc. 123
	Ogawa 2013	6	10	60,0	
	Patton 2015	4	14	28,6	
stopień ≥3	Byrd 2014	26	191	13,6	23% (4; 52%) Cochran Q p= 0,04 Ryc. 124
	Ogawa 2013	4	10	40,0	

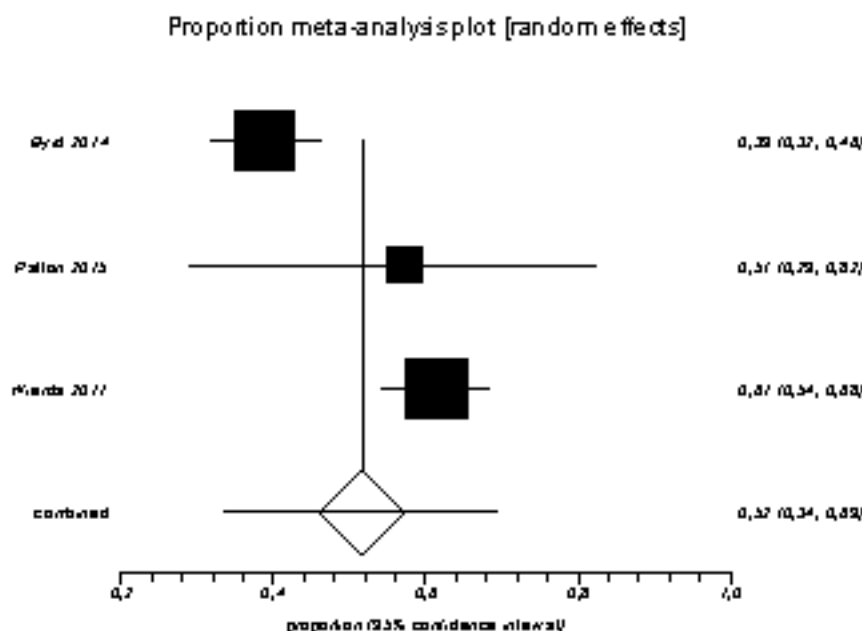
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ofatumumab			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
<b>niedokrwistość</b>					
ogółem	Byrd 2014	33	191	17,3	18% (95%CI: 13; 23%) Cochran Q p=0,67 Ryc. 125
	Ogawa 2013	2	10	20,0	
stopień $\geq 3$	Byrd 2014	15	191	7,9	-
nudności	Byrd 2014	35	191	18,3	16% (95%CI: 12; 21%) $I^2=37,5\%$ Ryc. 126
	NCT01313689	8	78	10,3	
	Patton 2015	3	14	21,4	
obrzęk obwodowy	Byrd 2014	15	191	7,9	6% (95%CI: 2; 12%) Cochran Q p=0,10 Ryc. 127
	NCT01313689	2	78	2,6	
ospałość	Patton 2015	3	14	21,4	-
nocne poty	Byrd 2014	24	191	12,6	-
półpasiec	Ogawa 2013	2	10	20,0	-
<b>reakcje na podanie leku</b>					
ogółem	Byrd 2014	53	191	27,7	57% (29; 83%) $I^2=97,1\%$ Ryc. 128
	NCT01313689	33	78	42,3	
	Ogawa 2013	4	10	40,0	
	Patton 2015	13	14	92,9	
	Wierda 2011	166	207	80,2	
stopień $\geq 3$	Byrd 2014	6	191	3,1	4% (2; 7%) $I^2=36,3\%$ Ryc. 129
	Ogawa 2013	0	10	0,0	
	Patton 2015	2	14	14,3	
skurcze mięśni	Byrd 2014	16	191	8,4	-
suchość w ustach	Patton 2015	3	14	21,4	-
świąd	NCT01313689	5	78	6,4	-
wymioty	Byrd 2014	12	191	6,3	6% (95%CI: 4; 9%) Cochran Q p=0,80 Ryc. 130
	NCT01313689	4	78	5,1	
wysypka	Byrd 2014	8	191	4,2	13% (95%CI: 4; 26%) $I^2=83,4\%$ Ryc. 131
	NCT01313689	3	78	3,8	
	Ogawa 2013	5	10	50,0	
	Patton 2015	3	14	21,4	
zaczerwienienie skóry	NCT01313689	3	78	3,8	11% (95%CI: 0; 33%) Cochran Q p=0,04 Ryc. 132
	Patton 2015	3	14	21,4	
zakażenie układu moczowego	Byrd 2014	10	191	5,2	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ofatumumab			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
zapalenie jamy ustnej	Byrd 2014	4	191	2,1	8% (95%CI: 0; 34%) Cochran Q p=0,03 Ryc. 133
	Ogawa 2013	2	10	20	
zapalenie nosa i gardła	NCT01313689	5	78	6,4	15% (95%CI: 1; 44%) Cochran Q p=0,04 Ryc. 134
	Ogawa 2013	3	10	30	
zapalenie oskrzeli	NCT01313689	6	78	7,7	-
zapalenie płuc					
ogółem	Byrd 2014	13	191	6,8	-
stopień ≥3	Byrd 2014	9	191	4,7	9% (4; 15%) I <sup>2</sup> =66,9% Ryc. 135
	Patton 2015	2	14	14,3	
	Wierda 2011	22	206	10,7	
zapalenie zatok	Byrd 2014	12	191	6,3	-
zaparcie	Byrd 2014	18	191	9,4	10% (95%CI: 5; 18) I <sup>2</sup> =55,8% Ryc. 136
	NCT01313689	3	78	3,8	
	Ogawa 2013	2	10	20,0	
	Patton 2015	3	14	21,4	
zawroty głowy	Byrd 2014	10	191	5,2	8% (95%CI: 3; 16) I <sup>2</sup> =63,5% Ryc. 137
	NCT01313689	2	78	2,6	
	Ogawa 2013	2	10	20,0	
	Patton 2015	3	14	21,4	
zmęczenie	Byrd 2014	57	191	29,8	20% (95%CI: 5; 41) I <sup>2</sup> =90,3% Ryc. 138
	NCT01313689	3	78	3,8	
	Ogawa 2013	2	10	20,0	
	Patton 2015	4	14	28,6	
zmniejszenie klirensu kreatyniny	Byrd 2014	32	191	17,0	-
zmniejszony apetyt	Patton 2015	4	14	28,6	-

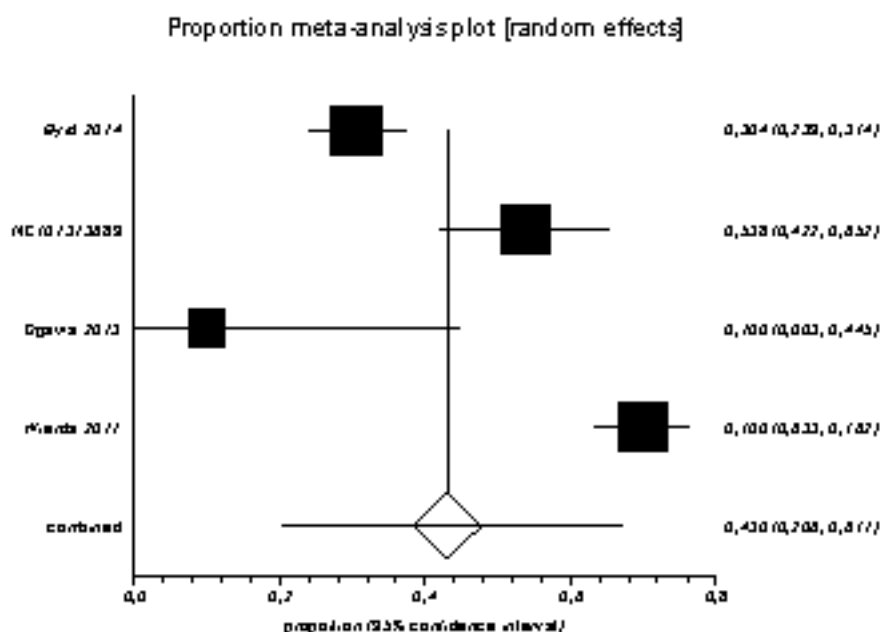
Ryc. 106. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ( $I^2=53,2\%$ )



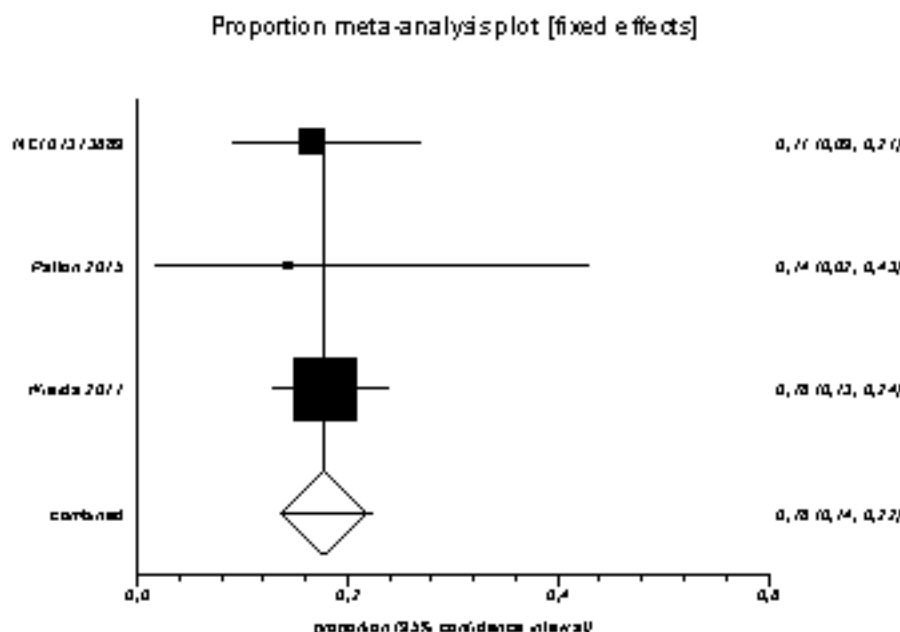
Ryc. 107. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=90,4\%$ )



**Ryc. 108. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (P=95,9%)**

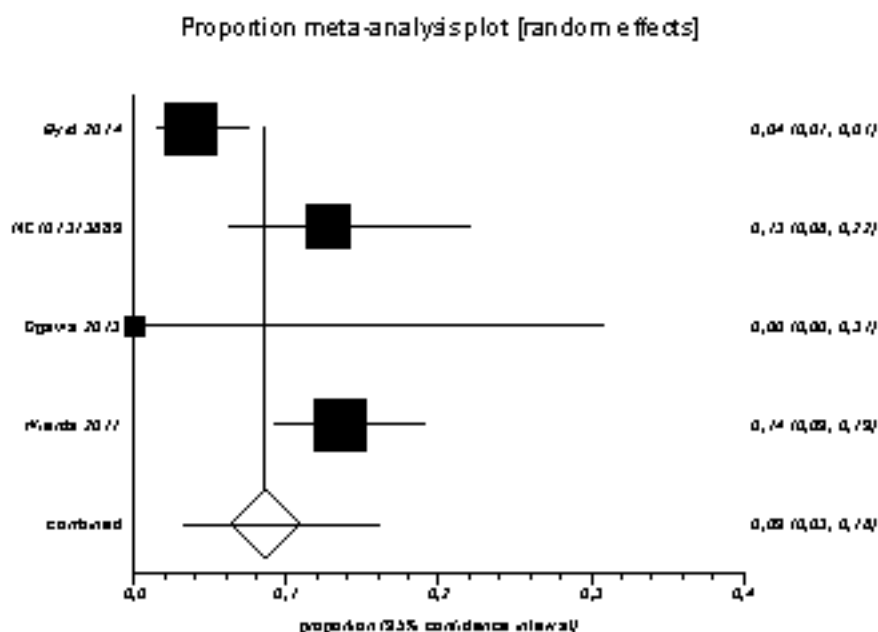


**Ryc. 109. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem (P=0,0%).**

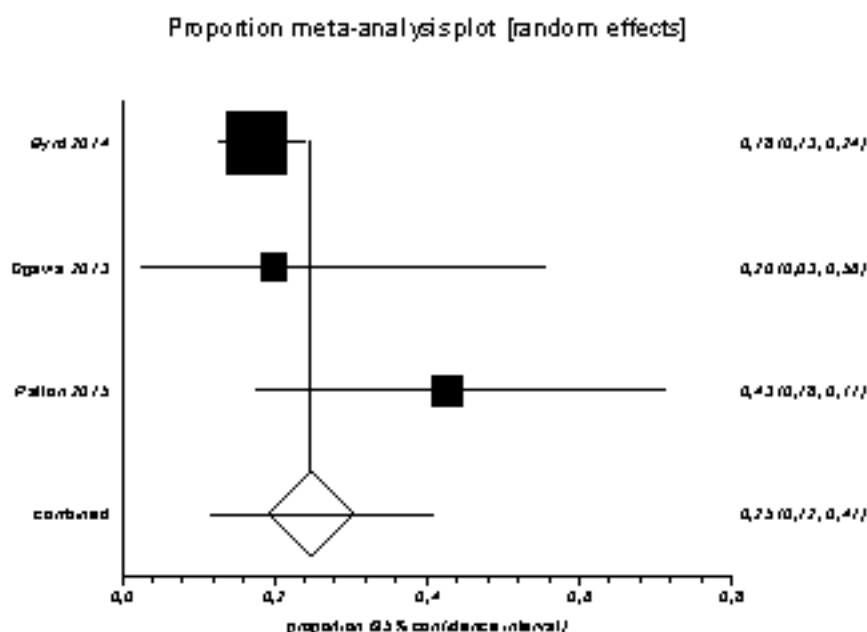




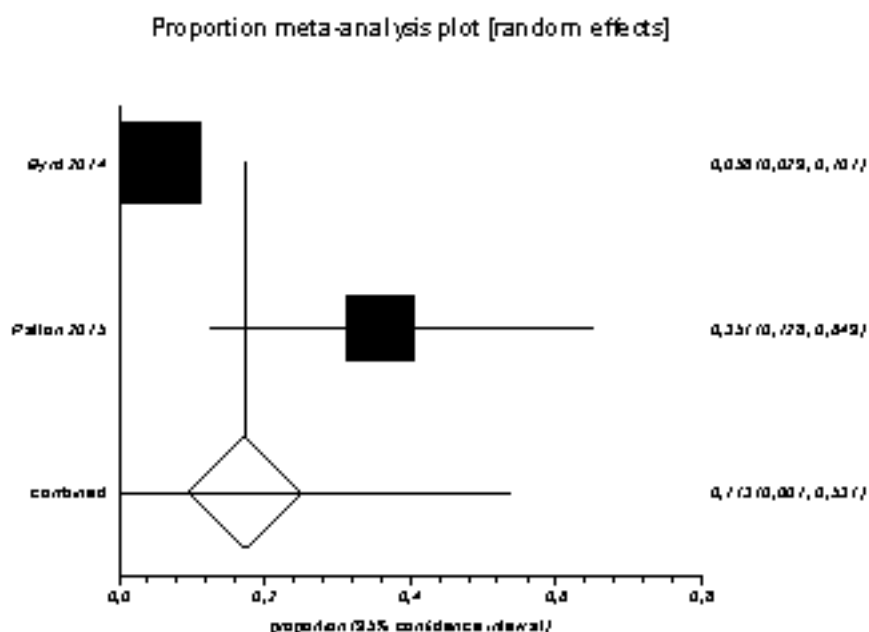
Ryc. 110. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ( $I^2=80,8\%$ )



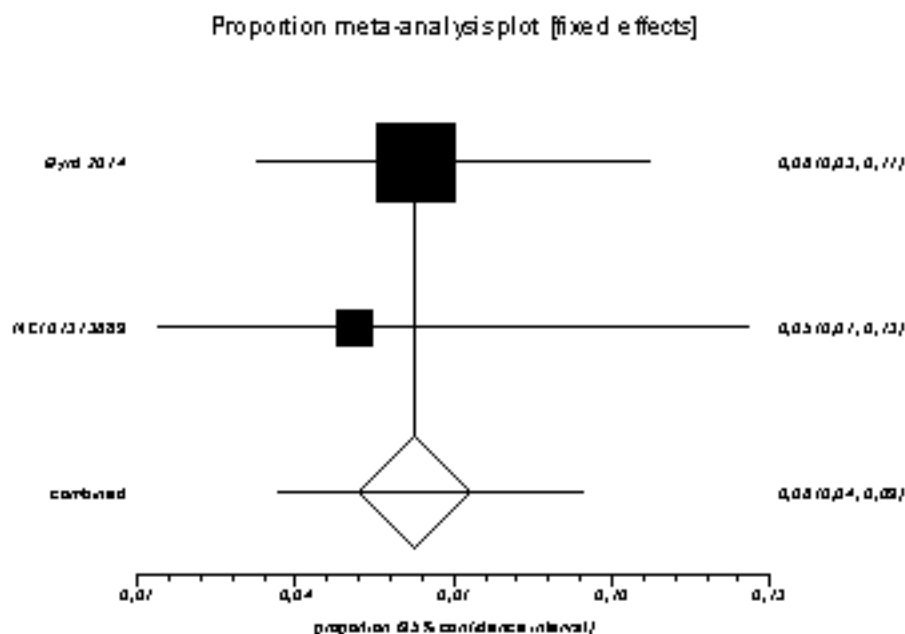
Ryc. 111. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania biegunki ( $I^2=55,0\%$ ).



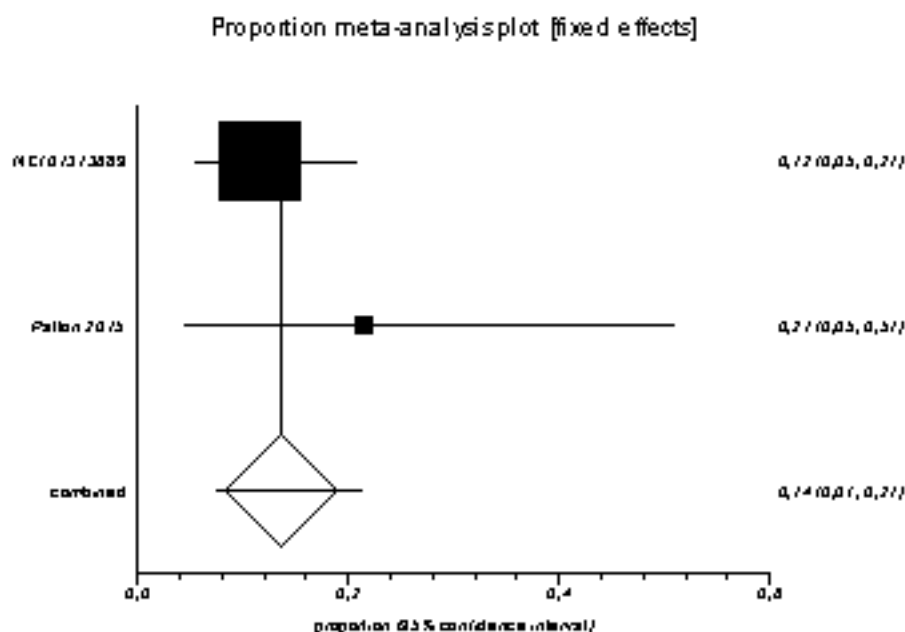
Ryc. 112. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania bólu głowy (Cochran Q  $p < 0,01$ ).



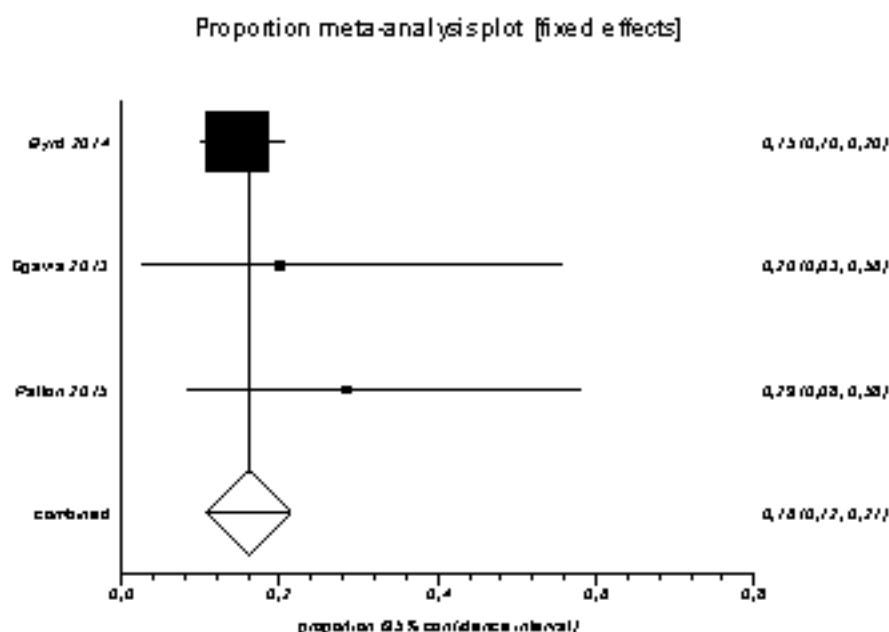
Ryc. 113. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania bólu pleców (Cochran Q  $p = 0,80$ ).



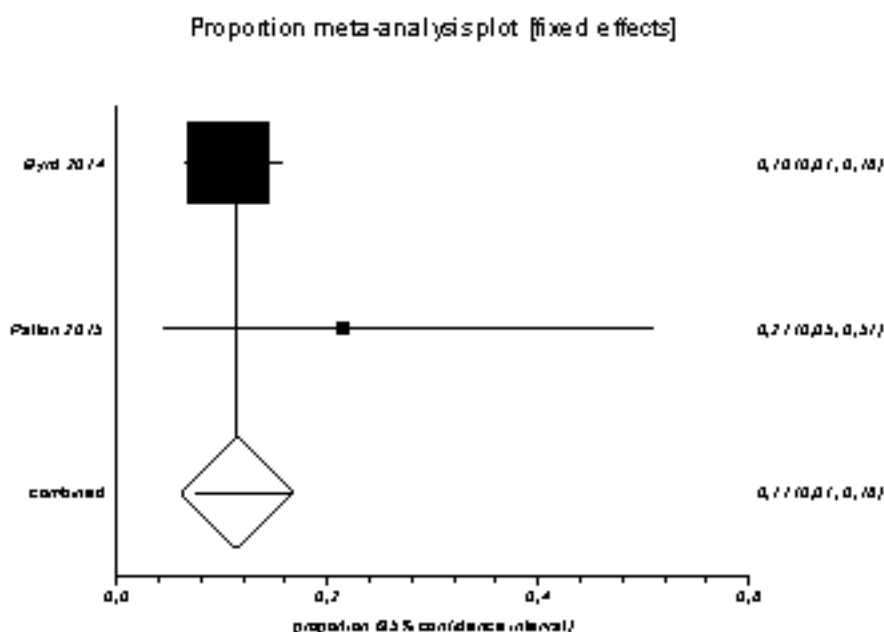
Ryc. 114. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania dreszczy (Cochran Q  $p=0,29$ ).



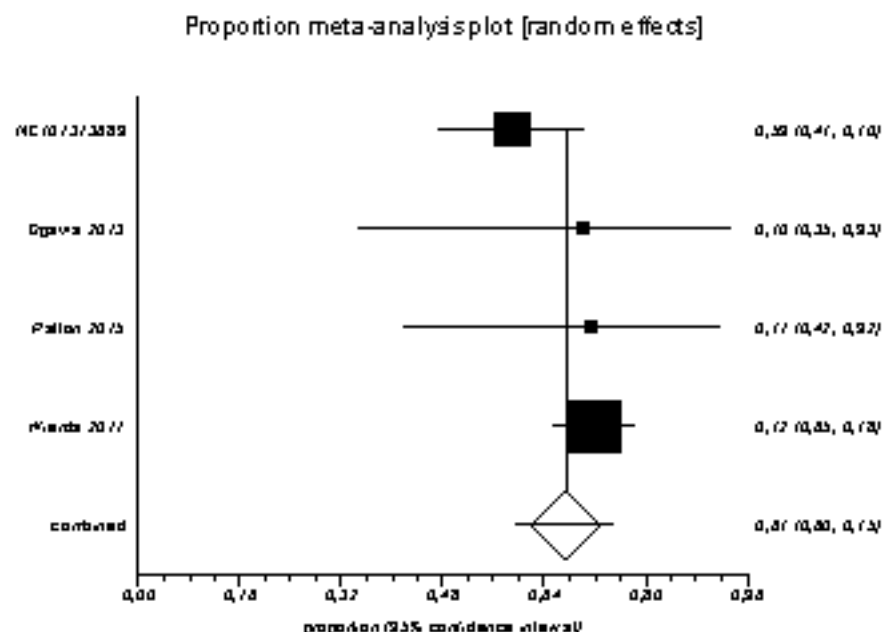
Ryc. 115. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania gorączki ( $I^2=8,5\%$ ).



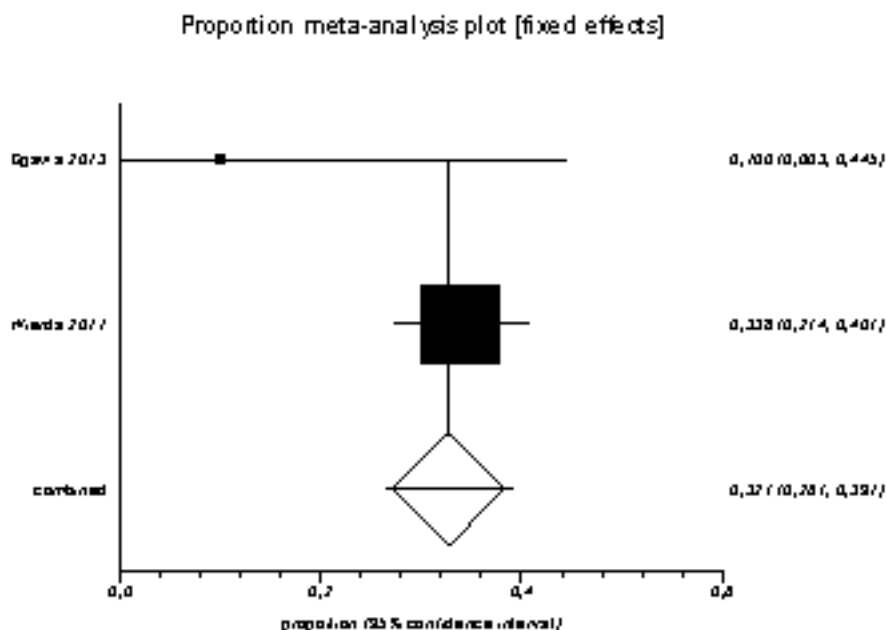
Ryc. 116. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych (Cochran Q p=0,20).



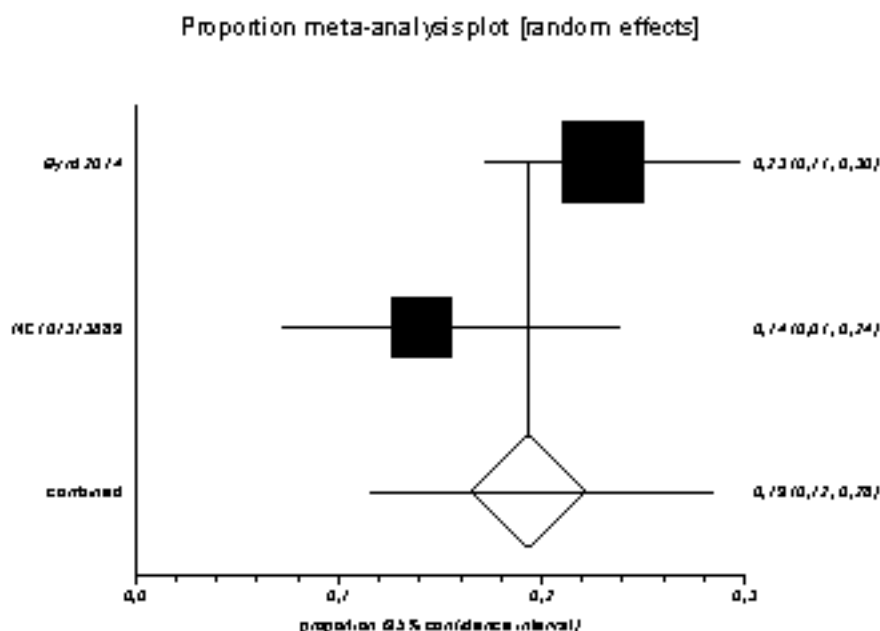
Ryc. 117. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania infekcji ogółem (I<sup>2</sup>=30,8%).



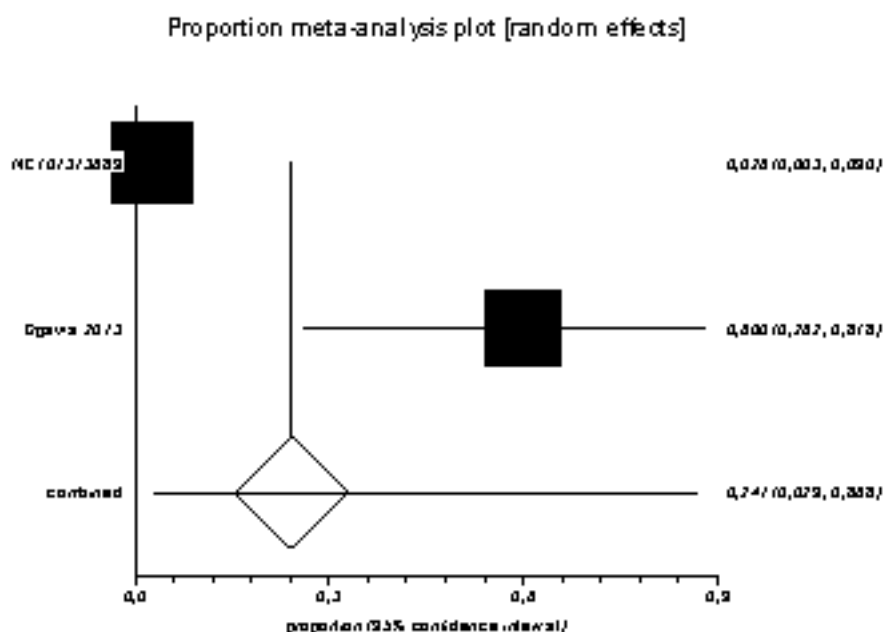
Ryc. 118. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania infekcji co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,11).



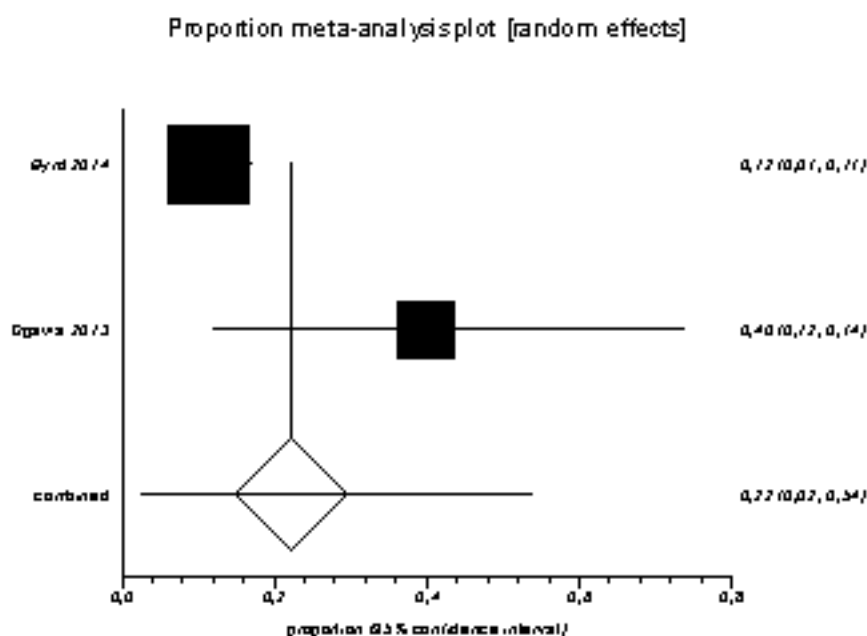
Ryc. 119. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania kaszlu (Cochran Q p=0,10).



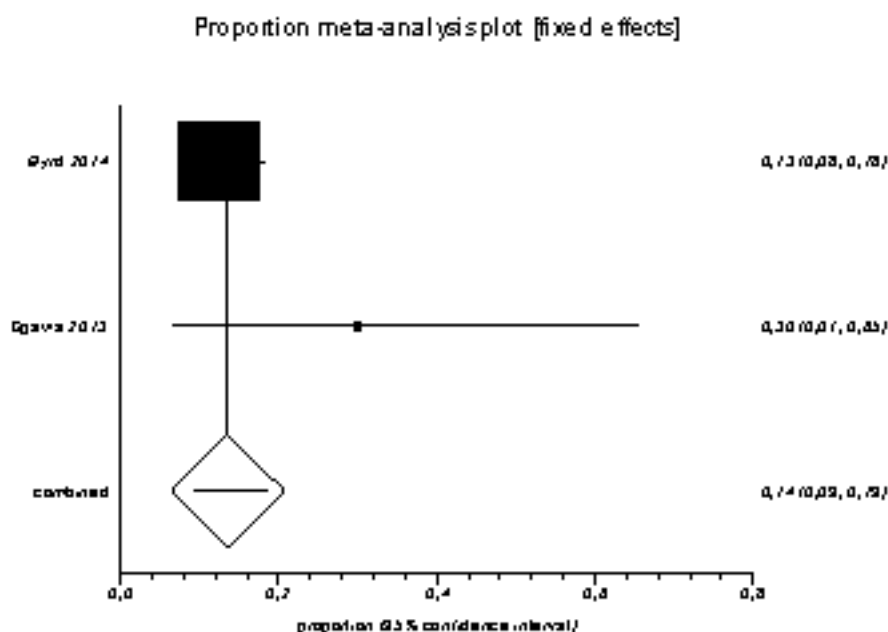
Ryc. 120. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania leukopenii (Cochran Q p<0,01).



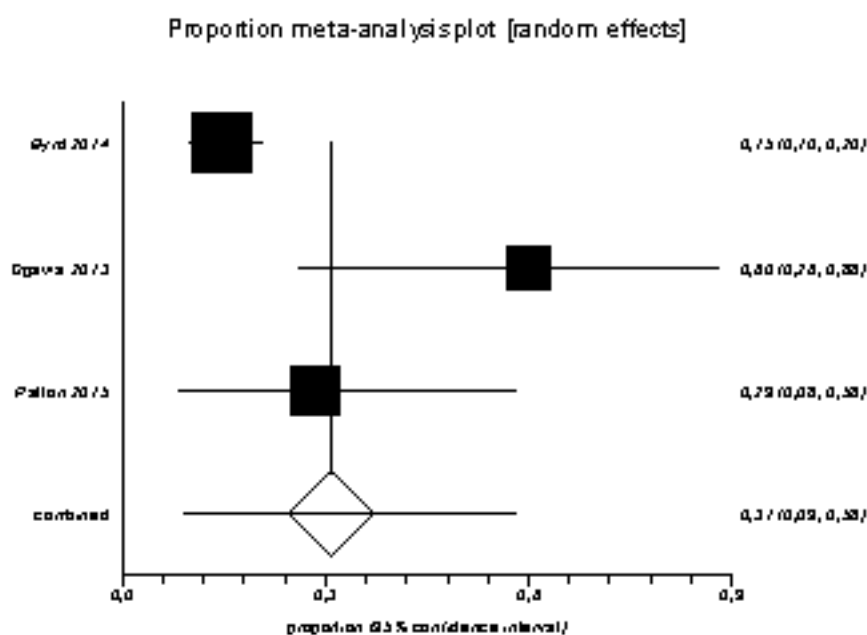
Ryc. 121. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania małopłytkowości (Cochran Q p=0,03).



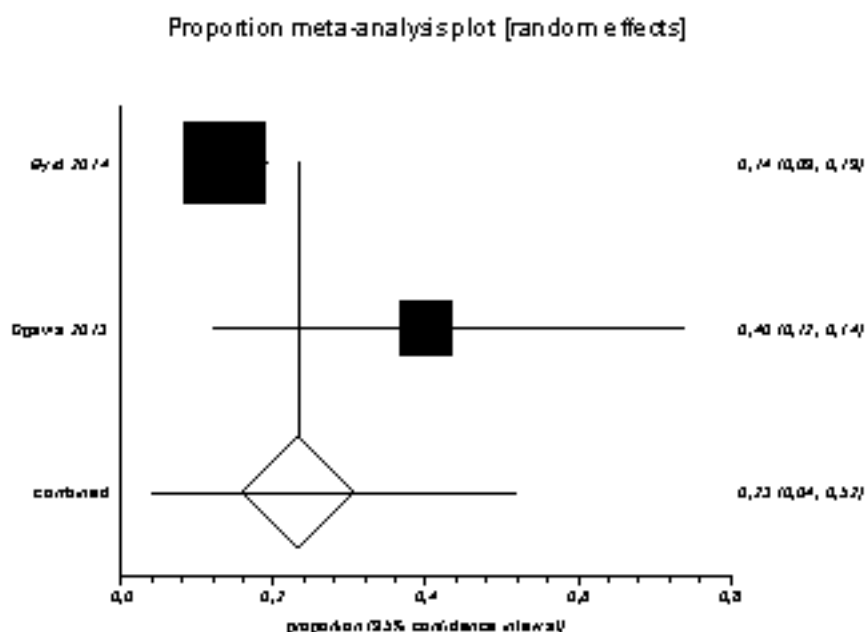
Ryc. 122. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania neuropatii czuciowej (Cochran Q p=0,13).



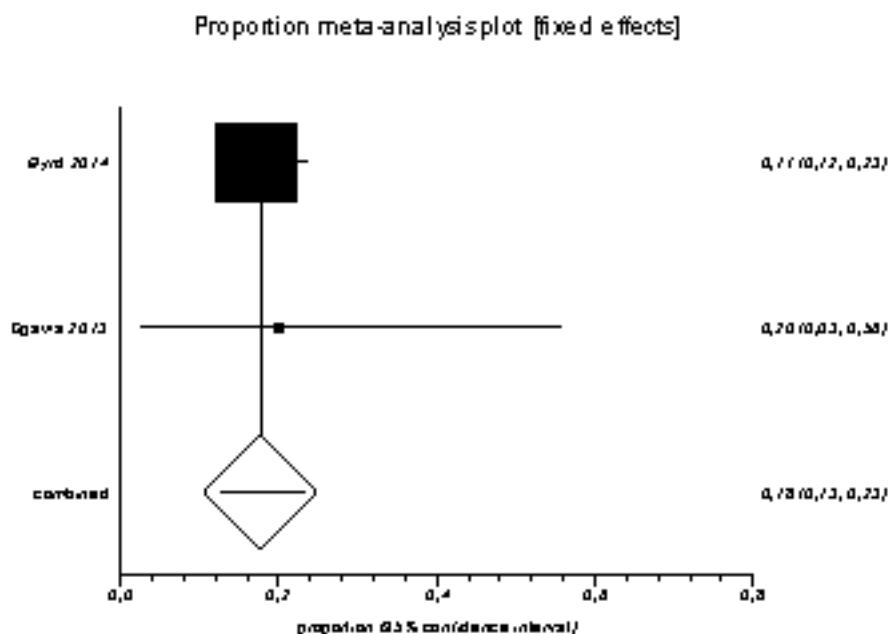
Ryc. 123. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania neutropenii (I<sup>2</sup>=81,9%).



Ryc. 124. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,04)

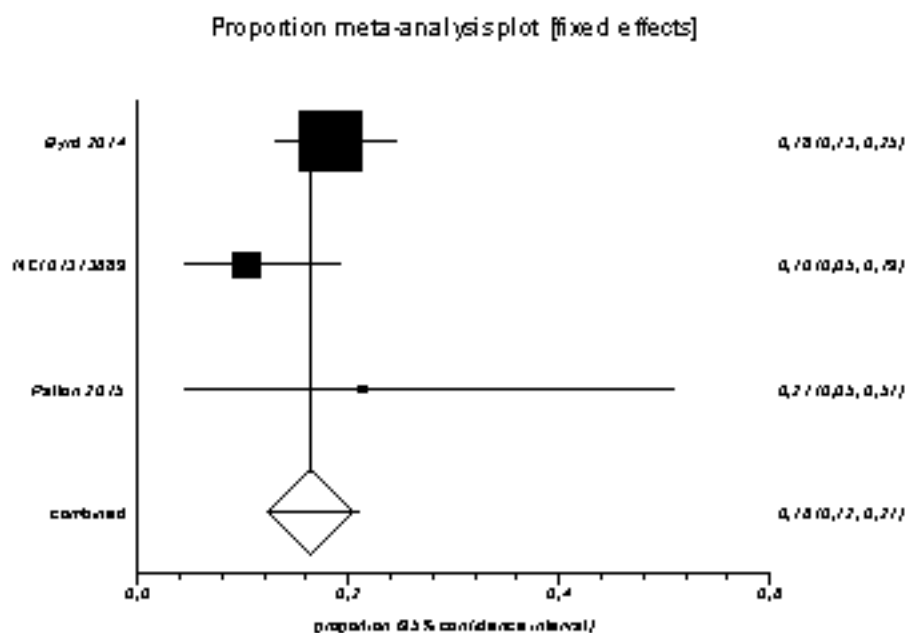


Ryc. 125. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania niedokrwistości ogólnym (Cochran Q p=0,68).

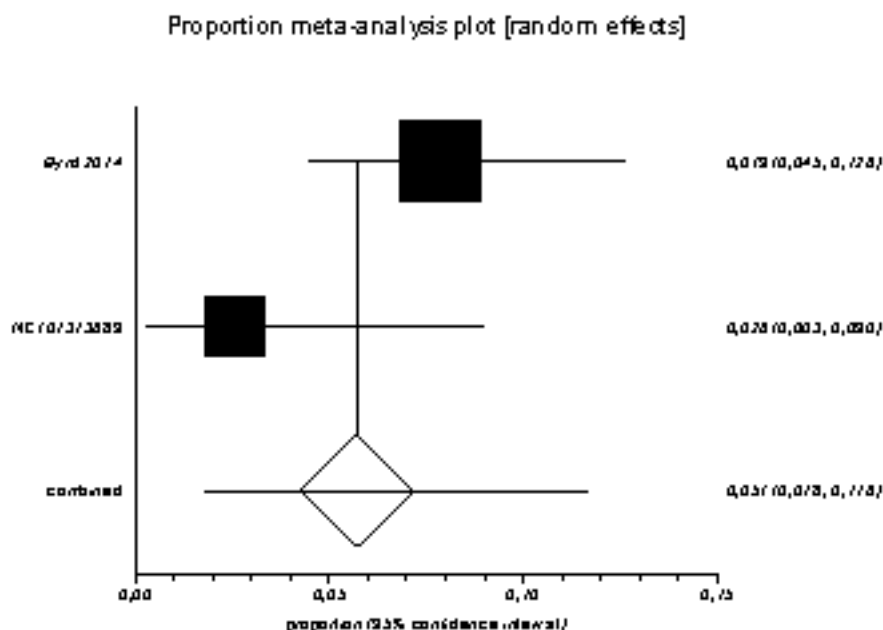




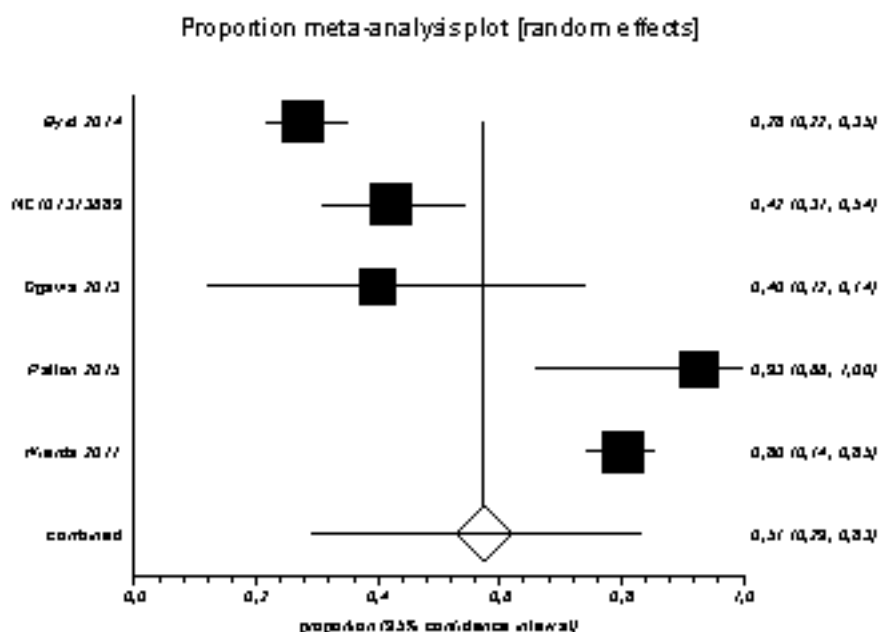
Ryc. 126. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania nudności (P=37,5%).



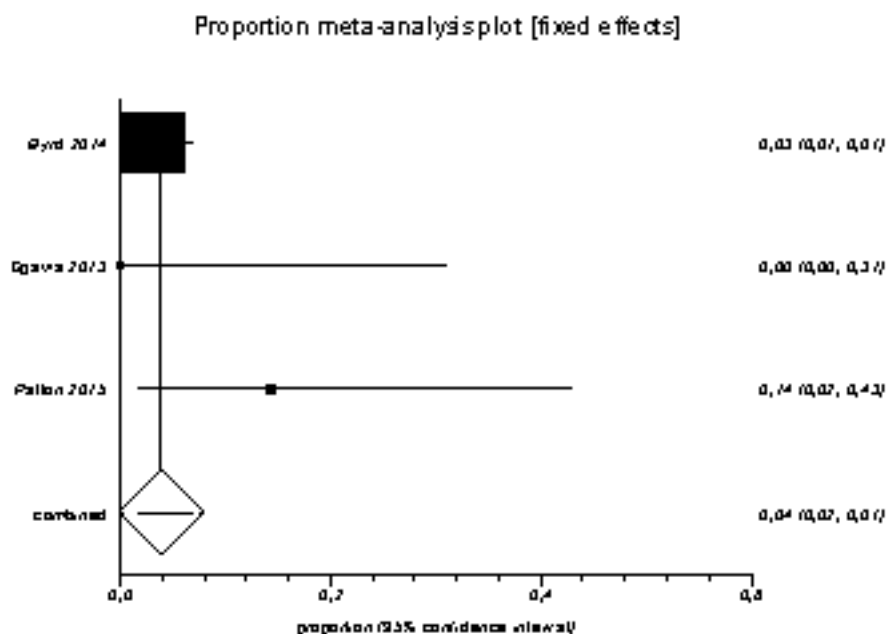
Ryc. 127. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania obrzęku obwodowego (Cochran Q p=0,10).



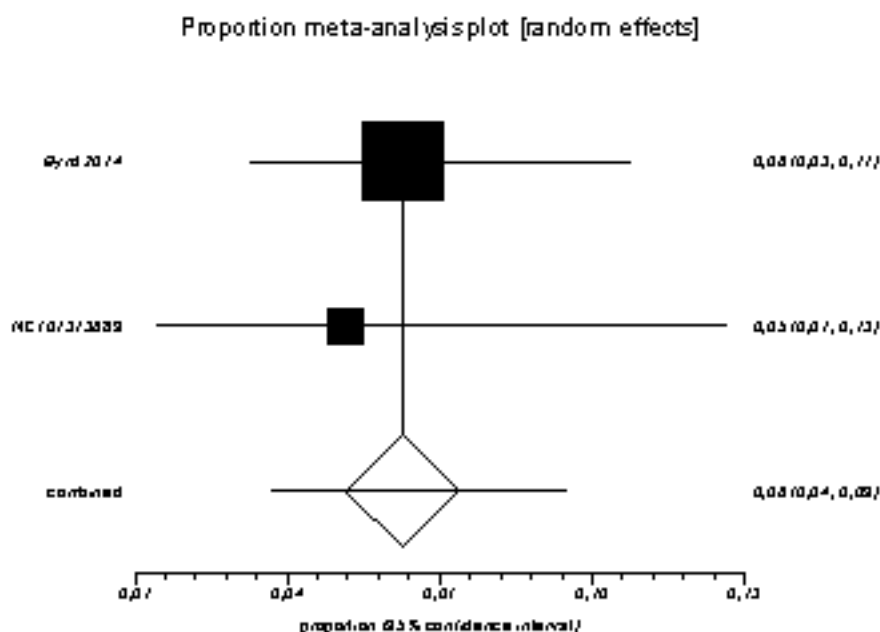
Ryc. 128. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania reakcji na podanie leku ( $I^2=97,1\%$ )



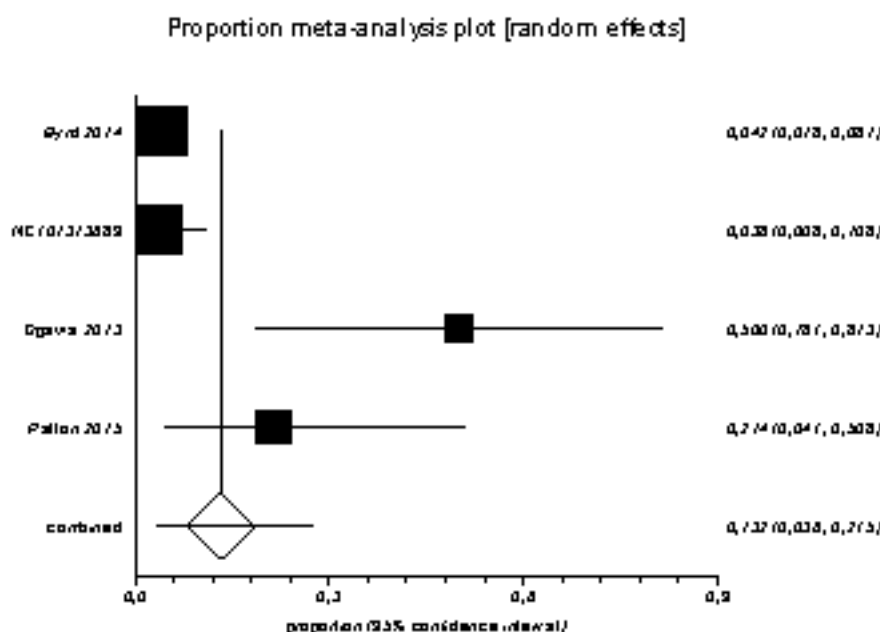
Ryc. 129. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania reakcji na podanie leku co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=36,3\%$ )



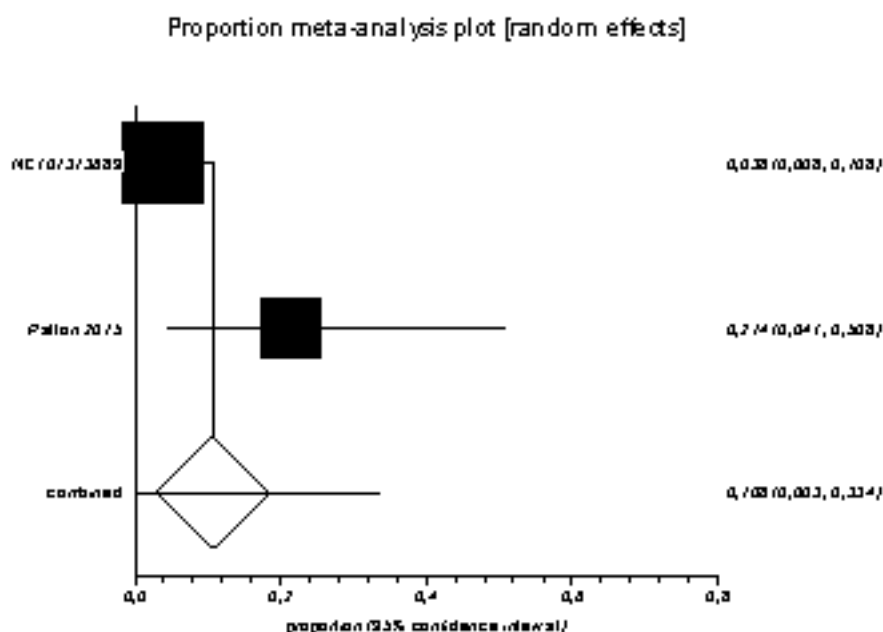
Ryc. 130. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania wymiotów (Cochran Q p=0,80)



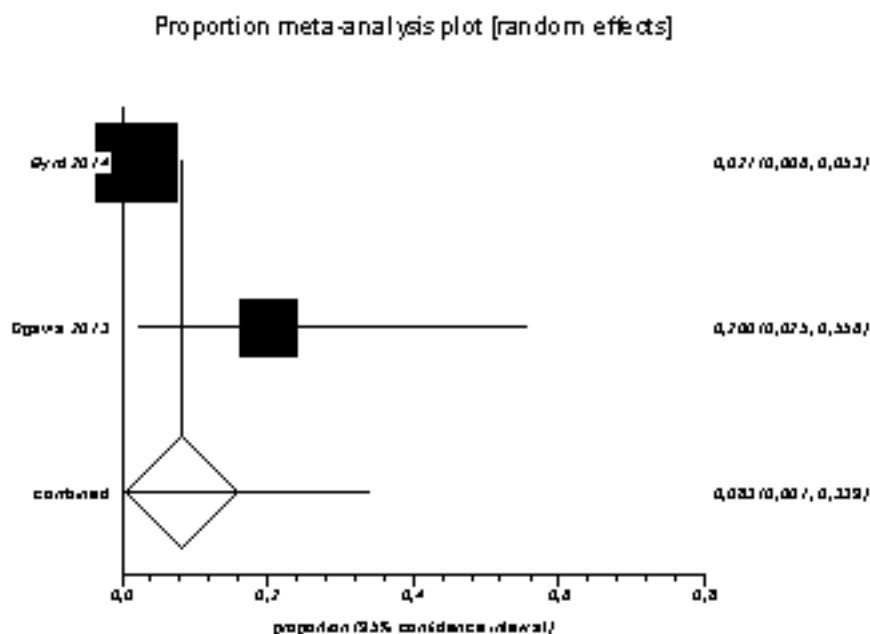
Ryc. 131. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania wysypki (I<sup>2</sup>=83,4%).



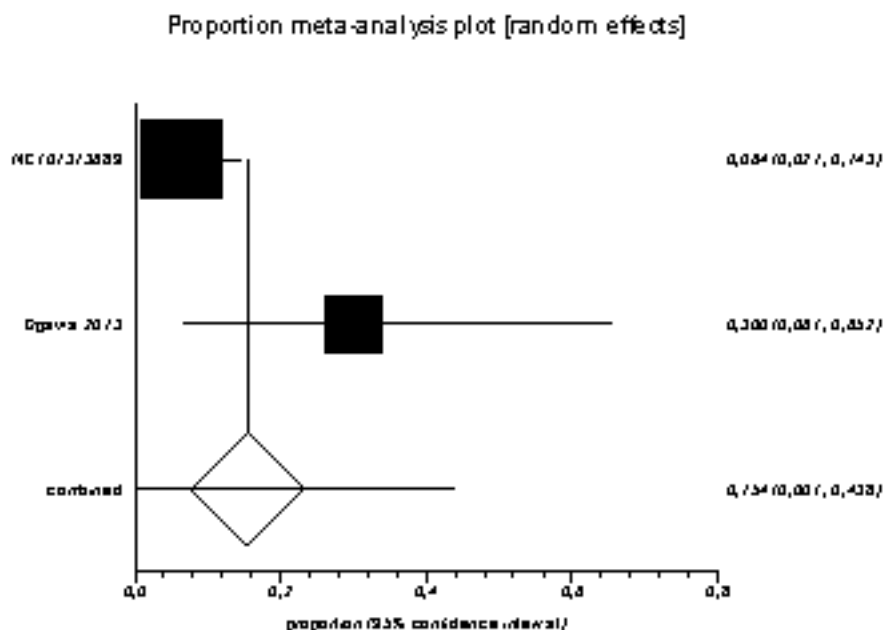
Ryc. 132. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zeczerwienienia skóry (Cochran Q p=0,04).



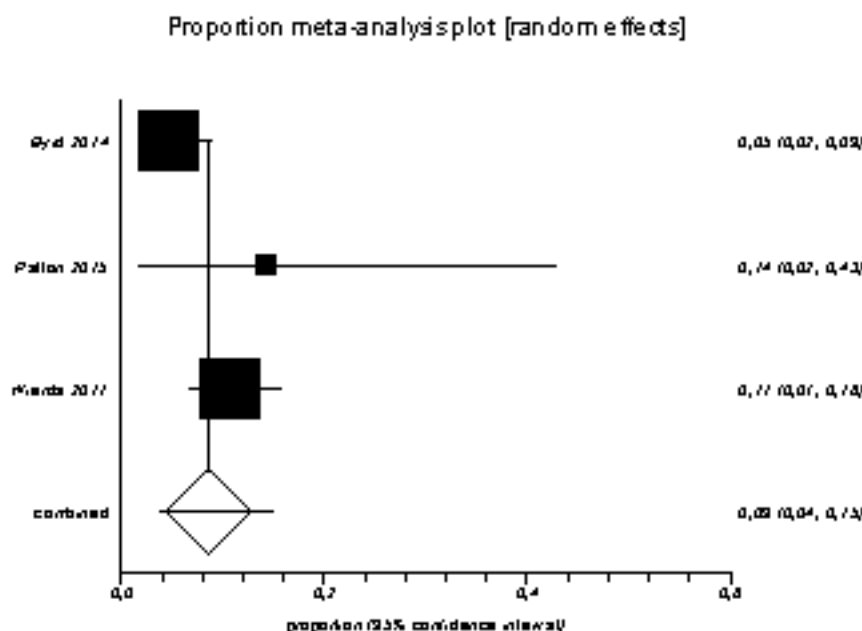
Ryc. 133. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zapalenia jamy ustnej (Cochran Q p=0,03).



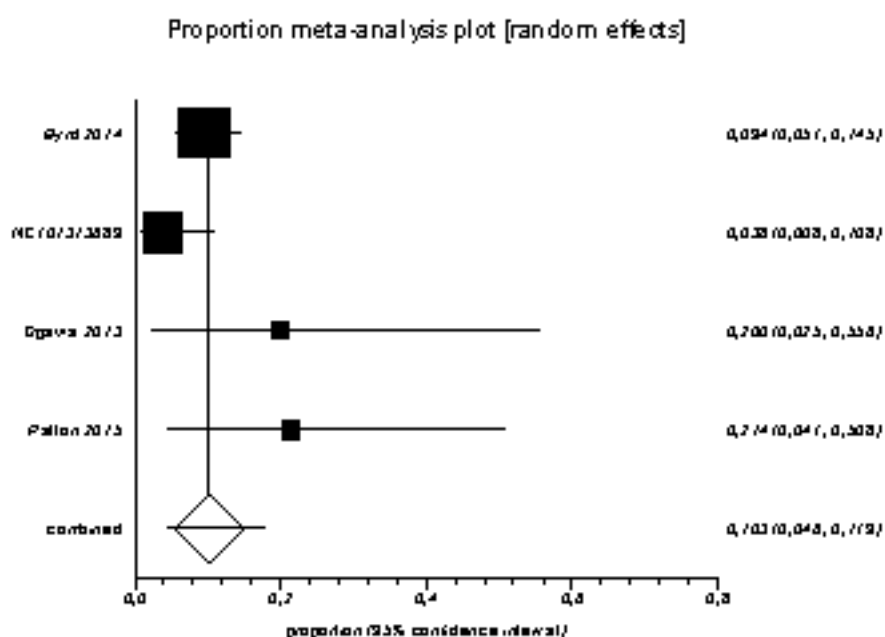
Ryc. 134. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zapalenia nosa i gardła (Cochran Q p=0,04).



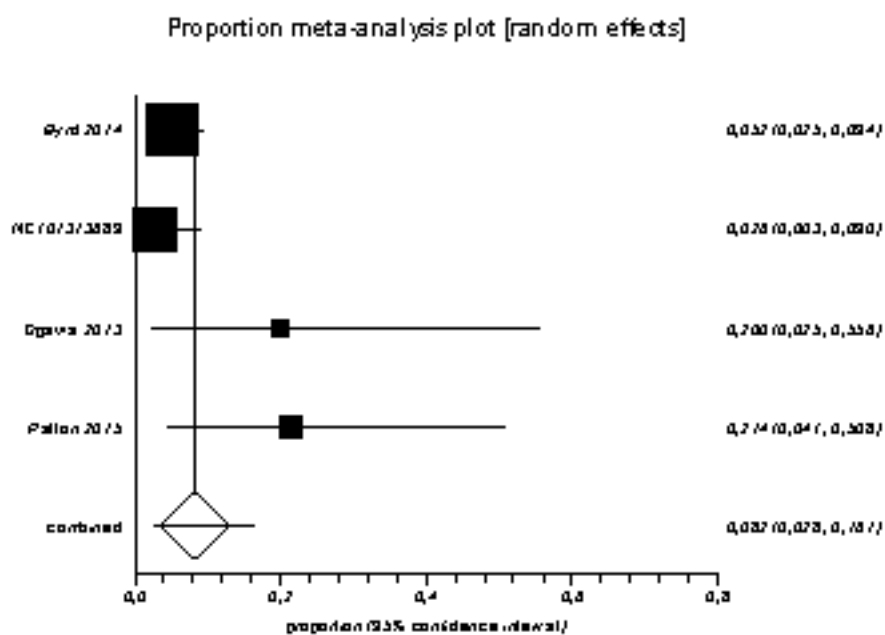
Ryc. 135. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zapalenia płuc co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=66,9\%$ ).



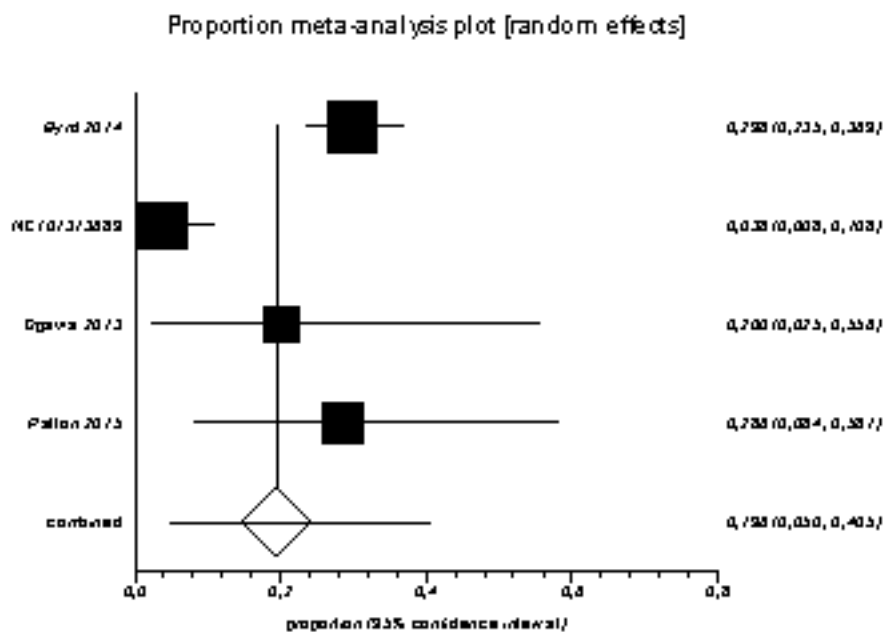
Ryc. 136. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zaparć ( $I^2=55,8\%$ ).



Ryc. 137. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość zawrotów głowy ( $I^2=63,5\%$ ).



Ryc. 138. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zmęczenia (P=90,3%).



## 8.10 Charakterystyka badań pierwotnych schematu BR

### 8.10.1 Metodologia i wiarygodność

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT schematu BR (NCT01056510), 1 niekontrolowane badanie kliniczne (Fischer 2011) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Dziętczenia 2011). W badaniach Fischer 2011 i Dziętczenia 2011 wzięli udział wyłączenie pacjenci z nawrotową i/lub oporną postacią CLL, natomiast w badaniu NCT01056510 pacjenci z R/R CLL stanowili podgrupę badanych. Dawkowanie schematu BR nieznacznie różniło się w badaniu Dziętczenia 2011 dawką rytuksymabu. Ponadto w badaniu Dziętczenia 2011 jeden pacjent przyjmował bendamustynę w mono terapii.

Szczegółowy opis dawkowania bendamustyny i rytuksymabu w badaniach przedstawiono Tab 73.

Szczegółowe charakterystyki zakwalifikowanych badań schematu BR przedstawiono w Tab 74, Tab 75 i Tab 76.

**Tab. 73. Dawkowanie poszczególnych leków schematu BR w zakwalifikowanych badaniach.**

Parametr	Badanie Dziętczenia 2011	Fischer 2011	NCT01056510
Dawkowanie bendamustyny	bendamustyna 70 mg/m <sup>2</sup> 2. i 3. dnia cyklu	bendamustyna 70 mg/m <sup>2</sup> 1. i 2. dnia cyklu	bendamustyna 70 mg/m <sup>2</sup> 1. i 2. dnia cyklu
Dawkowanie rytuksymabu	rytuksymab 375mg/m <sup>2</sup> w 1. dnia cyklu	rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> 0 dnia cyklu 1. i 500 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia kolejnych cykli;	rytuksymab 375mg/m <sup>2</sup> w 1. dnia cyklu 1. i 500 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia kolejnych cykli
Długość cyklu	bd	28 dni	28 dni
Maksymalna liczba cykli	6	6	6



Tab. 74. Charakterystyka kontrolowanego badania klinicznego schematu BR zakwalifikowanego do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
NCT01056510 <sup>57</sup>	wieloośrodkowe, Finlandia, Francja, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania	357 (w tym 116 z nawrotową CLL)	8 miesięcy (maksymalny okres obserwacji 4,5 roku)	pacjenci z CLL	bendamustyna 90 (I linia)/70 (II linia) mg/m <sup>2</sup> 1. i 2. dnia cyklu + rytuksymab 375mg/m <sup>2</sup> w 1. dnia cyklu 1. i 500 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia kolejnych cykli (N=178, w tym 57 z nawrotową CLL)	chlorambucyl 10 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.-7. cyklu + rytuksymab 375mg/m <sup>2</sup> w 1. dnia cyklu 1. i 500 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia kolejnych cykli (N=179, w tym 59 z nawrotową CLL)	118 (33%)	randomizowane, badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartą, równoległe

Tab. 75. Ocena jakości kontrolowanego badania klinicznego schematu BR zakwalifikowanego do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punkcja sumaryczna wg Jadad					
NCT01056510	bd	1	0	1	2	Tak	IIA	bd	ITT	Hoffmann-La Roche

Tab. 76. Metodologia i wiarygodność badań prospektywnych, niekontrolowanych schematu BR zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Łiczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania; podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Typ analizy	Udział sponsora
Dzięcio- nia 2011 <sup>28</sup>	1 ośrodek, Polska	oporna lub nawrotowa postać CLL	16	BR (dawkozanie: rytuksy- mab 375mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 cyklu, bendamustyna 70 mg/m <sup>2</sup> 2. i 3. dzień cyklu, N=15); bendamustyna w monoterapii (dawkozanie: 100mg/m <sup>2</sup> dzień 1 i 2 cyklu, maksymalnie 6 cykli, N=1)	mediana okresu ob- szerwacji 23 miesiące (zakres 3-42 miesiące)	3 (19) otrzymała mniej niż 3 cykle BR; żaden pacjent nie otrzymał 6 cykli BR.	nie dotyczy	seria przypadków - badanie pre- test/posttest; IVA	ITT/ACA	bd
Fischer 2011 <sup>29</sup>	32 ośrodki, Niemcy	oporna i/lub nawrotowa postać CLL	78	BR (dawkozanie: bendamu- styna 70 mg/m <sup>2</sup> 1. i 2. dnia każdego cyklu; rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> dnia 0 pierwsze- go cyklu i 500 mg/m <sup>2</sup> dnia 1. kolejnych cykli; maksymalna liczba cykli 6; cykl trwał 28 dni)	mediana okresu ob- szerwacji 24 miesiące	18 (27) pacjentów otrzymała mniej niż 3 cykle BR; 34 (44) otrzymała mniej niż 6 cykli BR.	nie dotyczy	wieloośrodkowe, badanie kliniczne II fazy; przepro- wadzone metodą otwartą; IVA	ITT/ACA	F. Hoffmann- La Roche, Mundipharma, German Can- cer Aid.

### 8.10.2 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach schematu BR zakwalifikowanych do analizy przedstawiono w Tab. 77.

**Tab. 77. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach schematu BR zakwalifikowanych do analizy klinicznej**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Dzietchenia 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>oporna lub nawrotowa postać CLL;</li> </ul>	bd
Fischer 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza CLL zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG;</li> <li>nawrotowa i/lub oporna postać CLL [oporność zdefiniowana jako brak całkowitej lub częściowej remisji po leczeniu lub progresja w ciągu 6 miesięcy];</li> <li>co najmniej 1 wcześniejsza terapia, ale nie więcej niż 3;</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>stan sprawności wg WHO 0-2;</li> <li>przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni;</li> <li>brak zaburzeń funkcji nerek i wątroby</li> </ul>	bd
NCT01056510	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby dorosłe (<math>\geq 18</math> r.ż.);</li> <li>przewlekła białaczka limfocytowa;</li> <li>aktywna postać CLL, stopień zaawansowania wg klasyfikacji Binet B lub C;</li> <li>brak możliwości leczenia fludarabiną;</li> <li>w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia II linią, dozwolonymi lekami I linii były wyłącznie rytuksymab i/lub chlorambucyl;</li> <li>stan sprawności w skali ECOG <math>\geq 2</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których nawrót choroby wystąpił <math>&lt; 12</math> miesięcy od pierwszej dawki rytuksymabu i/lub chlorambucylu w I linii;</li> <li>przebyty lub planowany przeszczep komórek macierzystych;</li> <li>radioimmunoterapia w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>transformacja choroby do agresywnego nowotworu z komórek B;</li> <li>stosowanie innej terapii przeciwnowotworowej lub <math>\geq 20</math> mg prednisonu dziennie lub jego ekwiwalentu</li> </ul>

W badaniach Fischer 2011 i Dzietchenia 2011 wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci z CLL, natomiast w badaniu NCT01056510 pacjenci kwalifikujący się do II linii leczenia CLL stanowili podgrupę badanych. Dodatkowo w badaniu NCT01056510 wzięli udział pacjenci, u których nie można zastosować leczenia fludarabiną.

W badaniu Dziełtczenia 2011 liczba wcześniejszych terapii wyniosła śr. 3 (zakres 2-6), w badaniu Fischer 2011 mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (zakres 1-5), natomiast w badaniu NCT01056510 pacjenci przyjmowali wcześniej 1 terapię.

W badaniu Dziełtczenia schemat R-CHOP przyjmowało wcześniej 7 (44%) pacjentów, schemat FCR 5 (31%) pacjentów a leczenie rytuksymabem w połączeniu z metyloprednizolonem otrzymywało 4 (25%) pacjentów. W badaniu Fisher 2011 liczba pacjentów przyjmujących wcześniej rytuksumab w schemacie lub w monoterapii wynosiła 7 (9%) osób, a u 22 (28%) osób wystąpiła oporność na fludarabinę. W badaniu NCT01056510 pacjenci byli leczeni wcześniej rytuksymabem i/lub chlorambucylem.

Odsetek pacjentów z del17p w badaniu Dziełtczenia 2011 wynosił 13% a z del11p wynosił 6%, natomiast w badaniu Fischer 2011 te same delecje odnotowano u 18% i 21% pacjentów.

Szerszą charakterystykę pacjentów w badaniach przedstawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Charakterystyka populacji w badaniach schematu BRzakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Interwencja	Wiek, średnia (sd), mediana (zakres), lata	Płeć męska n (%)	Histologia podczas diagnozy, n (%)		Stopień zaawansowania Rai, n (%)					Stopień zaawansowania Binet, n (%)				
				CLL	SLL	0	I	II	III	IV	brak danych	A	B	C	brak danych
Dzietzteni a 2011	BR (N=16; w tym 1 (6) osoba bendarustyna w monoterapii)	60 (52-78)	9 (56)	16 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (31)	4 (25)	7 (44)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
Fischer 2011	BR (N=78)	66 (42-86)	51 (65)	78 (100)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	14 (19)	25 (32)	36 (48)	3 (4)
NCT01056 510	BR (178, w tym 57 z nawrotową CLL)	70,6 (9,87)	105 (59)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	178 (100)	0 (0)	
Badanie	Stan sprawności wg WHO/ECOG					Wielkość guza ≥ 5 cm (maksymalna limfadenopatia), n (%)	Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)		Cytopenia			Wcześniejsze terapie			
	0	1	2	3	brak danych		delecja chromosomu 11q22.3	delecja chromosomu 17p13.1	bezwzględna liczba neutrofilów ≤ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	hemoglobina ≤ 11 g/dl, n (%)	płytki ≤ 100 × 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	mediana (zakres)	≥ 3, n (%)		
Dzietzteni a 2011	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (6)	2 (13)	bd	bd	bd	sr. 3 (2-6)	bd		
Fischer 2011	33 (42)	40 (51)	2 (3)	0 (0)	3 (4)	bd	16 (21)	14 (18)	bd	(≤ 10) 14 (18)	(< 100) 30 (39)	2 (1-5)	bd		
NCT01056 510	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	max. 1 u pacjentów z nawrotową CLL	0 (0)		

Badanie	Rodzaj wcześniejszych terapii, n (%)											Oporność na analogi puryn, n (%)	Oporność na leki alkilujące, n (%)	Czas od ostatniej terapii, mediana [zakres], miesiące
	lek alkilujący	bendamustyna	analog puryny (analogi nukleozydów)	anty-CD20 (łącznie)		rytuksymab		ofatumumab		alemtuzumab	allo-SCT			
				schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat					
Dziwczyna 2011	6 (38) Chb	0 (0)	16 (100)	bd	bd	7 (44) R-CHOP; 5 (31) PCR; 4 (25) R+HDMP	7 (44) R-CHOP; 5 (31) PCR	0 (0)	0 (0)	3 (19)	bd	bd	bd	bd
Fischer 2011	32 (41) Chb	3 (4)	63 (81) Flu	bd	bd	nie więcej niż 7 (9)	nie więcej niż 6 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (6)	2 (3)	22 (28) Flu	bd	bd
NCT01056510	bd	bd	bd	bd	bd	bd*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	>12 miesiące

\*przed włączeniem do badania pacjenci mogli stosować w I linii wyłącznie rytuksymab i/lub chlorambucyl

### 8.10.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe ocenione w badaniach schematu BR przedstawiono w Tab. 79.

Odpowiedź na leczenie w badaniu Dzietzczenia 2011 i NCT01056510 oceniono zgodnie z kryteriami IWCLL 2008<sup>9</sup>, a w badaniu Fischer 2011 zgodnie z kryteriami NCI-WG z 1996 roku<sup>56</sup>. W badaniu NCT01056510 tylko jeden punkt końcowy (CR po 6 cyklach terapii) dotyczył podgrupy pacjentów leczonych BR w II linii.

Tab. 79. Zestawienie punktów końcowych w badaniach schematu BR zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Dzietzczenia 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (CR,PR);</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	
Fischer 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG dla CLL, z oceną szpiku kostnego i radiograficznym potwierdzeniem CR: ORR (wystąpienie odpowiedzi na leczenie i progresji choroby oceniali badacze a następnie weryfikowała niezależna komisja);</li> <li>• odpowiedź na leczenie uzyskana po zaprzestaniu terapii musiała trwać co najmniej 2 miesiące;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• toksyczność;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako okres pomiędzy pierwszym potwierdzeniem odpowiedzi na leczenie a wstępnym potwierdzeniem progresji choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny;</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>), zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia BR do wystąpienia progresji choroby, rozpoczęcia innej terapii z powodu dowolnego nowotworu układu krwiotwórczego lub śmierci z dowolnej przyczyny;</li> <li>• choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease, MRD</i>) w surowicy;</li> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w podgrupach pacjentów</li> </ul>
NCT01056510	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR po 6 cyklach terapii oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 w subpopulacji leczonych I linią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR po 6 cyklach terapii oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 w subpopulacji leczonych II linią;</li> <li>• CR po 6 cyklach terapii oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 w łącznej populacji;</li> <li>• odpowiedź na leczenie w subpopulacji leczonych I linią;</li> <li>• PFS w subpopulacji leczonych I linią;</li> <li>• OS w subpopulacji leczonych I linią;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie w subpopulacji leczonych I linią;</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>) w subpopulacji leczonych I linią.</li> </ul>

### 8.10.4 Skuteczność

Skuteczność schematu BR oceniono na podstawie wyników 1 randomizowanego badania klinicznego (NCT01056510), 1 niekontrolowanego badania klinicznego (Fischer 2011) oraz 1 prospektywnej serii przypadków (Dziętczenia 2011).

#### 8.10.4.1 Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby

W badaniu Fischer 2011 mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 15,2 miesiąca, a mediana przeżycia całkowitego wyniosła 33,9 miesiąca (Tab 80).

**Tab. 80. Zestawienie danych o skuteczności schematu BR z badania Fischer 2011: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.**

Punkt końcowy	BR		
	mediana, miesiące	95%CI	N
OS	33,9	(25,5; 42,1)	78
PFS	15,2	(12,5; 17,9)	78

#### 8.10.4.2 Odpowiedź na leczenie

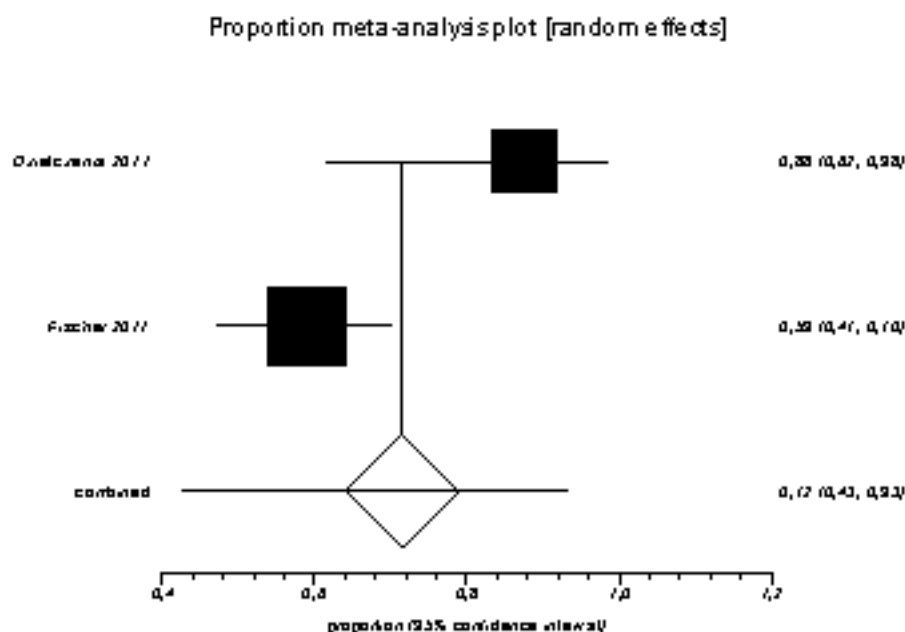
Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach schematu BR przedstawiono w Tab. 81. W przypadku ORR i CR metaanaliza danych wykazała dużą heterogeniczność danych; wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

**Tab. 81. Zestawienie danych o skuteczności schematu BR: ocena odpowiedzi na leczenie.**

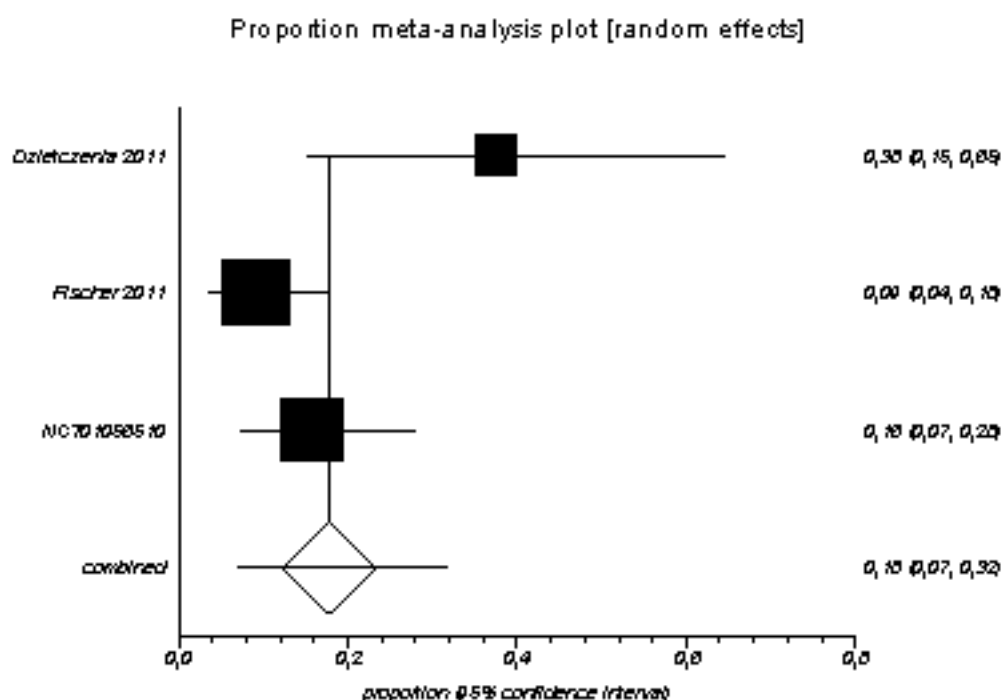
Punkt końcowy	Badanie	BR			Metaanaliz proporcji
		n	N	%	
ORR	Dziętczenia 2011 (ocena badacza)	14	16	87,5	72% (95%CI: 43; 93%) Cochran Q p=0,02 Ryc. 139
	Fischer 2011 (ocena badacza)	46	78	59,0	
CR	Dziętczenia 2011 (ocena badacza)	6	16	37,5	18% (7; 32%) [I <sup>2</sup> =72,3%] Ryc. 140
	Fischer 2011 (ocena badacza)	7	78	9,0	
	NCT01056510 (ocena badacza)	9	57	15,8	
PR/nPR	Dziętczenia 2011 (ocena badacza)	8	16	50,0	40% (95%CI: 40; 60%) Cochran Q p>0,99 Ryc. 141
	Fischer 2011 (ocena badacza)	39	78	50,0	
SD	Fischer 2011 (ocena badacza)	20	78	25,6	-
PD	Dziętczenia 2011 (ocena badacza)	2	16	12,5	8% (95%CI: 4; 14%) Cochran Q p=0,35 Ryc. 142
	Fischer 2011 (ocena badacza)	5	78	6,4	



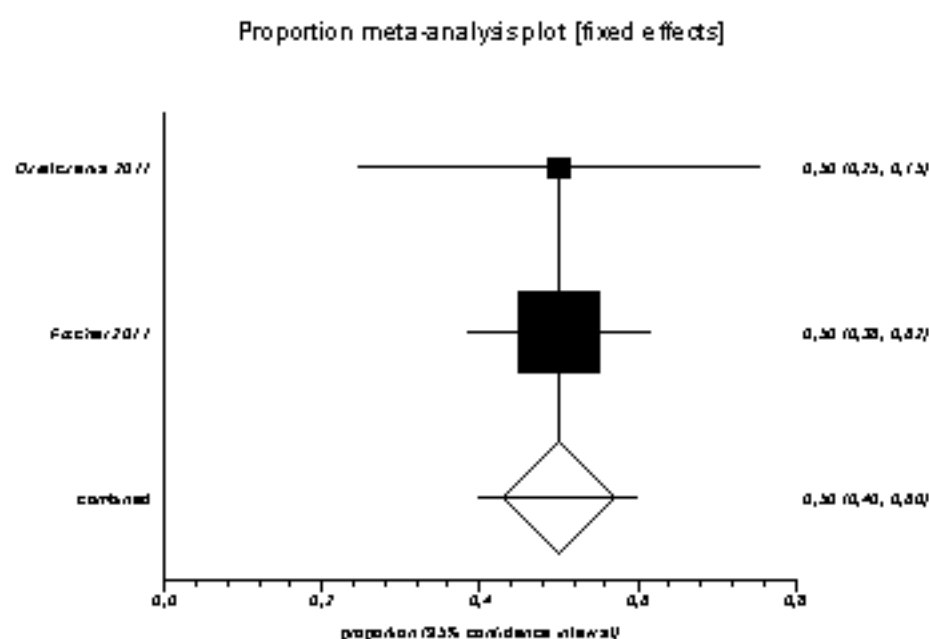
Ryc. 139. Metaanaliza skuteczności schematu BR: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; Cochran Q  $p=0,02$ ).



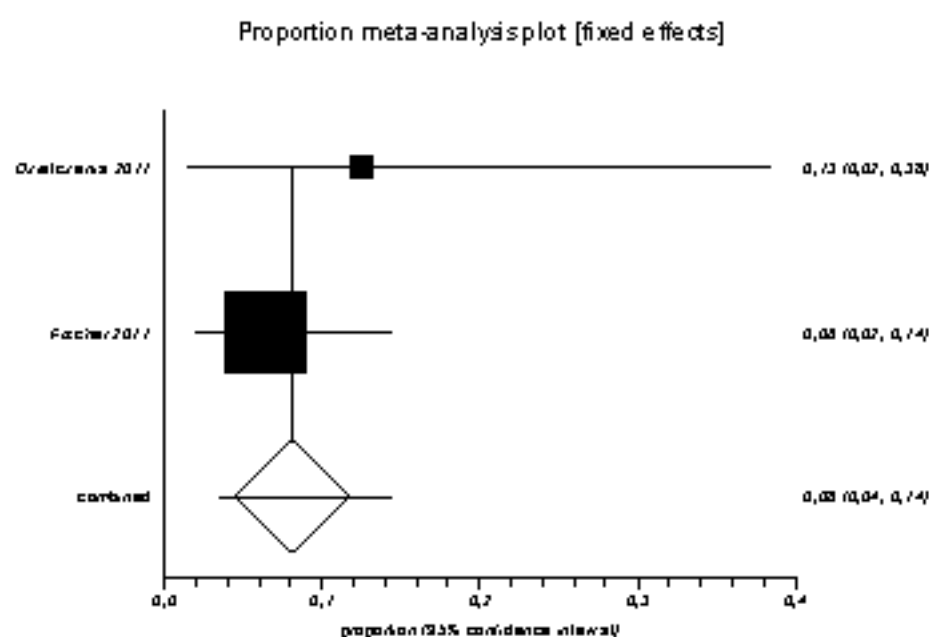
Ryc. 140. Metaanaliza skuteczności schematu BR: całkowita odpowiedź ( $I^2=72,3\%$ ).



Ryc. 141. Metaanaliza skuteczności schematu BR: częściowa odpowiedź (Cochran Q  $p > 0,99$ ).



Ryc. 142. Metaanaliza skuteczności schematu BR: progresja choroby (Cochran Q  $p = 0,35$ ).



### 8.10.5 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo schematu BR oceniono na podstawie wyników 1 randomizowanego badania klinicznego (NCT01056510), 1 niekontrolowanego badania klinicznego (Fischer 2011) oraz 1 prospektywnej serii przypadków (Dziatczena 2011). Wyniki bezpieczeństwa z badania NCT01056510 dotyczą bezpieczeństwa chorych leczonych schematem BR w I i II linii.

Zdarzeń niepożądanych doświadczyło 93% pacjentów (NCT01056510) pacjentów leczonych BR, natomiast zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia wg NCI CTCAE wystąpiły u 59% pacjentów (Fischer 2011). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 41% (NCT01056510), a częstość zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem wyniosła 5% (Fischer 2011).

Analiza danych z badań schematu BR wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 1/5 pacjentów były (bez podziału na stopnie nasilenia):

- leukopenia (25%; 2 badania; Cochran Q p=0,46);
- neutropenia (55%, NCT01056510);
- niedokrwistość (21%; NCT01056510);
- nudności (30%; 2 badania; Cochran Q p=0,75),

ponadto 19% pacjentów w badaniu Fischer 2011 przerwało leczenie z powodu toksyczności.

Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) występującymi najczęściej w badaniach schematu BR były:

- infekcje (13%; Fischer 2011);
- leukopenia (18%; Fischer 2011);
- małopłytkowość (28%; Fischer 2011);
- neutropenia (23%; Fischer 2011);
- niedokrwistość (15%; Fischer 2011).

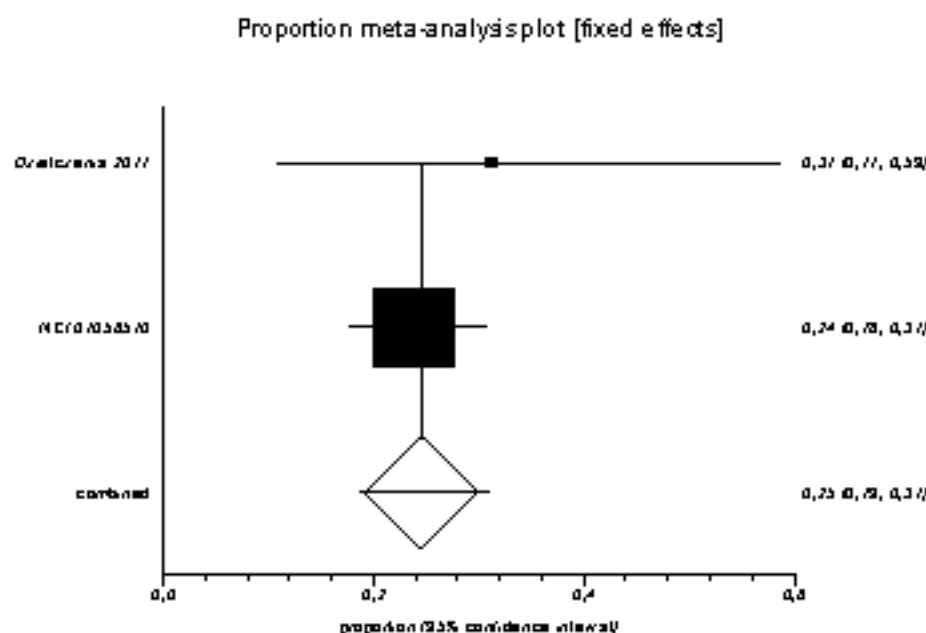
**Tabela 82. Zestawienie danych o bezpieczeństwie schematu BR: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	BR			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
<b>zdarzenia niepożądane</b>					
ogółem	NCT01056510	165	177	93,2	-
stopień ≥3	Fischer 2011	46	78	59,0	-
<b>ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	NCT01056510	73	177	41,2	-
<b>zdarzenie niepożądane powodujące zmniejszenie dawki leków o &gt;10%</b>	Fischer 2011	29	78	37,2	-
<b>zdarzenie niepożądane zakończone zgonem</b>	Fischer 2011	4	78	5,1	-
<b>przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>	Dzielenia 2011	0	16	0,0	-

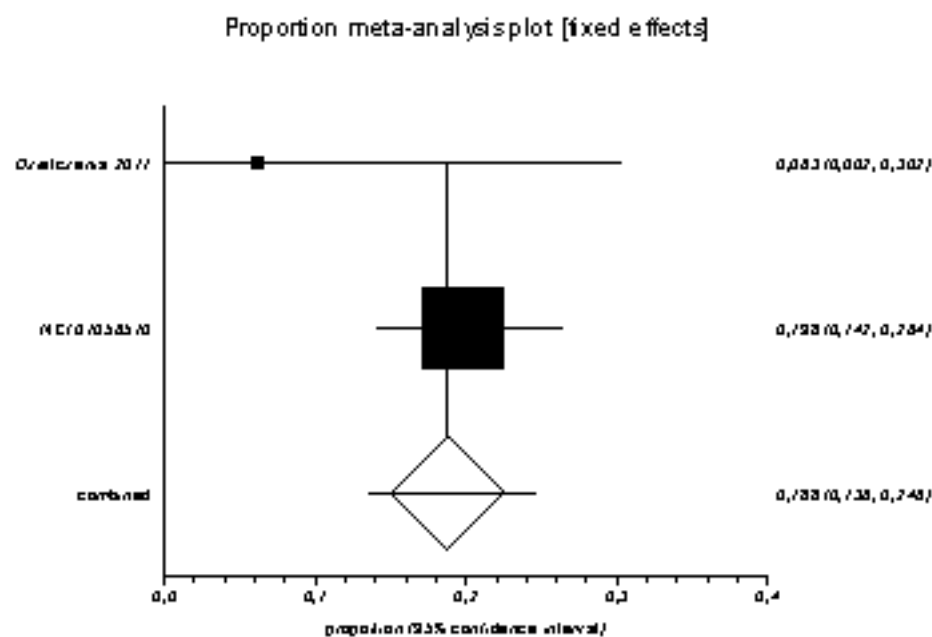
Zdarzenie niepożądane	Badanie	BR			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
przerwanie leczenia z powodu toksyczności	Fischer 2011	15	78	19,2	-
astenia	NCT01056510	29	177	16,4	-
biegunka	NCT01056510	29	177	16,4	-
ból głowy	NCT01056510	10	177	5,7	-
dreszcze	NCT01056510	16	177	9,0	-
duszność	NCT01056510	10	177	5,7	-
gorączka	NCT01056510	33	177	18,6	-
infekcje (stopień $\geq 3$ )	Fischer 2011	10	78	12,8	-
kaszel	NCT01056510	17	177	9,6	-
limfopenia	NCT01056510	30	177	17,0	-
leukopenia					
ogółem	Dziękczynia 2011	5	16	31,0	25% [19; 31%] Cochran Q p=0,46 Ryc. 150
	NCT01056510	42	177	23,7	
stopień $\geq 3$	Fischer 2011	14	78	17,9	-
małopłytkowość					
ogółem	Dziękczynia 2011	1	16	6,0	19% [14; 25%] Cochran Q p=0,19 Ryc. 144
	NCT01056510	35	177	19,8	
stopień $\geq 3$	Fischer 2011	22	78	28,2	-
neutropenia					
ogółem	NCT01056510	97	177	54,8	-
stopień $\geq 3$	Fischer 2011	18	78	23,1	-
niedociśnienie	NCT01056510	9	177	5,1	-
niedokrwistość					
ogółem	NCT01056510	40	177	20,6	-
stopień $\geq 3$	Fischer 2011	12	78	15,4	-
nudności	Dziękczynia 2011	4	16	25,0	30% [24; 36%] Cochran Q p=0,75 Ryc. 145
	NCT01056510	53	177	29,9	
obrzęk obwodowy	NCT01056510	9	177	5,1	-
reakcje na podanie leku	NCT01056510	12	177	6,8	-
świąd	NCT01056510	14	177	7,9	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	BR			Metaanaliza proporcji (95%CI)
		n	N	%	
transformacja Richtera	Dziwczena 2011	2	16	12,5	7% [3; 13%] Cochran Q p=0,26 Ryc. 146
	Fischer 2011	4	78	5,1	
wymioty	NCT01056510	18	177	10,2	-
wysypka	NCT01056510	28	177	15,8	-
zapalenie nosa i gardła	NCT01056510	10	177	5,7	-
zapalenie otrzeli	NCT01056510	8	177	4,5	-
zaparcia	NCT01056510	27	177	15,3	-
zmęczenie	NCT01056510	17	177	9,6	-
zmniejszenie apetytu	NCT01056510	14	177	7,9	-
zmniejszenie liczby neutrofilii	NCT01056510	8	177	4,5	-
zmniejszenie masy ciała	NCT01056510	13	177	7,3	-

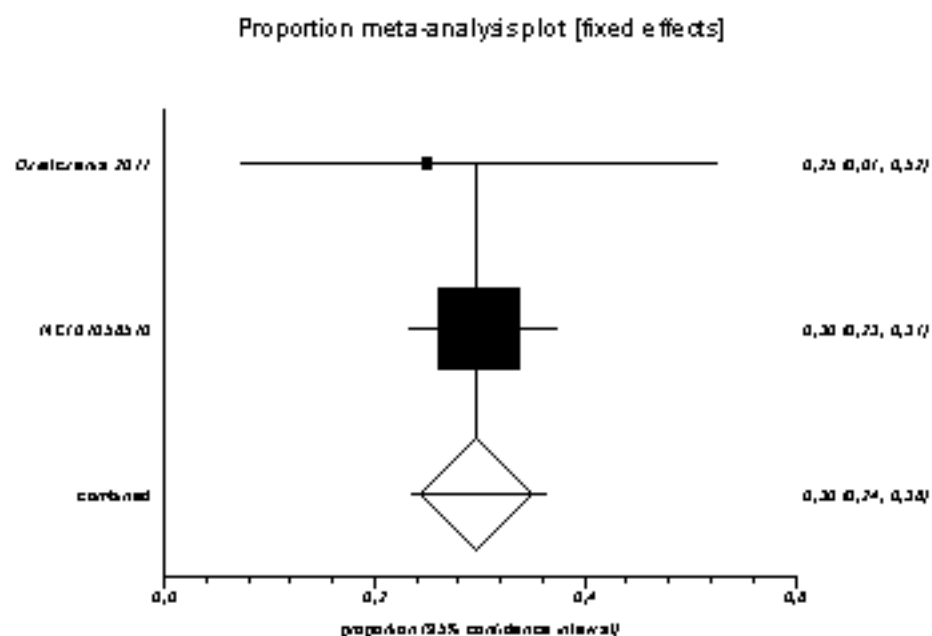
Ryc. 143. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania leukopenii ogółem (Cochran Q p=0,46).



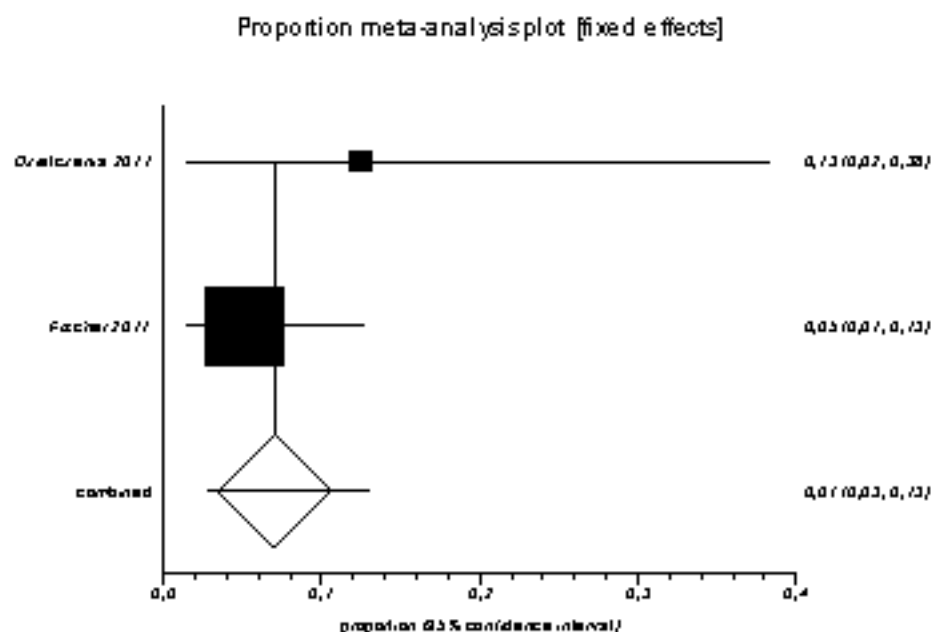
Ryc. 144. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania małopłytkowości ogólnem (Cochran Q p=0,19).



Ryc. 145. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania nudności (Cochran Q p=0,75).



Ryc. 146. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania transformacji Richtera (Cochran Q p=0,26).



## 8.11 Charakterystyka badań pierwotnych schematu R+HDMP

### 8.11.1 Metodologia i wiarygodność

Do analizy klinicznej włączono 1 niekontrolowane badanie kliniczne schematu R+HDMP (Pileckyte 2011), 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Castro 2008).

We wszystkich badaniach schematu R+HDMP wziął udział wcześniej leczeni pacjenci chorzy na CLL. Dawkowanie schematu R+HDMP nieznacznie różniło się między badaniami dawką rytuksymabu. Szczegółowy opis dawkowania schematu R+HDMP w badaniach przedstawiono w Tab. 83.

Szczegółowe charakterystyki zakwalifikowanych badań schematu R+HDMP przedstawiono w Tab. 84, Tab. 85 i Tab. 86.

**Tabela 83. Dawkowanie poszczególnych leków schematu R+HDMP w zakwalifikowanych badaniach.**

Parametr	Badanie Castro 2008	Dungarwalla 2008	Pileckyte 2011
Dawkowanie rytuksymabu	rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> dnia 1., 3., 5., 8., 17., 22. cyklu 1. i w dniach 1., 8., 15., i 22. cyklu 2. i 3.	rytuksymab 375mg/m <sup>2</sup> 1. dnia cyklu;	rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia i 500 mg/m <sup>2</sup> 5. dnia cyklu 1., następnie 500 mg/m <sup>2</sup> 1. i 5. dnia cyklu 2., następnie 500 mg/m <sup>2</sup> dnia 1. cykli 3-6
Dawkowanie metyloprednizolonu	HDMP 1g/m <sup>2</sup> dziennie przez 5 kolejnych dni cyklu	HDMP 1g/m <sup>2</sup> dziennie przez 5 kolejnych dni cyklu	HDMP 1g/m <sup>2</sup> dziennie przez 5 kolejnych dni cyklu
Długość cyklu	28 dni	28 dni	21 dni
Maksymalna liczba cykli	3	6	6



Tab. 84. Charakterystyka kontrolowanych badań klinicznych schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Dunbarwalla 2008 <sup>80</sup>	1 ośrodek, Wielka Brytania	14 pacjentów w badaniu i 14 pacjentów w historycznej grupie kontrolnej	bd	wcześniej leczeni pacjenci z zaawansowaną postacią CLL	R+HDMP (dawkowanie: rytuksymab 375mg/m <sup>2</sup> pierwszego dnia cyklu; HDMP 1 g/m <sup>2</sup> dziennie przez 5 kolejnych dni cyklu); cykl trwał 28 dni; maksymalna liczba cykli 6; N=14	HDMP; N=14	5 (36) pacjentów przerwało leczenie R+HDMP; 2 (14) otrzymało mniej niż 3 cykle R+HDMP; 6 (43) otrzymało mniej niż 6 cykli R+HDMP	jednoośrodkowe, badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną

Tab. 85. Ocena jakości kontrolowanych badań klinicznych schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randominizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punkta-cja sumaryczna wg Jadad					
Dunbarwalla 2008	nd	nd	nd	nd	nd	bd	III C	bd	ITT/ACA	bd

Tab. 86. Metodologia i wiarygodność badań prospektywnych, niekontrolowanych schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka	Czas obserwacji	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania/leczenia, n(%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania; podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Typ analizy	Udział sponsora
Castro 2009 <sup>61</sup>	1 ośrodek, USA	oporna na fludarabinę postać CLL w trakcie nawrotu ze wskazaniami do leczenia	14	R+HDMP (dawkozowanie: rytuksymab 375mg/m <sup>2</sup> dnia 1., 3., 5., 8., 17., 22. pierwszego cyklu i w dniach 1., 8., 15., i 22. cyklu 2. i 3.; HDMP 1 g/m <sup>2</sup> dziennie przez 5 kolejnych dni cyklu); cykl trwał 28 dni	mediana okresu obserwacji 40 miesięcy (zakres 4-65)	0 (0); wszyscy pacjenci otrzymali 3 planowane cykle leczenia	nie dotyczy	seria przypadków - badanie pretest/posttest; IVA	ITT/ACA	National Institutes of Health Grant P01-CA081534 (TK), National Institutes of Health Grant K08-CA106805-01 (JEC); rytuksymab dostarczył Genentech Inc.
Pileckyte 2011 <sup>62</sup>	2 ośrodki, Litwa	wcześniej leczona CLL wysokiego ryzyka	29	R+HDMP typu dose-dense (dawkozowanie: rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia i 500 mg/m <sup>2</sup> 5. dnia cyklu 1, następnie 500 mg/m <sup>2</sup> 1. i 5. dnia cyklu 2, następnie 500 mg/m <sup>2</sup> dnia 1. cykli 3-6; HDMP 1 g/m <sup>2</sup> dziennie przez 5 kolejnych dni cyklu); cykl trwał 21 dni	mediana okresu obserwacji 22 miesiące (zakres 1-37)	6 (21) otrzymało mniej niż 6 cykli R+HDMP	nie dotyczy	dwuośrodkowe, badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartą; IVA	ITT/ACA	European Economic Area (Iceland, Liechtenstein and Norway); Norwegian Financial Mechanism grant No. 2004-LT0040-IP-1666

### 8.11.2 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy przedstawiono w Tab. 87.

**Tab. 87. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Castro 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CLL;</li> <li>• wskazanie do zastosowania leczenia zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG;</li> <li>• oporność na fludarabinę, zdefiniowana jako co najmniej 1 wcześniejsza terapia zawierająca fludarabinę po której nie uzyskano całkowitej ani częściowej remisji (CR, PR), w trakcie której wystąpiła progresja choroby (lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu terapii) lub nietolerancja leczenia;</li> <li>• stan sprawności wg ECOG ≤2;</li> <li>• brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby i nerek;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nietolerancja glukokortykoidów;</li> <li>• krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie;</li> </ul>
Dungarwalla 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaawansowana postać CLL, wcześniej intensywnie leczona;</li> </ul>	
Pileckyte 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza CLL CD20+;</li> <li>• wskazanie do zastosowania leczenia zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG;</li> <li>• nawrót lub progresja choroby po co najmniej 1 wcześniejszej chemioterapii;</li> <li>• CLL wysokiego ryzyka z punktu klinicznego lub biologicznego, zdefiniowana jako progresja lub stabilizacja choroby podczas terapii fludarabiną, nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia fludarabiną i/lub co najmniej jeden z czynników genetycznych: del17p, del11q, trisomia 12 potwierdzona metodą FISH lub mutacja TP53 potwierdzona sekwencjonowaniem;</li> <li>• wiek ≥18 lat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nietolerancja egzogennych białek lub objawy nadwrażliwości na wcześniejsze leczenie rytuksymabem;</li> <li>• aktywna infekcja;</li> <li>• gruźlica;</li> <li>• infekcja grzybiczna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• wrzody;</li> <li>• ciężka choroba wątroby;</li> <li>• choroby alergiczne wymagające przewlekłego stosowania glukokortykosteroïdów.</li> </ul>

We wszystkich badaniach schematu R+HDMP wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci chorzy na CLL.

Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 2 w badaniach Castro 2008 i Dungarwalla 2008 oraz 1 w badaniu Pileckyte 2011. Najintensywniej leczeni przed terapią R+HDMP byli pacjenci z badania Dungarwalla 2008, w którym co najmniej 3 wcześniejsze terapie

stosowało 43% pacjentów. Najczęściej stosowanymi lekami były leki alkilujące i analogi puryn. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 wyniósł 21% w badaniu Castro 2008 i 36% w badaniu Dungarwalla 2008. Mediana czasu od ostatniej terapii w badaniu Pileckyte 2011 wyniosła 4 miesiące.

Oporność na fludarabinę wystąpiła u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania Castro 2008 oraz u 34% pacjentów włączonych do badania Pileckyte 2011. Odsetek pacjentów z del17p w badaniu Castro 2008 wyniósł 7% a z del11p wyniósł 14%, natomiast te same delecje odnotowano u 7% i 36% pacjentów w badaniu w Dungarwalla 2008 oraz u 41% i 38% pacjentów w badaniu Pileckyte 2011.

Szerszą charakterystykę pacjentów w badaniach przedstawiono w Tab. 88.

Tab. 88. Charakterystyka populacji w badaniach schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Interwencja	Wiek, średnia (sd), mediana (zakres), lata	Płeć męska n (%)	Histologia podczas diagnozy, n (%)		Stopień zaawansowania Rai, n (%)						Stopień zaawansowania Binet, n (%)			
				CLL	SLL	0	I	II	III	IV	brak danych	A	B	C	brak danych
Castro 2008	R+HDMP (N=14)	62 (39-76)	11 (79)	14 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14)	2 (14)	10 (71)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
Dungarwal i 2008	R+HDMP (N=14)	63 (30-71)	8 (57)	14 (100)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	5 (36)	9 (64)	0 (0)
Pileckyte 2011	R+HDMP dose-dense (N=29)	59 (45-76)	17 (59)	29 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (24)	6 (21)	16 (55)	0 (0)	bd	bd	bd	bd

Badanie	Stan sprawności wg WHO/ECOG					Wielkość guza $\geq 5$ cm (maksymalna limfadenopatia), n (%)	Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)			Cytopenia			Wcześniejsze terapie	
	0	1	2	3	brak danych		delecja chromosomu 11q22.3	delecja chromosomu 17p13.1	bezwzględna liczba neutrofilów $\leq 1.5 \times 10^9/l$ , n (%)	hemoglobina $\leq 11$ g/dl, n (%)	płytki $\leq 100 \times 10^9/l$ , n (%)	mediana (zakres)	$\geq 3$ , n (%)	
Castro 2008	11 (79)	3 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	2 (14)	1 (7)	bd	bd	bd	2 (1-4)	2 (14)	
Dungarwal i 2008	bd	bd	bd	bd	bd	12 (86)	5 (36)	1 (7)	bd	bd	bd	2 (2-5)	6 (43)	
Pileckyte 2011	14 (49)	11 (38)	3 (10)	1 (3)	0 (0)	17 (59)	11 (38)	12 (41)	bd	bd	bd	1 (1-4)	bd	

Badanie	Rodzaj wcześniejszych terapii, n (%)											Oporność na analogi puryn, n (%)	Oporność na leki alkilujące, n (%)	Czas od ostatniej terapii, mediana [zakres], miesiące
	lek alkilujący	bendamustyna	analog puryny [analogi nukleozydów]	anty-CD20 (łącznie)		rytuksymab		ofatumumab		alemtuzumab	allo-SCT			
				schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat	schemat i monoterapia	schemat					
Castro 2008	4 (29)	0 (0)	14 (100)	3 (21)	3 (21)	3 (21)	3 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (100) Flu	bd	bd
Dungarwal i 2008	13 (93)	0 (0)	13 (93) Flu	7 (50)	4 (29)	5 (36)	4 (29)	0 (0)	0 (0)	4 (29)	1 (7)	bd	bd	bd
Pileckyte 2011	15 (52) monoterapia	bd	14 (48) Flu	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	10 (34) Flu	bd	4 (1-22)

### 8.11.3 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe ocenione w badaniach schematu R+HDMP przedstawiono w Tab. 89.

We wszystkich badaniach odpowiedź na leczenie oceniono zgodnie z kryteriami NCI-WG z 1996 roku<sup>56</sup>.

Tab. 89. Zestawienie punktów końcowych w badaniach schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Castro 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG (CR, PR, nPR);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul>	
Pileckyte 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (CR, PR) oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG, z potwierdzeniem najlepszej odpowiedzi badaniem CT;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• zmiana parametrów krwi;</li> <li>• choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD);</li> <li>• odpowiedź związana z poprawą węzłów chłonnych (ang. <i>lymph node response</i>);</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul>
Dungarwalla 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• odpowiedź całkowita i częściowa (CR, PR).</li> </ul>	

### 8.11.4 Skuteczność

Skuteczność schematu R+HDMP oceniono na podstawie wyników 1 niekontrolowanego badania klinicznego (Pileckyte 2011), 1 badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywnej serii przypadków (Castro 2008).

#### 8.11.4.1 Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby

Mediany czasu całkowitego przeżycia oraz mediany czasu przeżycia bez progresji choroby w badaniach schematu R+HDMP zestawiono w Tab. 90

**Tab. 90.** Zestawienie danych o skuteczności schematu R+HDMP: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.

Punkt końcowy	Badanie	R+HDMP		
		mediana, miesiące	95%CI	N
OS	Castro 2008	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące)	bd	14
	Dungarwalla 2008	20	bd	14
	Pileckyte 2011	31	(20; 42)	29
PFS	Dungarwalla 2008	7	bd	14
	Pileckyte 2011	12	(8; 16)	29

#### 8.11.4.2 Odpowiedź na leczenie

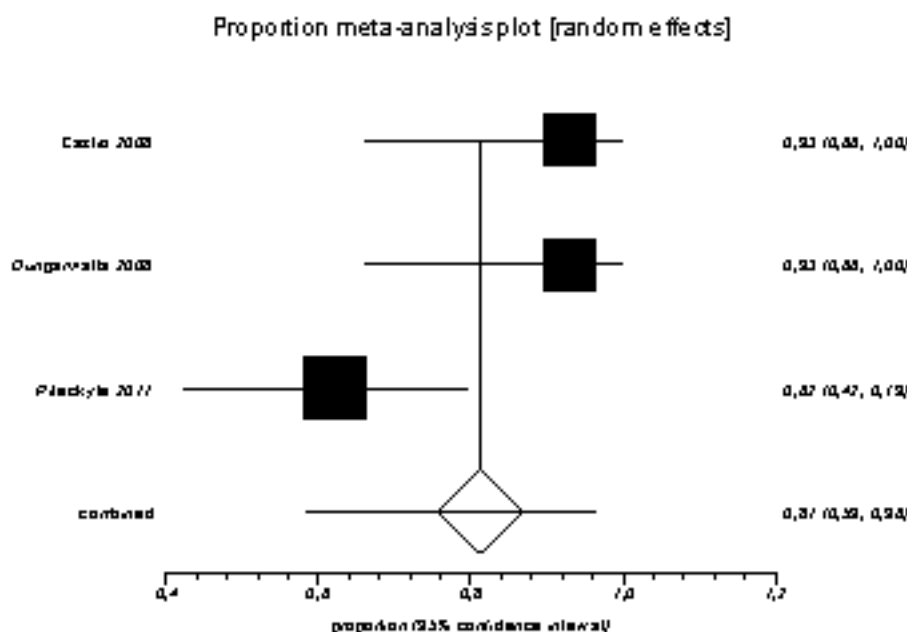
Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach schematu R+HDMP przedstawiono w Tab. 91.

**Tab. 91.** Zestawienie danych o skuteczności schematu R+HDMP: ocena odpowiedzi na leczenie.

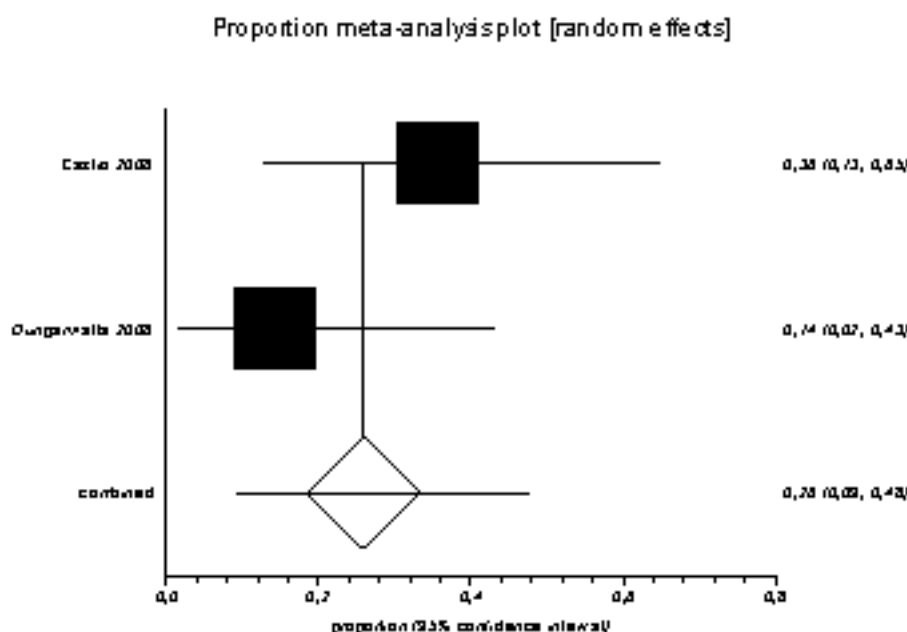
Punkt końcowy	Badanie	R+HDMP			Metaanaliza proporcji
		n	N	%	
ORR	Castro 2008 (ocena badacza)	13	14	92,9	81% (95%CI: 59; 96%) I <sup>2</sup> =72,8% Ryc. 147
	Dungarwalla 2008 (ocena badacza)	13	14	92,9	
	Pileckyte 2011 (ocena badacza)	18	29	62,1	
CR	Castro 2008 (ocena badacza)	5	14	35,7	26% (95%CI: 9; 48%) Cochran Q p=0,21 Ryc. 148
	Dungarwalla 2008 (ocena badacza)	2	14	14,3	
PR/nPR	Castro 2008 (ocena badacza)	8	14	57,1	64% (95%CI: 52; 76%) I <sup>2</sup> =72,8% Ryc. 149
	Dungarwalla 2008 (ocena badacza)	11	14	78,6	
	Pileckyte 2011 (ocena badacza)	18	29	62,1	
SD	Pileckyte 2011 (ocena badacza)	8	29	27,6	-
PD	Castro 2008 (ocena badacza)	1	14	7,1	-



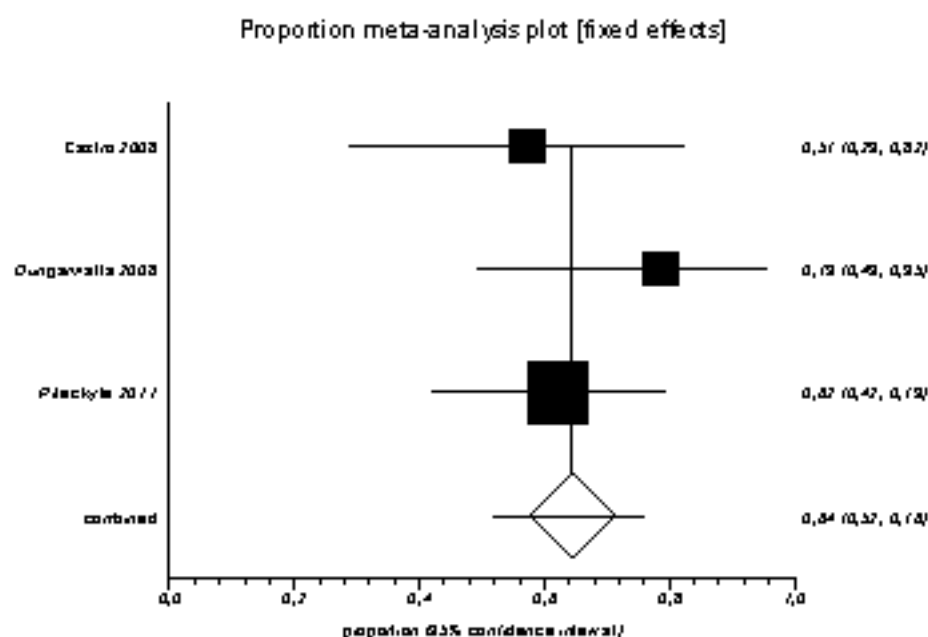
Ryc. 147. Metaanaliza skuteczności schematu R+HDMP: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR;  $P=72,8\%$ ).



Ryc. 148. Metaanaliza skuteczności schematu R+HDMP: całkowita odpowiedź (Cochran  $Q p=0,21$ ).



Ryc. 149. Metaanaliza skuteczności schematu R+HDMP: częściowa odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ).



### 8.11.5 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo schematu R+HDMP oceniono na podstawie wyników 1 niekontrolowanego badania klinicznego (Pileckyte 2011), 1 badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywnej serii przypadków (Castro 2008).

Analiza danych z badań schematu R+HDMP wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 1/5 pacjentów były (bez podziału na stopnie nasilenia):

- choroba refluksowa przełyku/niestrawność (21%; Castro 2008);
- hiperglikemia (70%; 2 badania; Cochran Q  $p < 0,01$ );
- hipokalemia (38%; Pileckyte 2011);
- infekcje (40%; 2 badania; Cochran Q  $p = 0,34$ );
- infekcje bakteryjne (36%; Dungarwalla 2008);
- kaszel (21%; Castro 2008);
- neutropenia (41%; Pileckyte 2011);
- zatrzymanie płynów (43%; Castro 2008),

ponadto 36% pacjentów w badaniu Dungarwalla 2008 przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) występującymi najczęściej w badaniach schematu R+HDMP były:

- gorączka neutropeniczna (7%; Pileckyte 2011);
- infekcje (14%; Pileckyte 2011);
- małopłytkowość (14%; Castro 2008);

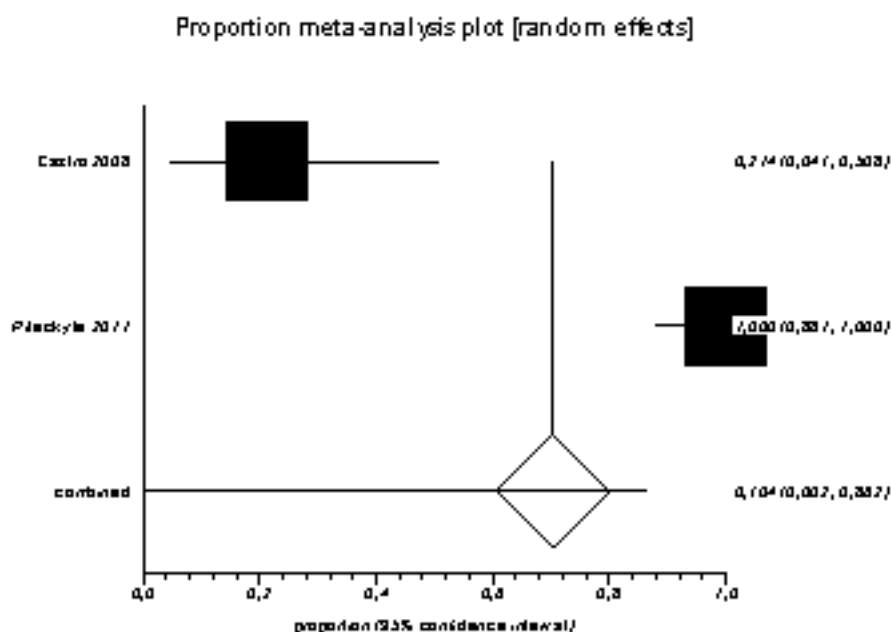
- neutropenia (24%; 2 badania; Cochran Q p=0,37);
- zapalenie płuc (9%; 2 badania; Cochran Q p=0,87).

Tab. 92. Zestawienie danych o bezpieczeństwie schematu R+HDMP: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

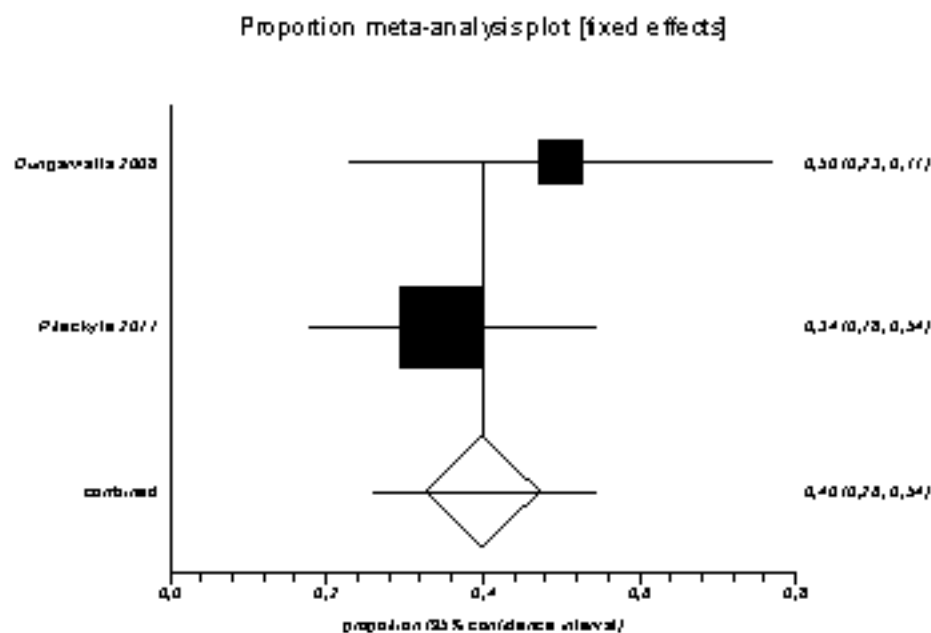
Zdarzenie niepożądane	Badanie	R+HDMP			Metaanaliza proporcji
		n	N	%	
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Dumgarwalla 2008	5	14	35,7	-
bezsenność	Castro 2008	1	14	7,1	9% (2; 19%) Cochran Q p=0,87
	Pileckyte 2011	2	29	6,9	
ból gardła	Castro 2008	2	14	14,3	-
ból nóg	Castro 2008	1	14	7,1	-
ból mięśni	Castro 2008	2	14	14,3	-
choroba refluksowa przełyku/niestrawność	Castro 2008	3	14	21,4	-
cukrzyca	Dumgarwalla 2008	1	14	7,1	-
czkawka	Castro 2008	1	14	7,1	-
dreszcze	Castro 2008	1	14	7,1	-
gorączka	Castro 2008	2	14	14,3	-
gorączka neutropeniczna (stopień ≥3)	Pileckyte 2011	2	29	6,9	-
hiperglikemia	Castro 2008	3	14	21,4	70% (0; 86%) Cochran Q p<0,01
	Pileckyte 2011	29	29	100,0	
hipokalemia	Pileckyte 2011	11	29	37,9	-
infekcje					
ogółem	Dumgarwalla 2008	7	14	50,0	40% (26; 54%) Cochran Q p=0,34
	Pileckyte 2011	10	29	34,5	
stopień ≥3	Pileckyte 2011	4	29	13,8	-
infekcje bakteryjne	Dumgarwalla 2008	5	14	35,7	-
kaszel	Castro 2008	3	14	21,4	-
małopłytkowość					
ogółem	Pileckyte 2011	3	29	10,3	-
stopień ≥3	Castro 2008	2	14	14,3	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	R+HDMP			Metaanaliza proporcji
		n	N	%	
<b>neutropenia</b>					
ogółem	Pileckyte 2011	12	29	41,4	-
stopień ≥3	Castro 2008	2	14	14,3	24% [13; 38%] Cochran Q p=0,37
	Pileckyte 2011	8	29	27,6	
niedokrwistość	Castro 2008	1	14	7,1	19% [9; 32%] Cochran Q p=0,19
	Pileckyte 2011	7	29	24,1	
niepokój	Castro 2008	1	14	7,1	-
nudności/wymioty	Castro 2008	2	14	14,3	-
omamy wzrokowe	Castro 2008	1	14	7,1	-
oportunistyczna infekcja wirusowa	Dumgarwalla 2008	2	14	14,3	-
światłowstręt	Castro 2008	1	14	7,1	-
zaburzenia elektrolitów	Castro 2008	1	14	7,1	-
zaczerwienienie skóry	Castro 2008	1	14	7,1	-
<b>zapalenie płuc</b>					
ogółem	Castro 2008	1	14	7,1	-
stopień ≥3	Castro 2008	1	14	7,1	9% [2; 19%] Cochran Q p=0,87
	Pileckyte 2011	2	29	6,9	
zastoinowa niewydolność serca	Pileckyte 2011	2	29	6,9	-
zatrzymanie płynów	Castro 2008	6	14	42,9	-
zdarzenie sercowo-naczynowe	Pileckyte 2011	5	29	17,2	-
zmęczenie	Castro 2008	3	14	21,4	12% [1; 34%] Cochran Q p=0,08
	Pileckyte 2011	1	29	3,4	
zmiany nastroju	Castro 2008	2	14	14,3	-

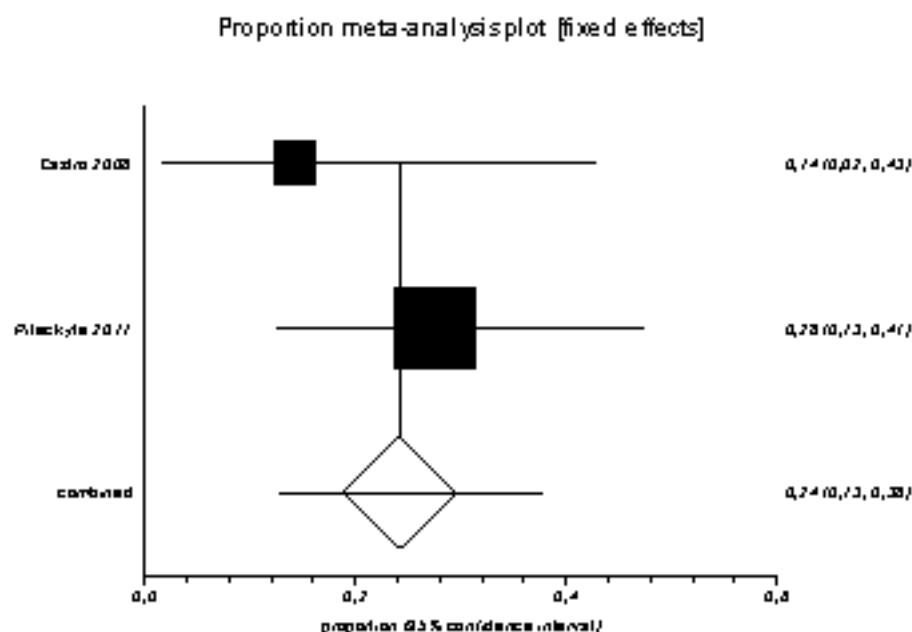
Ryc. 150. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania hiperglikemia (Cochran Q  $p < 0,01$ ).



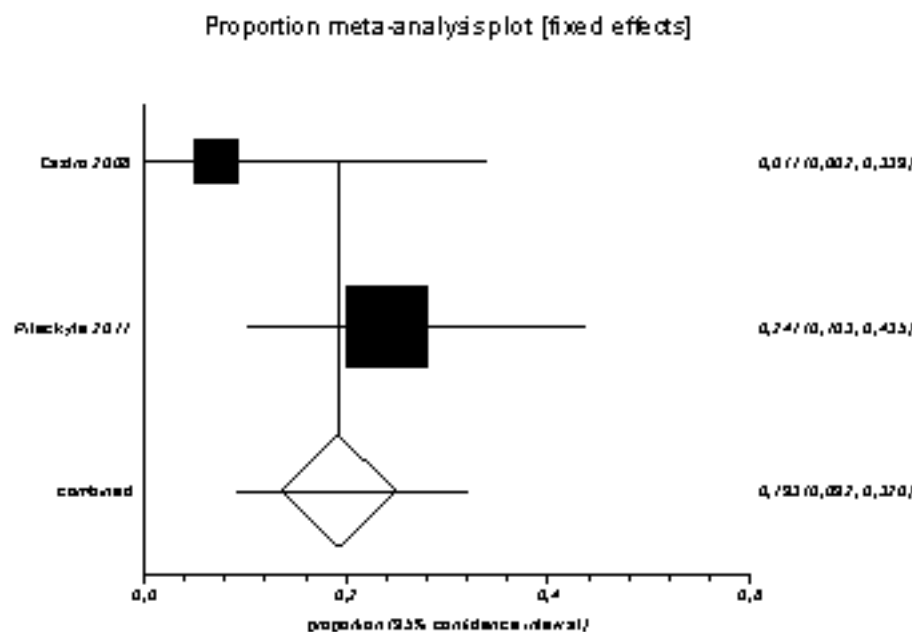
Ryc. 151. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania infekcji ogółem (Cochran Q  $p = 0,34$ ).



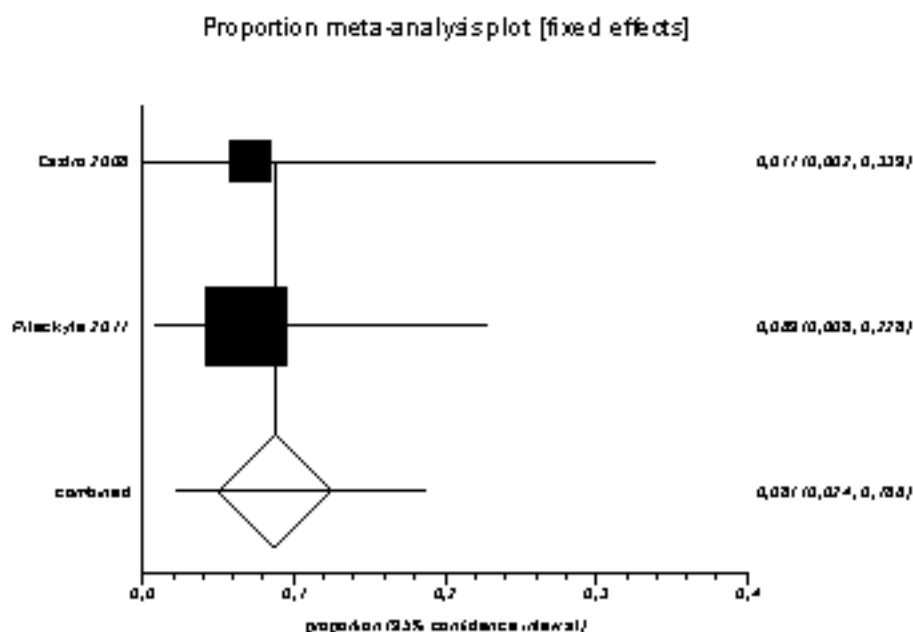
Ryc. 152. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,37).



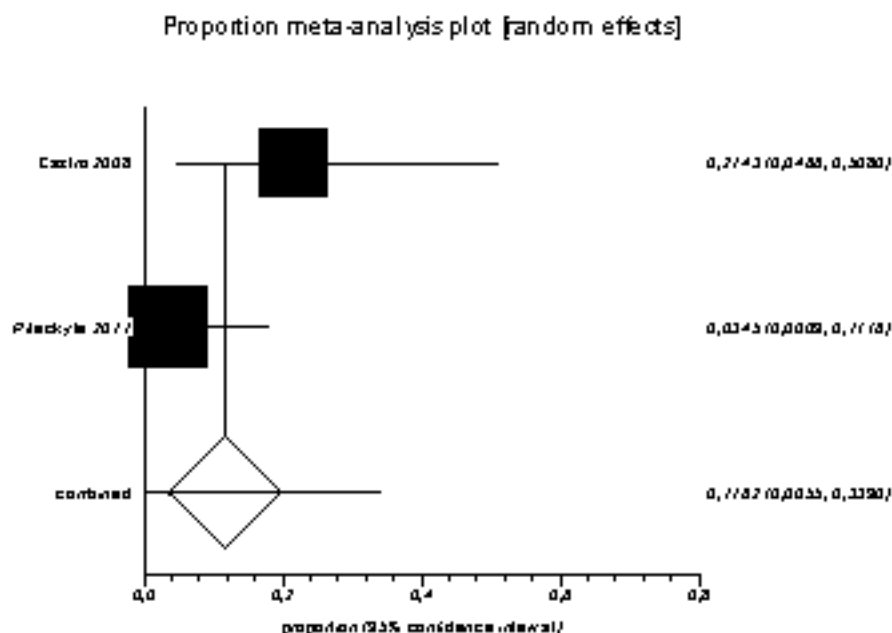
Ryc. 153. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania niedokrwistości (Cochran Q p=0,19).



**Ryc. 154.** Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania zapalenia płuc co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,87).



**Ryc. 155.** Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania zmęczenia (Cochran Q p=0,08).



**8.12 Metodyka porównania pośredniego przeprowadzonego na zlecenie firmy Janssen przez firmę Evidera<sup>63</sup>**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







### 8.13 Założenia metody porównania pośredniego Buchera<sup>66</sup>

660

J. J. Bucher et al.

gives

$$OR_{AC} = \sum w_i^2 OR_{AC(i)} / \sum w_i^2 \quad (2)$$

where  $w_i^2$  denotes a weight appropriate to the CB studies, in general not equal to  $w_i$ .

The ratio of (1) and (2) provides the indirect estimate of the difference in effect between treatments A and C. Note that if (I)  $OR_{AB(i)} = OR_{AB}$  and (II)  $OR_{CB(i)} = OR_{CB}$ , then the ratio becomes

$$\frac{OR_{AC}}{OR_{CB}} = OR_{AB} \quad (3)$$

where  $OR_{AB}$  is, conceptually, the A versus B odds ratio for any subgroup that is in common between the AB and CB studies. The special conditions (I) and (II) are equivalent to no treatment  $\times$  subgroup interaction in either set of studies. Result (3) indicates that if no such interaction is present, the indirect estimate is consistent for the true AC odds ratio. A log transformation of (3) yields

$$\ln(OR_{AC}) = \ln(OR_{AB}) - w_i(\ln OR_{CB}) \quad (4)$$

Because  $OR_{AB}$  and  $OR_{CB}$  are estimated from different studies, they are statistically independent, and hence the variance of  $OR_{AC}$  can be obtained from

$$Var(\ln OR_{AC}) = Var(\ln OR_{AB}) + Var(\ln OR_{CB}) \quad (5)$$

#### Derivation of the Test Statistics

In meta-analysis the overall measure of association  $\gamma$  (such as the odds ratio) is usually taken as a weighted average of the measures from the  $k$  principal studies, with weights being the inverse of the variance for each study, as in equation (1). Following Fleiss [70], under a null hypothesis of no association in any of the  $k$  studies ( $\gamma^2 = 0$ ), then  $\chi_{overall}^2 = \sum w_i \gamma^2$  is distributed approximately as  $\chi^2$  with  $k$  degrees of freedom, i.e.,  $\chi_k^2$ . The statistic

$$\chi_{overall}^2 = (\sum w_i \gamma^2) / (\sum w_i) \quad (6)$$

is distributed as  $\chi_k^2$ , and measures the average association across the studies. To assess the variation between studies, the term

$$\begin{aligned} \chi_{between}^2 &= \chi_{total}^2 - \chi_{overall}^2 \\ &\text{is used, distributed as } \chi_{k-1}^2. \text{ Note also that} \\ \chi_{between}^2 &= \sum w_i (\gamma - \bar{\gamma})^2. \end{aligned} \quad (7)$$

Let us now consider the situation where  $g$  studies have compared treatment A to standard treatment B or placebo and  $h$  studies have compared treatment C to standard treatment B or placebo. Our interest is in obtaining an indirect estimate of the association of A versus C. For the comparison of A versus B the overall association is given by

$$\begin{aligned} \chi_{total}^2 &= \sum_{i=1}^g w_i \gamma^2 \\ &\text{(with the sum being over the AB studies)} \text{ and its components are} \\ \chi_{overall}^2 &= (\sum_{i=1}^g w_i \gamma) / (\sum_{i=1}^g w_i) \end{aligned}$$

#### APPENDIX Effect Size Estimate

Suppose that the outcome rate for patients on treatment A in subgroup  $i$  is  $P_{A(i)}$ , and similarly for the other treatments. Subgroups might be defined in terms of age, severity of disease, or other relevant covariates. From studies comparing treatments A and B in subgroup  $i$  the treatment effect might be assessed through the odds ratio

$$OR_{AB(i)} = \frac{P_{A(i)} / (1 - P_{A(i)})}{P_{B(i)} / (1 - P_{B(i)})}$$

An overall estimate of treatment effect can be obtained from the Mantel-Haenszel method, for instance, as a weighted average of the subgroup estimates, e.g.,

$$OR_{AB} = \sum w_i OR_{AB(i)} / \sum w_i \quad (1)$$

where  $w_i$  is a suitable weight reflecting the variance of the estimate  $OR_{AB(i)}$  [29]. A similar comparison from the C versus B studies

and

$$\chi^2_{\text{indirect}} = \sum_{i \in A} w_i^2 - 5m^2.$$

Similarly for the comparison for C versus B, the overall association is given by

$$\chi^2_{\text{total}} = \sum_{i \in B} w_i^2$$

and its components are

$$\chi^2_{\text{indirect}} = (\sum_{i \in C} w_i^2) / (\sum_{i \in B} w_i)$$

and

$$\chi^2_{\text{heterogeneity}} = \sum_{i \in B} w_i (\bar{y}_i - \bar{y}_B)^2.$$

To obtain an indirect test of the A versus C effect from the paired comparisons of A versus B and of C versus B, first note that the overall measure of variation can be taken as the sum of the total  $\chi^2$  values from the paired comparisons

$$\chi^2_{\text{total}} = \sum_{i \in A \cup C} w_i^2 = \chi^2_{\text{indirect}} + \chi^2_{\text{total}}$$

which is distributed as  $\chi^2_{2m}$ .

From (6), note that the association over all studies is measured by

$$\chi^2_{\text{indirect}} = (\sum_{i \in A \cup C} w_i^2) / (\sum_{i \in A \cup B} w_i)$$

which is distributed as  $\chi^2_1$ . The heterogeneity among all studies is, from (7), measured by

$$\chi^2_{\text{heterogeneity}} = \sum_{i \in A \cup C} w_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2 \quad (8)$$

which is distributed as  $\chi^2_{2m-1}$ .

For the indirect comparison of treatment A versus treatment C, we propose the statistic  $\chi^2_{\text{indirect}}$ , being the difference of the over-

all heterogeneity (equation 7) and the component AB and BC measures of heterogeneity, i.e.

$$\chi^2_{\text{indirect}} = \chi^2_{\text{heterogeneity}} - \chi^2_{\text{heterogeneity}} - \chi^2_{\text{heterogeneity}} \quad (9)$$

We now show that  $\chi^2$  is distributed approximately as  $\chi^2_1$ , and can be used to test  $H_0: \beta_{AB} = \beta_{BC}$ , i.e. to provide the indirect test of treatment A versus treatment C. From the definitions of the terms of the right hand side of (9), we have

$$\begin{aligned} \chi^2_{\text{indirect}} &= \sum_{i \in A \cup C} w_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2 - \sum_{i \in A} w_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2 \\ &\quad - \sum_{i \in B} w_i (\bar{y}_i - \bar{y})^2 \end{aligned}$$

Expanding each of the squares terms in  $\bar{y}$  cancel, leaving

$$\begin{aligned} \chi^2_{\text{indirect}} &= -2 \sum_{i \in A \cup C} w_i \bar{y}_i \bar{y} + 2 \sum_{i \in A} w_i \bar{y}_i \bar{y} \\ &\quad + 2 \sum_{i \in B} w_i \bar{y}_i \bar{y} + \sum_{i \in A \cup C} w_i^2 - \sum_{i \in A} w_i^2 \\ &\quad - \sum_{i \in B} w_i^2 = \sum_{i \in A} w_i \bar{y}_i^2 - \sum_{i \in B} w_i \bar{y}_i^2 \\ &\quad - \sum_{i \in C} w_i^2 \end{aligned} \quad (10)$$

Now  $\bar{y}$  is a weighted average of the mean effect sizes in the AB and CB studies, so

$$\bar{y} = \frac{y_{AB} \sum_{i \in A} w_i + y_{CB} \sum_{i \in B} w_i}{\sum_{i \in A} w_i + \sum_{i \in B} w_i} \quad (11)$$

Substituting from (11) and then simplifying, we have that

$$\chi^2_{\text{indirect}} = \frac{(y_{AB} - y_{CB}) (\sum_{i \in A} w_i) (\sum_{i \in B} w_i)}{\sum_{i \in A} w_i + \sum_{i \in B} w_i} \quad (12)$$

Thus testing  $H_0: \beta_{AB} = \beta_{CB}$  and hence the indirect AC comparison of interest.

### 8.14 Metodyka MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*)<sup>63</sup>

Analiza MAIC jest innowacyjną metodą porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności badań a tym samym wiarygodniejsze porównanie interwencji.

Metoda MAIC została opisana w publikacji Signorovitch 2012<sup>67,68</sup>. Celem metody jest porównanie pośrednie interwencji poprzez skorygowanie efektu o różnice wynikające z rozbieżności pomiędzy populacjami badań. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów (IPD) przynajmniej jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak by określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania komparatora.

Metoda MAIC choć nowa została już zastosowana w analizach składanych do NICE, tj. w analizie dla bortezomibu w szpiczaku mnogim,<sup>69</sup> dazatynibu i nilotynibu w I linii przewlekłej białaczki szpikowej.<sup>70</sup> Opublikowano również wyniki analizy MAIC dla chorób nieonkologicznych.<sup>71</sup>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 8.15 Skala sprawności WHO/Zubroda/ECOG<sup>73</sup>

Stopień sprawności	Opis
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	zgon

## 8.16 Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 4.0 opracowane przez NCI stanowią opisową terminologię, która może być stosowana do raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE). Każde zdarzenie niepożądane zawarte w CTCAE ma przypisaną definicję oraz 5-stopniową skalę nasilenia zdarzenia.<sup>74</sup>

Zgodnie z NCI-CTCAE wersja 4.0 poszczególne stopnie nasilenia zdarzenia niepożądanego określone są w następujący sposób:

- stopień 1 łagodne zdarzenie niepożądane; brak objawów lub łagodne objawy kliniczne; wskazana wyłącznie obserwacja kliniczna lub diagnostyczna; nie rekomendowana interwencja medyczna;
- stopień 2 umiarkowane nasilenie zdarzenia niepożądanego; wskazana minimalna, lokalna i nieinwazyjna interwencja medyczna; zdarzenie ograniczające codzienną aktywność taką jak: przygotowywanie posiłków; zakupy; używanie telefonu itd.;
- stopień 3 poważne lub istotne medycznie zdarzenie niepożądane, ale bezpośrednio niezagrażające życiu; wskazana hospitalizacja lub wydłużenie hospitalizacji; zdarzenie niepożądane powodujące niepełnosprawność; ograniczające samodzielną kąpiel, ubieranie bądź rozbieranie się; samodzielne jedzenie; korzystanie z toalety;
- stopień 4 zdarzenie niepożądane zagrażające życiu; wskazana natychmiastowa interwencja medyczna;

## 8.17 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 11.09.2015 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego1
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego1
przeegląd systematyczny badań pierwotnych	Strategia wyszukiwania badań w rozdziale: 3.1, 8.1, 8.2, 8.3. Wyniki wyszukiwania badań: rozdział 4.2 i w aneksach: 8.7 i 8.8
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	opis populacji w zakwalifikowanych badaniach w rozdziałach: 4.2.2, 8.9.2, 8.10.2, 8.11.2
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział: 4.2.2, 8.9.2, 8.10.2, 8.11.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	wyбір komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego1
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 8.7
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3.
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Ryc. 1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 8.9.1, 8.10.1, 8.11.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.4, 4.2.5, 8.9.4, 8.9.5, 8.10.4, 8.10.5, 8.11.4, 8.11.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.3.4
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

## SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	22
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	25
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych ADTM 2009.....	27
Tab. 4. Zestawienie wyników z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.....	31
Tab. 5. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego ibrutynibu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.....	36
Tab. 6. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego ibrutynibu według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	36
Tab. 7. Metodologia i wiarygodność niekontrolowanych badań klinicznych ibrutynibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	37
Tab. 8. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach ibrutynibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	39
Tab. 9. Definicja oporności na analogi puryn w badaniach ibrutynibu.....	41
Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniach ibrutynibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	42
Tab. 11. Kryteria przyjęte dla poszczególnych kategorii skuteczności lub braku skuteczności leczenia w badaniach ibrutynibu.....	45
Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach ibrutynibu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	46
Tab. 13. Porównanie skuteczności ibrutynibu i ofatumumabu: przeżycie całkowite.....	48
Tab. 14. Porównanie skuteczności ibrutynibu i ofatumumabu: przeżycie bez progresji choroby.....	51
Tab. 15. Porównanie skuteczności ibrutynibu i ofatumumabu: odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008. Wyniki badania RESONATE (publikacja Byrd 2014).....	53
Tab. 16. Porównanie bezpieczeństwa ibrutynibu i ofatumumabu. Wyniki badania RESONATE (publikacja Byrd 2014).....	55
Tab. 17. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	63
Tab. 18. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: całkowity odsetek odpowiedzi.....	65
Tab. 19. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: całkowita odpowiedź.....	68
Tab. 20. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź.....	69
Tab. 21. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź z limfocytosą.....	71
Tab. 22. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: stabilizacja choroby.....	73
Tab. 23. Zestawienie danych o skuteczności ibrutynibu: progresja choroby.....	74
Tab. 24. Zestawienie danych o bezpieczeństwie ibrutynibu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	75
Tab. 25. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiot oceniający odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutynibu i komparatorów.....	104

Tab. 26. Zestawienie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL: populacja w badaniach ibrutynibu i ofatumumabu.....	105
Tab. 27. Zestawienie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL: populacja w badaniach ibrutynibu, schematu BR i schematu R+HDMP.....	106
Tab. 28. Porównanie zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutynibu i badaniach ofatumumabu.....	109
Tab. 29. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutynibem i ofatumumabem: całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji choroby.....	112
Tab. 30. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutynibem i ofatumumabem: odpowiedź na leczenie.....	113
Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ibrutynibem i ofatumumabem.....	114
Tab. 32. Porównanie zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutynibu i badaniach BR.....	117
Tab. 33. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutynibem i schematem BR: całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji choroby.....	118
Tab. 34. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutynibem i schematem BR: odpowiedź na leczenie.....	119
Tab. 35. Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ibrutynibem i schematem BR.....	120
Tab. 36. Charakterystyka populacji w badaniach, które wykorzystano do porównania metodą MAIC.....	121
Tab. 37. Proces dopasowywania charakterystyki pacjentów z badania ibrutynibu do populacji badania schematu BR Fischer 2011.....	122
Tab. 38. Wyniki analizy MAIC ibrutynibu w porównaniu ze schematem BR.....	123
Tab. 39. Porównanie zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie oraz podmiotu oceniającego odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutynibu i badaniach R+HDMP.....	125
Tab. 40. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutynibem i schematem R+HDMP: całkowite przeżycie i przeżycie bez progresji choroby.....	126
Tab. 41. Zestawienie danych dotyczących skuteczności terapii ibrutynibem i schematem R+HDMP: odpowiedź na leczenie.....	127
Tab. 42. Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ibrutynibem i schematem R+HDMP.....	128
Tab. 43. Wartości OR i HR z badania RESONATE i NCT01313689 wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	129
Tab. 44. Wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z wyborem lekarza.....	130
Tab. 45. Wyniki analizy skuteczności ibrutynibu w porównaniu z ofatumumabem na podstawie danych z badania Byrd 2014: odpowiedź na leczenie.....	137
Tab. 46. Charakterystyka populacji w badaniach ibrutynibu i komparatorów: rozkład czynników świadczących o CLL podwyższonego ryzyka (wartości przybliżone).....	139
Tab. 47. Zestawienie wyników skuteczności leczenia ofatumumabem w zależności od rodzaju wcześniejszych terapii. Wyniki badania Wierda 2011.....	140
Tab. 48. Zestawienie skuteczności ibrutynibu i komparatorów: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	142

Tab. 49. Zestawienie wyników analizy skuteczności ibrutynibu i komparatorów: odpowiedź na leczenie.....	144
Tab. 50. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa ibrutynibu i komparatorów.....	147
Tab. 51. Wyniki analizy MAIC ibrutynibu w porównaniu ze schematem BR.....	149
Tab. 52. Wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z wyborem lekarza.....	150
Tab. 53. Wyniki badania RESONATE: PFS i ORR z podziałem na podgrupy. <sup>1a</sup> .....	153
Tab. 54. Przyczyny zaprzestania leczenia w badaniu RESONATE dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16 miesięcy. <sup>1a</sup> .....	154
Tab. 55. Charakterystyka pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL z badania Byrd 2015.....	154
Tab. 56. Zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia, które wystąpiły u min. 3% pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL.....	155
Tab. 57. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL.....	156
Tab. 58. Wyniki porównania skuteczności ofatumumabu z „wyborem lekarza”. <sup>14,15</sup> .....	160
Tab. 59. Charakterystyka kontrolowanego badania klinicznego ofatumumabu zakwalifikowanego do analizy klinicznej.....	179
Tab. 60. Ocena jakości kontrolowanego badania klinicznego ofatumumabu zakwalifikowanego do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	180
Tab. 61. Metodologia i wiarygodność niekontrolowanych badań klinicznych ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	180
Tab. 62. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	182
Tab. 63. Charakterystyka populacji w badaniach ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	184
Tab. 64. Zestawienie punktów końcowych w badaniach ofatumumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	187
Tab. 65. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	188
Tab. 66. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: całkowity odsetek odpowiedzi.....	189
Tab. 67. Zestawienie wyników dot. skuteczności ofatumumabu z badania Wierda 2011: całkowity odsetek odpowiedzi w podgrupach pacjentów.....	189
Tab. 68. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: całkowita odpowiedź.....	192
Tab. 69. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: częściowa odpowiedź.....	194
Tab. 70. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: stabilizacja choroby.....	196
Tab. 71. Zestawienie danych o skuteczności ofatumumabu: progresja choroby.....	199
Tab. 72. Zestawienie danych o bezpieczeństwie ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	202
Tab. 73. Dawkowanie poszczególnych leków schematu BR w zakwalifikowanych badaniach.....	224
Tab. 74. Charakterystyka kontrolowanego badania klinicznego schematu BR zakwalifikowanego do analizy klinicznej.....	225
Tab. 75. Ocena jakości kontrolowanego badania klinicznego schematu BR zakwalifikowanego do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	225

Tab. 76. Metodologia i wiarygodność badań prospektywnych, niekontrolowanych schematu BR zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	226
Tab. 77. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach schematu BR zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	227
Tab. 78. Charakterystyka populacji w badaniach schematu BR zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	229
Tab. 79. Zestawienie punktów końcowych w badaniach schematu BR zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	231
Tab. 80. Zestawienie danych o skuteczności schematu BR z badania Fischer 2011: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	232
Tab. 81. Zestawienie danych o skuteczności schematu BR: ocena odpowiedzi na leczenie.....	232
Tab. 82. Zestawienie danych o bezpieczeństwie schematu BR: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	235
Tab. 83. Dawkowanie poszczególnych leków schematu R+HDMP w zakwalifikowanych badaniach.....	240
Tab. 84. Charakterystyka kontrolowanych badań klinicznych schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	241
Tab. 85. Ocena jakości kontrolowanych badań klinicznych schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	241
Tab. 86. Metodologia i wiarygodność badań prospektywnych, niekontrolowanych schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	242
Tab. 87. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	243
Tab. 88. Charakterystyka populacji w badaniach schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	245
Tab. 89. Zestawienie punktów końcowych w badaniach schematu R+HDMP zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	247
Tab. 90. Zestawienie danych o skuteczności schematu R+HDMP: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby.....	248
Tab. 91. Zestawienie danych o skuteczności schematu R+HDMP: ocena odpowiedzi na leczenie.....	248
Tab. 92. Zestawienie danych o bezpieczeństwie schematu R+HDMP: częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	251
Tab. 93. Rodzaj oraz częstość stosowania leków w ramieniu „wybór lekarza” badania NCT01313689. <sup>14</sup> .....	256
Tab. 94. Porównanie badania RESONATE i NCT01313689 w zakresie akromitmu PICOS. <sup>83d1</sup> <i>Nie zdefiniowano zakreśli</i> .....	257
Tab. 95. Podobieństwo populacji badania RESONATE z populacją z badania schematu BR, w którym raportowano krzywą Kaplana-Meiera dla PFS i OS.....	261
Tab. 96. Kryteria odpowiedzi na leczenie oraz PFS w badaniach uwzględnionych w MAIC.....	263

## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych ibrutynibu, ofatumumabu, schematów BR i R+HDMP w leczeniu opornej/nawrotowej postaci CLL (diagram PRISMA).....	33
Ryc. 2. Krzywe całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu RESONATE (publikacja Byrd 2014; analiza z cenzorowaniem w momencie zmiany terapii). <sup>5</sup> .....	49
Ryc. 3. Krzywe całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu RESONATE (suplement do publikacji Byrd 2014; analiza bez cenzorowania). <sup>11</sup> .....	49
Ryc. 4. Wykres hazardów względnych dla przeżycia całkowitego w podgrupach pacjentów w badaniu RESONATE (suplement do publikacji Byrd 2014). <sup>11</sup> .....	50
Ryc. 5. Krzywe przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu RESONATE (publikacja Byrd 2014). <sup>5</sup> .....	51
Ryc. 6. Wykres hazardów względnych dla przeżycia bez progresji choroby w poszczególnych podgrupach pacjentów w badaniu RESONATE (publikacja Byrd 2014). <sup>5</sup> .....	52
Ryc. 7. Krzywa Klaplan'a-Meier'a dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ibrutynibem w dawce 420-840 mg/dobę w badaniu Byrd 2013.....	64
Ryc. 8. Krzywa Klaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji pacjentów leczonych ibrutynibem w dawce 420-840 mg/dobę w badaniu Byrd 2013.....	64
Ryc. 9. Krzywa Klaplan'a-Meier'a dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ibrutynibem w dawce 420 mg/dobę w badaniu Farooqui 2015.....	64
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; $I^2=88,5\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.....	66
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; $I^2=86,0\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.....	66
Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; $I^2=0,0\%$ ). Wariant 3 – odpowiedź na leczenie oceniona przez badaczy.....	67
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; Cochrane Q $p=0,81$ ). Wariant 4 – odpowiedź na leczenie oceniona przez niezależną komisję.....	67
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowita odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.....	68
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: całkowita odpowiedź ( $I^2=77,4\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.....	69
Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.....	70
Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź ( $I^2=80,7\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.....	71
Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź z limfocytozą ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.....	72
Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności ibrutynibu: częściowa odpowiedź z limfocytozą ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.....	72



Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności ibrutinibu: stabilizacja choroby (Cochran $Q p=0,65$ ). Wariant 1 – stabilizacja choroby w badaniu Byrd 2014 oceniona przez badaczy.....	73
Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności ibrutinibu: stabilizacja choroby (Cochran $Q p=0,12$ ). Wariant 2 – stabilizacja choroby w badaniu Byrd 2014 oceniona przez niezależną komisję.....	74
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (Cochran $Q p=0,41$ ).....	81
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (Cochran $Q p=0,82$ ).....	81
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Cochran $Q p=0,16$ ).....	82
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: zdarzenie niepożądane zakończone zgonem (Cochrane $Q p=0,90$ ).....	82
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania biegunek ( $I^2=54,9\%$ ).....	83
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania biegunek co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,54$ ).....	83
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu gardła (Cochran $Q p=0,07$ ).....	84
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu głowy ( $I^2=35,3\%$ ).....	84
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu kończyn (Cochran $Q p=0,42$ ).....	85
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu mięśni ( $I^2=0,0\%$ ).....	85
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu pleców (Cochran $Q p=0,72$ ).....	86
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania bólu stawów ( $I^2=90,8\%$ ).....	86
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania duszności (Cochran $Q p=0,86$ ).....	87
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania gorączki ( $I^2=41,4\%$ ).....	87
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania gorączki co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,14$ ).....	88
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych ( $I^2=88,4\%$ ).....	88
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania kaszlu ( $I^2=50,5\%$ ).....	89
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania krwawienia co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,07$ ).....	89
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania małopłytkowości ( $I^2=15,3\%$ ).....	90
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania małopłytkowości co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=0,0\%$ ).....	90
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania migotania przedsionków (Cochran $Q p=0,34$ ).....	91

Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania nadciśnienie tętniczego (Cochran $Q p=0,76$ ).....	91
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania neuropatii czuciowej obwodowej (Cochran $Q p=0,17$ ).....	92
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania neutropenii ogółem ( $I^2=47,2\%$ ).....	92
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=0,0\%$ ).....	93
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania niedokrwistości ogółem ( $I^2=0,0\%$ ).....	93
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania niedokrwistości co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=56,6\%$ ).....	94
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania niestrawności (Cochrane $Q p=0,30$ ).....	94
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania niewyraźnego widzenia (Cochran $Q p=0,38$ ).....	95
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania nudności ( $I^2=77,0\%$ ).....	95
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania obrzęku obwodowego ( $I^2=56,3\%$ ).....	96
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania nocnych potów (Cochran $Q p=0,07$ ).....	96
Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania skłonności do siniaków ( $I^2=77,5\%$ ).....	97
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania skurczów mięśni ( $I^2=67,7\%$ ).....	97
Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania wymiotów ( $I^2=41,3\%$ ).....	98
Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania wysypki ( $I^2=93,0\%$ ).....	98
Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zakażenia układu moczowego (Cochran $Q p=0,54$ ).....	99
Ryc. 59. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia jamy ustnej ( $I^2=53,9\%$ ).....	99
Ryc. 60. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia płuc ogółem ( $I^2=32,4\%$ ).....	100
Ryc. 61. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia płuc co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=7,8\%$ ).....	100
Ryc. 62. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia tkanki łącznej co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,22$ ).....	101
Ryc. 63. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia zatok ( $I^2=46,6\%$ ).....	101
Ryc. 64. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zapalenia zatok co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,03$ ).....	102
Ryc. 65. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zaparć ( $I^2=0,0\%$ ).....	102
Ryc. 66. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutynibu: częstość występowania zawrotów głowy ( $I^2=53,2\%$ ).....	103

Ryc. 67. Metaanaliza bezpieczeństwa ibrutinibu: częstość występowania zmęczenia ( $I^2=0,0\%$ ).....	103
Ryc. 68. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach ibrutinibu (dostępne dane).....	108
Ryc. 69. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach ofatumumabu (dostępne dane).....	108
Ryc. 70. Przeżycie całkowite pacjentów leczonych ofatumumabem w badaniu Wierda 2011 w zależności od wcześniejszego stosowania bądź niestosowania rytuksymabu. <sup>54</sup> .....	110
Ryc. 71. Przeżycie bez progresji choroby pacjentów leczonych ofatumumabem w badaniu Wierda 2011 w zależności od wcześniejszego stosowania bądź niestosowania rytuksymabu. <sup>54</sup> .....	111
Ryc. 72. Całkowity odsetek odpowiedzi wśród pacjentów leczonych ofatumumabem w badaniu Wierda 2011 w zależności od wcześniejszego stosowania bądź niestosowania rytuksymabu. <sup>54</sup> .....	111
Ryc. 73. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach ibrutinibu (dostępne dane).....	116
Ryc. 74. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach BR (dostępne dane; odsetek leczonych lekiem anti-CD20 w badaniu Dzieńca 2011 i NCT01056510 stanowi wartość przybliżoną).....	116
Ryc. 75. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach ibrutinibu (dostępne dane).....	124
Ryc. 76. Rozkład parametrów wskazujących na CLL wysokiego ryzyka w badaniach R+HDMP (dostępne dane).....	124
Ryc. 77. Rozkład parametrów świadczących o CLL wysokiego ryzyka w populacji z badań ibrutinibu i badań komparatorów (wartości przybliżone).....	139
Ryc. 78. Krzywe przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu RESONATE (ocena badacza; analiza pośrednia w 18. miesiącu). <sup>14</sup> .....	151
Ryc. 79. Krzywe całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu RESONATE (analiza pośrednia w 18. miesiącu). <sup>14</sup> .....	151
Ryc. 80. Krzywa całkowitego przeżycia pacjentów leczonych ibrutinibem w badaniu RESONATE (analiza długoterminowa w 24. miesiącu). <sup>14</sup> .....	152
Ryc. 81. Odpowiedź na leczenie w badaniu RESONATE dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16 miesięcy. <sup>14</sup> .....	152
Ryc. 82. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby w podgrupach pacjentów z obecnością lub brakiem nieprawidłowości cytogenetycznych. <sup>20</sup> .....	157
Ryc. 83. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w podgrupach pacjentów z obecnością lub brakiem nieprawidłowości cytogenetycznych. <sup>11</sup> .....	158
Ryc. 84. Projekt badania oraz dawkowanie leków w badaniu NCT01313689. <sup>14</sup> .....	159
Ryc. 85. Krzywe Kaplan'a-Meier'a całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu NCT01313689. <sup>14</sup> .....	160
Ryc. 86. Krzywe Kaplan'a-Meier'a przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu NCT01313689 (ocena niezależnej komisji). <sup>14</sup> .....	161
Ryc. 87. Krzywe Kaplan'a-Meier'a przeżycia bez progresji choroby pacjentów w badaniu NCT01313689 (ocena badacza). <sup>14</sup> .....	161
Ryc. 88. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: całkowity odsetek odpowiedzi ( $I^2=88,3\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	190

Ryc. 89. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: całkowity odsetek odpowiedzi ( $I^2=97,1\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	191
Ryc. 90. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	191
Ryc. 91. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; $I^2=31,9\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	192
Ryc. 92. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: całkowita odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	193
Ryc. 93. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: całkowita odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ). Odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	193
Ryc. 94. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: częściowa odpowiedź ( $I^2=88,5\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	194
Ryc. 95. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: częściowa odpowiedź ( $I^2=95,8\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	195
Ryc. 96. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: częściowa odpowiedź ( $I^2=2,1\%$ ). Wariant 1 – odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	195
Ryc. 97. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: częściowa odpowiedź ( $I^2=45,3\%$ ). Wariant 2 – odpowiedź na leczenie w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	196
Ryc. 98. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: stabilizacja choroby ( $I^2=31,2\%$ ). Wariant 1 – stabilizacja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	197
Ryc. 99. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: stabilizacja choroby ( $I^2=91,3\%$ ). Wariant 2 – stabilizacja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	197
Ryc. 100. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: stabilizacja choroby ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 1 – stabilizacja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	198
Ryc. 101. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: stabilizacja choroby ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 2 – stabilizacja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	198
Ryc. 102. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: progresja choroby ( $I^2=81,6\%$ ). Wariant 1 – progresja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez badaczy.....	199
Ryc. 103. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wszystkich badań: progresja choroby ( $I^2=0,0\%$ ). Wariant 2 – progresja choroby w badaniach Byrd 2014 i NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	200
Ryc. 104. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: progresja choroby (Cochran Q $p=0,88$ ). Wariant 1 – progresja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez badacza.....	200

Ryc. 105. Metaanaliza skuteczności ofatumumabu z wykluczeniem badania Byrd 2014: progresja choroby (Cochran Q p=0,22). Wariant 2 – progresja choroby w badaniu NCT01313689 oceniona przez niezależną komisję.....	201
Ryc. 106. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych (I <sup>2</sup> =53,2%) .....	207
Ryc. 107. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia nasilenia (I <sup>2</sup> =90,4%).....	207
Ryc. 108. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (I <sup>2</sup> =95,9%).....	208
Ryc. 109. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem (I <sup>2</sup> =0,0%).....	208
Ryc. 110. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (I <sup>2</sup> =80,8%) .....	209
Ryc. 111. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania biegunki (I <sup>2</sup> =55,0%).....	209
Ryc. 112. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania bólu głowy (Cochran Q p<0,01).....	210
Ryc. 113. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania bólu pleców (Cochran Q p=0,80).....	210
Ryc. 114. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania dreszczy (Cochran Q p=0,29).....	211
Ryc. 115. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania gorączki (I <sup>2</sup> =8,5%).....	211
Ryc. 116. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych (Cochran Q p=0,20).....	212
Ryc. 117. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania infekcji ogółem (I <sup>2</sup> =30,8%).....	212
Ryc. 118. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania infekcji co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,11).....	213
Ryc. 119. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania kaszlu (Cochran Q p=0,10).....	213
Ryc. 120. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania leukopenii (Cochran Q p<0,01).....	214
Ryc. 121. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania małopłytkowości (Cochran Q p=0,03).....	214
Ryc. 122. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania neuropatii czuciowej (Cochran Q p=0,13).....	215
Ryc. 123. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania neutropenii (I <sup>2</sup> =81,9%).....	215
Ryc. 124. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,04) .....	216
Ryc. 125. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania niedokrwistości ogółem (Cochran Q p=0,68).....	216
Ryc. 126. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania nudności (I <sup>2</sup> =37,5%).....	217
Ryc. 127. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania obrzęku obwodowego (Cochran Q p=0,10).....	217

Ryc. 128. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania reakcji na podanie leku ( $I^2=97,1\%$ ) .....	218
Ryc. 129. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania reakcji na podanie leku co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=36,3\%$ ) .....	218
Ryc. 130. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania wymiotów (Cochran $Q p=0,80$ ) .....	219
Ryc. 131. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania wysypki ( $I^2=83,4\%$ ) .....	219
Ryc. 132. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zecerwienia skóry (Cochran $Q p=0,04$ ) .....	220
Ryc. 133. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zapalenia jamy ustnej (Cochran $Q p=0,03$ ) .....	220
Ryc. 134. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zapalenia nosa i gardła (Cochran $Q p=0,04$ ) .....	221
Ryc. 135. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zapalenia płuc co najmniej 3. stopnia nasilenia ( $I^2=66,9\%$ ) .....	221
Ryc. 136. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zaparć ( $I^2=55,8\%$ ) .....	222
Ryc. 137. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość zawrotów głowy ( $I^2=63,5\%$ ) .....	222
Ryc. 138. Metaanaliza bezpieczeństwa ofatumumabu: częstość występowania zmęczenia ( $I^2=90,3\%$ ) .....	223
Ryc. 139. Metaanaliza skuteczności schematu BR: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; Cochran $Q p=0,02$ ) .....	233
Ryc. 140. Metaanaliza skuteczności schematu BR: całkowita odpowiedź ( $I^2=72,3\%$ ) .....	233
Ryc. 141. Metaanaliza skuteczności schematu BR: częściowa odpowiedź (Cochran $Q p>0,99$ ) .....	234
Ryc. 142. Metaanaliza skuteczności schematu BR: progresja choroby (Cochran $Q p=0,35$ ) .....	234
Ryc. 143. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania leukopenii ogółem (Cochran $Q p=0,46$ ) .....	237
Ryc. 144. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania małopłytkowości ogółem (Cochran $Q p=0,19$ ) .....	238
Ryc. 145. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania nudności (Cochran $Q p=0,75$ ) .....	238
Ryc. 146. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu BR: częstość występowania transformacji Richtera (Cochran $Q p=0,26$ ) .....	239
Ryc. 147. Metaanaliza skuteczności schematu R+HDMP: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; $I^2=72,8\%$ ) .....	249
Ryc. 148. Metaanaliza skuteczności schematu R+HDMP: całkowita odpowiedź (Cochran $Q p=0,21$ ) .....	249
Ryc. 149. Metaanaliza skuteczności schematu R+HDMP: częściowa odpowiedź ( $I^2=0,0\%$ ) .....	250
Ryc. 150. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania hiperglikemia (Cochran $Q p<0,01$ ) .....	253
Ryc. 151. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania infekcji ogółem (Cochran $Q p=0,34$ ) .....	253

Ryc. 152. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania neutropenii co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran $Q_p=0,37$ ).....	254
Ryc. 153. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania niedokrwistości (Cochran $Q_p=0,19$ ).....	254
Ryc. 154. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania zapalenia płuc co najmniej 3. stopnia nasilenia (Cochran $Q_p=0,87$ ).....	255
Ryc. 155. Metaanaliza bezpieczeństwa schematu R+HDMP: częstość występowania zmęczenia (Cochran $Q_p=0,08$ ).....	255

---

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2015

<sup>2</sup>

[http://www.hkcochrane.cuhk.edu.hk/hkcochrane/images/3rd\\_3\\_Heterogeneity\\_Bias\\_final%20%5BCompatibility%20Mode%5D.pdf](http://www.hkcochrane.cuhk.edu.hk/hkcochrane/images/3rd_3_Heterogeneity_Bias_final%20%5BCompatibility%20Mode%5D.pdf) str. 10-11 [dostęp 05.05.2015]

<sup>3</sup> Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft. Brutinib (Imbruvica®) for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia.

[http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD\\_HSO\\_Nr.47.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf) [dostęp 13.03.2015]

<sup>4</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

<sup>5</sup> Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014;371:213-223.

<sup>6</sup> Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2013;369:32-42

<sup>7</sup> Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology* 2015;16:169-176.

<sup>8</sup> badanie ibrutynibu NCT01744691

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01744691?term=ibrutinib&rank=1&sect=X70156#locn> [dostęp 16.09.2015]

<sup>9</sup> Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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;111:5446-56 [Erratum, *Blood* 2008; 112:5259.]

<sup>10</sup> Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. *Blood*. June 4, 2012. <http://www.bloodjournal.org/content/111/12/5446.e-letters> [dostęp 21.05.2015]

<sup>11</sup> Supplement do badania Byrd 2014



[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1400376/suppl\\_file/nejmoa1400376\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1400376/suppl_file/nejmoa1400376_appendix.pdf) [dostęp 16.09.2015]

<sup>12</sup> Supplement do badania Byrd 2013

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215637/suppl\\_file/nejmoa1215637\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215637/suppl_file/nejmoa1215637_appendix.pdf) [dostęp 16.09.2015]

<sup>13</sup> Hillmen P, Brown JR, O'Brien S, et al. Abstract No. Abstract S693: Randomized Comparison of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma: Results From the Phase III PCYC-1112 RESONATE Trial. Paper presented at: Congress of the European Hematology Association, 2014; Milan, Italy. [http://www.primeoncology.org/online\\_education/heme/2014/milan2014\\_vps/cll/~media/Files/slides/2014/eha/vps/VPS\\_EHA\\_2014\\_Hillmen\\_AS.ashx](http://www.primeoncology.org/online_education/heme/2014/milan2014_vps/cll/~/media/Files/slides/2014/eha/vps/VPS_EHA_2014_Hillmen_AS.ashx) [dostęp 17.09.2015].

<sup>14</sup> Österborg A, Udvary M, Zaritskey A, Andersson P, Grosicki S, et al. Poster No. 4684: Ofatumumab (ofa) vs. physician's choice (PC) of therapy in patients (pts) with bulky fludarabine refractory (BFR) chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the Phase III study OMB114242. Paper presented at: 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014; San Francisco, CA, USA.

<sup>15</sup> Österborg A, Udvary M, Zaritskey A, Andersson P, Grosicki S, et al. Abstract No. 4684: Ofatumumab (ofa) vs. physician's choice (PC) of therapy in patients (pts) with bulky fludarabine refractory (BFR) chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the Phase III study OMB114242. Paper presented at: 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014; San Francisco, CA, USA.

<sup>16</sup> Jönsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health*. 2014 Sep;17(6):707-13

<sup>17</sup> Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia.

<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2010/1/481.full.pdf+html> [dostęp 17.09.2015]

<sup>18</sup> Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Safety in the Phase 3 RESONATE Trial Comparing Ibrutinib With Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Poster presented at the 11th HOPA Annual Conference, March 25-28, 2015, Austin.

<sup>19</sup> Pagel JM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Updated Efficacy Including Genetic Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib vs. Ofatumumab in Previously-Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Poster 146 presented at the XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, Sydney, Australia, September 7-9, 2015.

<sup>20</sup> Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497-506.

<sup>21</sup> Informacja o bezpieczeństwie ibrutynibu na stronie FDA.

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm433426.htm> [dostęp 17.09.2015]

<sup>22</sup> Informacja na temat rozszerzenia przez FDA wskazania rejestracyjnego ibrutynibu (Imbruvica®)

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm406916.htm> [dostęp 17.09.2015]

<sup>23</sup> 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 Feb;17(1):1-12.

<sup>24</sup> Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:1749-1755.

<sup>25</sup> Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:88-94.

<sup>26</sup> Alatrash G, Albitar M, O'Brien S et al. Circulating CD52 and CD20 levels at end of treatment predict for progression and survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR). *British Journal of Haematology* 2010;148:386-393.

<sup>27</sup> Bowen DA, Call TG, Jenkins GD et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412-2417.

<sup>28</sup> Cheah CY, Carney DA, Lim SM, Januszewicz H, Scarlett J, Seymour JF. Local experience with the novel human anti-CD20 antibody, ofatumumab, as salvage treatment for patients with heavily pretreated chronic lymphocytic leukaemia. *Intern Med J* 2012;42:846-848.

<sup>29</sup> Chowdhury O, Varghese A, Pattinson J et al. Ofatumumab in advanced stage chronic lymphocytic leukaemia: results of the UK named patient compassionate use programme. *Br J Haematol* 2011;155:519-521.

<sup>30</sup> Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: A phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-1100.

<sup>31</sup> Coiffier B, Losic N, Ronn BB et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic associations of ofatumumab, a human monoclonal CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: A phase 1-2 study: Research paper. *British Journal of Haematology* 2010;150:58-71.

<sup>32</sup> De Rosa A, Zappavigna S, Villa MR, Improta S, Cesario E, Mastrullo L, Caraglia M, et al. Prognostic role of translocator protein and oxidative stress markers in chronic lymphocytic leukemia patients treated with bendamustine plus rituximab. *Oncology Letters* 2015; 9:1327-1332.

<sup>33</sup> Dupuis J, Brice P, Francois S et al. Ofatumumab in refractory chronic lymphocytic leukemia: Experience through the french early access program. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2015;15:e43-e46.

<sup>34</sup> Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, Michallet AS et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: The French Intergroup experience. *Am J Hematol* 2015 Jun;90(6):511-4.

<sup>35</sup> Gozzetti A, Candi V, Fabbri A et al. Chemoimmunotherapy with oral low-dose fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (old-FCR) as treatment for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia Research* 2014;38:891-895.

<sup>36</sup> Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M et al. Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma: a retrospective analysis. *Chemotherapy* 2013;59:280-289.

<sup>37</sup> Iannitto E, Morabito F, Mancuso S et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: An Italian retrospective study. *British Journal of Haematology* 2011;153:351-357.

<sup>38</sup> Kolibaba KS, Sterchele JA, Joshi AD et al. Demographics, treatment patterns, safety, and real-world effectiveness in patients aged 70 years and over with chronic lymphocytic leukemia receiving bendamustine with or without rituximab: A retrospective study. *Therapeutic Advances in Hematology* 2013;4:157-171.

<sup>39</sup> Malipatil B, Ganesan P, Sundersingh S, Sagar TG. Preliminary experience with the use of bendamustine: A peculiar skin rash as the commonest side effect. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy* 2011;4:157-160

<sup>40</sup> Moreno C, Montillo M, Panayiotidis P et al. Ofatumumab in poor-prognosis chronic lymphocytic leukemia: a Phase 4, non-interventional, observational study from the European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Haematologica*. 2015;100(4):411-414

<sup>41</sup> Ogura M, Hatake K, Tobinai K et al. Phase I study of Ofatumumab, a human anti-CD20 antibody, in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2013;43:466-475.

<sup>42</sup> Österborg A, Wierda WG, Mayer J, Hess G, Hillmen P, Schetelig J, et al. Ofatumumab retreatment and maintenance in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia patients. *British journal of haematology* 2015;170:40-49

<sup>43</sup> Panovska A, Smolej L, Lysak D et al. The outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who relapsed after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *European Journal of Haematology* 2013;90:479-485

<sup>44</sup> Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: A multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *American Journal of Hematology* 2015;90:204-207.

<sup>45</sup> Sanchez-Gonzalez B, Penalver FJ, Medina A et al. Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leukemia Research* 2012;36:709-714.

<sup>46</sup> Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer* 2015.

<sup>47</sup> Waldthaler C, Stauder R, Schnallinger M et al. Routine use of bendamustine and rituximab combination therapy in consecutive patients with lymphoproliferative diseases: A survey from Tyrolean hospitals. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2011;123:269-275.

<sup>48</sup> Weide R, Feiten S, Friesenhahn V et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leukemia and Lymphoma* 2013;54:1640-1646.

<sup>49</sup> Wierda W, O'Brien S, Faderl S et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer* 2006;106:337-345.

<sup>50</sup> Zaja F, Mian M, Volpetti S et al. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia: Outcome according to different clinical and biological prognostic factors in the everyday clinical practice. *American Journal of Hematology* 2013;88:955-960.

<sup>51</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01313689?sect=X70156#outcome1> [dostęp 16.09.2015]

<sup>52</sup> Ogawa Y, Ogura M, Suzuki T et al. A phase I/II study of ofatumumab (GSK1841157) in Japanese and Korean patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. *International Journal of Hematology* 2013;98:164-170.

<sup>53</sup> Patton WN, Lindeman R, Butler AC et al. An Open-Label, Single-Arm, Phase 1 Study to Assess Biomarker Effects, Efficacy, and Safety of Ofatumumab in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;1-23.

<sup>54</sup> Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, Gupta IV, Lisby S, Osterborg A. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: Results from the phase 2 international study. *Blood* 2011;118:5126-5129.

<sup>55</sup> Österborg A, Jewell RC, Padmanabhan-Iyer S, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, et al. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: final results from a pivotal study. *Haematologica*. 2015; 100:xxx

<sup>56</sup> Cheson, B.D., Bennett, J.M., Grever, M., Kay, N., Keating, M.J., O'Brien, S. & Rai, K.R. (1996) National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*, 87, 4990-4997.

<sup>57</sup>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056510?term=bendamustine&rank=17&sect=X490156> [dostęp 16.09.2015]

<sup>58</sup> Dziętczenia J, Wrobel T, Mazur G et al. Efficacy of bendamustine +/- rituximab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia - single center experience and literature review. *Acta Haematologica Polonica* 2011;42:251-255.

<sup>59</sup> Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3559-3566.

<sup>60</sup> Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, Catovsky D, Dearden CE, Matutes E. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chron-

ic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 2008;93:475-476.

<sup>61</sup> Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053.

<sup>62</sup> Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2011;52:1055-1065.

<sup>63</sup> dane zleceńodawcy

<sup>64</sup> Sorensen S, Sengupta N, Diels J, Van Sanden S, Trambitas C, Pan F, et al. Indirect comparison of ibrutinib versus physician's choice in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. A 185. Abstracts from the XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2015

<sup>65</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp 10.09.2015 r.]

<sup>66</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol* 1997;50:683-91.

<sup>67</sup> National Institute of Health and Care Excellence. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). 2012; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta251/>. [dostęp: 2015.08.21].

<sup>68</sup> Kirson NY, Rao S, Birnbaum HG, Kantor E, Wei RS, Cifaldi M. Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. *Journal of medical economics*. 2013;16(4):479-489.

<sup>69</sup> National Institute of Health and Care Excellence. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta311/>. [dostęp: 2015.08.21].

<sup>70</sup> National Institute of Health and Care Excellence. Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70). 2012; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta251/>. [dostęp: 2015.08.21].

<sup>71</sup> Kirson NY, Rao S, Birnbaum HG, Kantor E, Wei RS, Cifaldi M. Matching-adjusted indirect comparison of adalimumab vs etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis. *Journal of medical economics*. 2013;16(4):479-489.

<sup>72</sup> Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16.

<sup>73</sup> [http://www.onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE\\_POWIKLANIA\\_JAKOSC%20CYCIIA.pdf](http://www.onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20CYCIIA.pdf)

<sup>74</sup> [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) [dostęp 16.09.2015]