



Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ.



Kraków, styczeń 2017

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŹNIA 2012 ROKU	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.1. SPOŚÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	26
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	28
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
4.1. WSTĘP	30
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO	32
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU (PRODUKT LECZNICZY ARZERRA®) W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY NIE BYLI WCZEŚNIEJ LECZENI I KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA FLUDARABINĄ W PORÓWNIANIU DO OBINUTUZUMABU W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM [PORÓWNIANIE POŚREDNIE].....	37
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU (PRODUKT LECZNICZY ARZERRA®) W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY NIE BYLI WCZEŚNIEJ LECZENI I KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA FLUDARABINĄ W PORÓWNIANIU DO OBINUTUZUMABU W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM [PORÓWNIANIE POŚREDNIE]	40
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU (PRODUKT LECZNICZY ARZERRA®) W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY NIE BYLI WCZEŚNIEJ LECZENI I KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA FLUDARABINĄ W PORÓWNIANIU DO OBINUTUZUMABU W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM [PORÓWNIANIE POŚREDNIE]	50
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	64
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	64
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	65
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU	65
8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	66
8.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU.....	74
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	75
9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	75
9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	75
10. DYSKUSJA.....	77
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	87

12.	WNIOSKI KOŃCOWE	89
13.	BIBLIOGRAFIA	92
14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW	98
15.	ANEKS	107
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	107
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	117
15.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	118
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.	119
15.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	126
15.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	127
15.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	128
15.8.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ <i>COCHRANE COLABORATION</i> - OCENA OPARTA NA KATEGORIACH.....	135
15.9.	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.....	137
15.10.	OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR	137
15.11.	WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ.....	139
15.12.	ZASADNOŚĆ OCENY DODATKOWEGO EFEKTU KLINICZNEGO OFATUMUMABU I OBINUTUZUMABU Z WYKORZYSTANIEM MODELU PROPORCJONALNYCH HAZARDÓW COX'A.....	186
15.13.	OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	194
15.14.	TABELE POMOCNICZE	196
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU.....	200
15.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	204

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd.	Brak danych
CCR	Schemat kładrybina + chlorambucyl + rytuksymab
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CIRS	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> ; Skala oceny wpływu chorób współistniejących
CIRS-G	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale Geriatric</i> ; Skala oceny wpływu chorób współtowarzyszących u pacjentów w podeszłym wieku
CR	ang. <i>Complete remission</i> ; Całkowita remisja
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CrCl	Klirens kreatyniny
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FCR	Schemat fludarabina + chlorambucyl + rytuksymab
FCR-lite	Schemat oparty na zredukowanych dawkach fludarabiny i cyklofosfamidu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FR	Schemat fludarabina + rytuksymab
HBsAg; HBcAb	Antygeny wirusowe wykrywane w surowicy krwi w przypadku zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu B
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ;

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartyłowy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
IRC	ang. <i>Independent Review Committee</i> ; Niezależny komitet oceniający
ITT	ang. Intention to treat; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MR	ang. <i>Median ratio</i> ; Iloraz median
MRD	ang. <i>Minimal Residual Disease</i> ; Choroba resztkowa
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja zajmująca się oceną kliniczną i farmakoekonomiczną technologii medycznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny badań bez randomizacji z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
ORR	ang. <i>Overall response rate</i> ; Całkowity odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Całkowity czas przeżycia
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PGA	ang. <i>Physician Global Assessment</i> ; Ogólna odpowiedź na leczenie oceniana przez lekarza

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wyniki zdrowotne, badanie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych
QLQ-C30	Skala oceny jakości życia
QLQ-CLL16	Skala oceny jakości życia
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie z randomizacją
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [77]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do wybranego komparatora – obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem, w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
- II. W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem. W ramach analizy uwzględniono 1 badanie porównujące bezpośrednio ofatumumab z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem (badanie Complement 1), 1 badanie porównujące bezpośrednio obinutuzumab z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem (badanie CLL11) oraz badania o niższej wiarygodności (2 badania), badania nieopublikowane, opracowania (badania) wtórne, oraz publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa. W ramach niniejszej analizy pomimo istotnych ograniczeń zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego pomiędzy ofatumumabem z chlorambucylem a obinutuzumabem z chlorambucylem względem wspólnego komparatora (monoterapii chlorambucylem), a dodatkowo przedstawione wyniki uzupełniono o porównania naiwne ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem bez adjustacji względem wspólnego komparatora. Należy jednak zaznaczyć, że uzyskane wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego są niemiarodajne ze względu na: różnice pomiędzy analizowanymi badaniami pod względem protokołów badań, co najmniej umiarkowaną heterogeniczność włączonych populacji pacjentów, heterogeniczność wyników w grupach kontrolnych oraz wysokie prawdopodobieństwo niespełnienia założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*; PFS).
- III. Zidentyfikowane badanie dotyczące zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem – badanie Complement 1 wykazało, że interwencja wnioskowana stanowi efektywną klinicznie opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, przyczyniając się do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do standardowej chemioterapii chlorambucylem, bez równoczesnego znacznego wzrostu toksyczności terapii. W grupie leczonej ofatumumabem z chlorambucylem obserwowano również wydłużenie czasu do momentu wprowadzenia kolejnej terapii o około 15 miesięcy oraz stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi w porównaniu do monoterapii chlorambucylem. Terapia ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem charakteryzowała się również poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-C16, korzystnym profilem bezpieczeństwa i była dobrze tolerowana przez pacjentów. Podawanie przeciwciał monoklonalnych w postaci infuzji dożylnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych reakcji związanych z infuzją, które są źle tolerowane w szczególności przez starszych pacjentów z różnymi chorobami towarzyszącymi. W przypadku terapii ofatumumabem raportowane reakcje związane z infuzją charakteryzowały się najczęściej nasileniem łagodnym do umiarkowanego i nie przyczyniały się do wzrostu odsetka pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej. W oparciu o uzyskane w ramach badania Complement 1 wyniki, świadczące o skuteczności ofatumumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, można stwierdzić, że lek ten stanowi atrakcyjną, kolejną opcję terapeutyczną dla chorych z analizowanej populacji. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną a komparatorem wykazała istotne różnice pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami dotyczącymi analizowanych interwencji. Przede wszystkim badania różniły się pod względem dawkowania zarówno chlorambucylu jak i odpowiedniego przeciwciała anty-CD20. Mediana skumulowanej dawki chlorambucylu stosowana i w grupie badanej i w grupie kontrolnej badania Complement 1 (dotyczącego porównania ofatumumabu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem) była około 2-krotnie wyższa niż w grupie badanej i w grupie kontrolnej w badaniu CLL11 (dotyczącego porównania obinutuzumabu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem). Natomiast dawka obinutuzumabu podawanego w badaniu CLL11 była 1,2 krotnie większa niż dawka ofatumumabu podawana w trakcie badania Complement 1. Wyraźne różnice pomiędzy badaniami w zakresie zastosowanych dawek zarówno chlorambucylu, jak i przeciwciała anty-CD20 są jedną

z głównych przyczyn braku wiarygodności przeprowadzonych porównań pośrednich. Kolejnym istotnym przeciwwskazaniem do przeprowadzenia porównania pośredniego jest wysokie prawdopodobieństwo niespełnienia założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego badań (czas przeżycia wolny od progresji), które określono na podstawie weryfikacji graficznej. Dodatkowo stwierdzono znaczne rozbieżności pomiędzy analizowanymi badaniami pod względem protokołów badań, co najmniej umiarkowaną heterogeniczność włączonych populacji pacjentów oraz heterogeniczność wyników w grupach kontrolnych. Wymienione powyżej różnice pomiędzy analizowanymi badaniami nie uprawniają do przeprowadzenia porównania pośredniego, ponieważ uzyskane wyniki byłyby niewiarygodne. Jednak, na potrzeby niniejszej analizy zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego, w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego analizowanych opcji terapeutycznych, zgodnością pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami w zakresie analizowanego wskazania (wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, niekwalifikująca się do leczenia pełną dawką fludarabiny) i obecnością wspólnych punktów końcowych, a także odnalezieniem opublikowanych opracowań wtórnych, w których przeprowadzono porównania pośrednie ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem. Wyniki przeprowadzonej próby dokonania porównania pośredniego wskazały na wyższą skuteczność obinutuzumabu z chlorambucylem w porównaniu do ofatumumabu z chlorambucylem oraz porównywalny profil bezpieczeństwa tych opcji terapeutycznych, jednak uzyskane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. Z przyczyn omówionych powyżej, wnioskowanie dotyczące przeprowadzonej próby porównania pośredniego musi być ograniczone, jednak w związku ze strategią przyjętą w części ekonomicznej analizy, zdecydowano o przyjęciu bardzo konserwatywnego scenariusza wykorzystującego wyniki tego porównania.

- IV. Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w ramach niniejszej analizy klinicznej potwierdziły dobrą skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ofatumumabu z chlorambucylem, co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej.
- V. Wyniki badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, dotyczące stosowania ofatumumabu wykazały, że charakteryzuje się on stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi są: reakcje związane z wlewem, zakażenia, neutropenia, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, nudności (mdłości), gorączka i wysypka.
- VI. Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ uwzględnione opracowania wtórne opierają się na pierwotnych badaniach klinicznych, które zostały uprzednio włączone i przedstawione w ramach bieżącego opracowania.
- VII. Wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem wykazuje większą skuteczność w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej niż monoterapia chlorambucylem, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Wyniki te potwierdzają, że ofatumumab stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem stanowi kolejną, skuteczną opcję terapeutyczną dla wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których stosowanie pełnej dawki fludarabiny jest przeciwwskazane. Sugerowana na podstawie przeprowadzonej próby porównania pośredniego przewaga kliniczna obinutuzumabu z chlorambucylem nad ofatumumabem z chlorambucylem jest rezultatem istotnych różnic w projektach badań, o czym świadczy heterogeniczność wyników dla wspólnego komparatora (chlorambucylu), a ponadto w zakresie porównania pośredniego PFS z uwzględnieniem HR uzyskane wyniki są szczególnie niemiarodajne ze względu na brak spełniania kryterium proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu CLL11. W związku z powyższym wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonej próby porównania pośredniego analizowanych interwencji należy interpretować z dużą ostrożnością, mając na uwadze istotne rozbieżności pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami, które rzutują na warygodność takiego porównania.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do wybranego komparatora – obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem, w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [75], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [76] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [77],
- analizę przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne z randomizacją oraz bez randomizacji oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali *NOS* (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR* (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: *MS Excel*® 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem) z wybranym komparatorem (obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem). W wyniku ponownego przeszukania klinicznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie dotyczące zastosowania technologii wnioskowanej (ofatumumabu z chlorambucylem) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną – badanie o akronimie *Complement 1* [1]–[7] oraz 1 badanie dotyczące zastosowania komparatora (obinutuzumab z chlorambucylem) o akronimie *CLL11* [8]–[19]. W związku z tym w ramach niniejszej analizy rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych. Porównanie badania *Complement 1* i *CLL11* wskazało na istotne różnice pomiędzy badaniami wynikające z:

- odmiennych protokołów badań (inaczej zdefiniowane kryteria włączenia, zastosowanie różnych dawek chlorambucylu – 10 mg/m² x 7 dni/cykl vs. 0,5 mg/kg x 2 dni/cykl, różna zakładana długość terapii – do 12 vs. do 6 cykli oraz różna liczba pacjentów włączonych do grup kontrolnych),
- co najmniej umiarkowanej heterogeniczności populacji pacjentów włączonych do ww. badań (niższy o około 33% odsetek chorych <65 lat, ale wyższy o około 33% odsetek chorych ≥75 lat w badaniu *CLL11*, co może przekładać się na wyższe ryzyko zgonu; wyższy o około 50% odsetek chorych w stopniu A Bineta w badaniu *Complement 1* – mniej zaawansowana choroba może przekładać się na niższe ryzyko progresji; dwukrotnie wyższy odsetek chorych z poziomem β2-mikroglobuliny

- powyżej 3,5 mg/l w badaniu Complement 1, co może świadczyć o większej masie nowotworu, u chorych na bardziej zaawansowany nowotwór; krótszy okres obserwacji badania CLL11 - mediana 29,3 miesięcy vs. 22,8 miesięcy);
- heterogeniczności wyników w grupie kontrolnej badań Complement 1 i CLL11 (monoterapia chlorambucylem) - mediana PFS ocenianego przez IRC: **13,1** vs **11,2** miesięcy; mediana PFS ocenianego przez badacza: **14,8** vs **11,1** miesięcy; ORR: 155/226 (**69%**) oceniane przez IRC lub 182/226 (**81%**) oceniane przez badacza vs 37/118 (**31%**) w badaniu CLL11 nie zdefiniowano kto przeprowadzał ocenę; PRR: 152/226 (**67%**) oceniane przez IRC lub 134/226 (**59%**) oceniane przez badacza vs 37/118 (**31%**), w badaniu CLL11 nie zdefiniowano kto przeprowadzał ocenę; CRR: 3/226 (**1%**) oceniane przez IRC lub 48/226 (**21%**) oceniane przez badacza vs 0/118 (**0%**) w badaniu CLL11 nie zdefiniowano kto przeprowadzał ocenę, 3-letni OS: **83%** vs około **65%**, 2-letni PFS oceniany przez IRC: około **20%** vs około **10%**, istotne różnice w kształcie krzywych PFS i OS;
 - niespełnienia z wysokim prawdopodobieństwem założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów, stanowiącego podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR-ów.

W ramach niniejszej analizy pomimo istotnych ograniczeń zdecydowano o przedstawieniu wyników porównania pośredniego ofatumumabu z chlorambucylem i obinutuzumabu z chlorambucylem względem wspólnego komparatora (monoterapii chlorambucylem) w związku z: brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego analizowanych opcji terapeutycznych, zgodnością pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami w zakresie analizowanego wskazania (wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, niekwalifikująca się do leczenia fludarabiną), obecnością wspólnych punktów końcowych, a także przyjętą w części ekonomicznej analizy strategią, gdzie zdecydowano o przyjęciu bardzo konserwatywnego scenariusza wykorzystującego wyniki tego porównania.

W związku ze stwierdzeniem istotnych przeciwwskazań przeprowadzenia porównania pośredniego adjustowanego (skorygowanego) względem wspólnego komparatora, przedstawione wyniki dodatkowo uzupełniono o porównania naiwne ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem bez adjustacji względem wspólnego komparatora. Należy jednak mieć na uwadze, że z przyczyn omówionych powyżej, wnioskowanie dotyczące przeprowadzonej próby porównania pośredniego musi być ograniczone, a uzyskane wyniki interpretowane z dużą ostrożnością.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 1 badanie randomizowane dotyczące zastosowania ofatumumabu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych oraz nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną – badanie Complement 1 [1]–[7],
- 1 badanie randomizowane dotyczące zastosowania obinutuzumabu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych oraz nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną – badanie CLL11 [8]–[19],
- 2 badania o niższej wiarygodności, prospektywne jednoramienne: dotyczące zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną [20]–[23] i dotyczące zastosowania obinutuzumabu z chlorambucylem [24]–[26],
- 3 badania nieopublikowane [27]–[28], [29], [30],
- 10 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra® [31], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [32] oraz raport dotyczący rozszerzenia wskazań dla produktu leczniczego Arzerra® [33], raporty FDA [34], [35], [36], [37], *Health Canada* [38] i komunikaty URPL [39], [40] dotyczące ofatumumabu),
- 8 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ofatumumabu w leczeniu chorych przewlekłą białaczką limfocytową: 5 przeglądów systematycznych [41], [45], [46], [47], [48]; 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [42], [42] i 1 przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim [44].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wyniki porównania pośredniego ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny.

W badaniu o akronimie Complement 1 [1]–[7] wzięli udział pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Uczestników losowo przydzielono do dwóch grup. Grupę badaną stanowili pacjenci przyjmujący ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem (N=221), a grupę kontrolną pacjenci przyjmujący monoterapię chlorambucylem (N=226). Leczenie trwało przez co najmniej 3 cykle i maksymalnie 12 cykli lub do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie, w zależności co miało miejsce wcześniej (najlepszą odpowiedź na leczenie definiowano jako odpowiedź kliniczna, która nie uległa poprawie przez kolejne 3 cykle terapii). Okres obserwacji w badaniu wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani – N=447, a wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa – N=444, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali chlorambucyl lub ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Zastosowana w omawianym badaniu dawka ofatumumabu była zgodna z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Arzerra® [31].

W badaniu o akronimie CLL11 [8]–[19] wzięli udział pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Uczestników losowo przydzielono do trzech grup. Grupę badaną I stanowili pacjenci przyjmujący obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (N=238), grupę badaną II pacjenci przyjmujący rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem (N=233), a grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący monoterapię chlorambucylem (N=118). W analizie przedstawiono wyniki dotyczące tylko grupy przyjmującej obinutuzumab z chlorambucylem oraz monoterapię chlorambucylem, ponieważ terapia z zastosowaniem rytuksymabu nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania. Leczenie trwało przez maksymalnie 6 cykli (około 6 miesięcy), okres obserwacji w badaniu wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani – N=356, a wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa – N=357, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali chlorambucyl lub obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Zastosowana w omawianym badaniu dawka obinutuzumabu była zgodna z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Gazyvaro® [74].

Wyniki uzyskane w badaniu Complement 1 [1]–[7] wskazują na dobrą skuteczność leku oraz korzystny profil bezpieczeństwa. **Zastosowanie ofatumumabu z chlorambucylem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii chlorambucylem** (HR=0,57; 95%CI: 0,45–0,72; p<0,0001), jak również z **wydłużeniem czasu do momentu wprowadzenia kolejnej terapii** (HR=0,49; 95%CI: 0,36–0,67; p<0,0001) oraz z uzyskaniem **istotnie statystycznie większego całkowitego odsetka odpowiedzi** – ORR (OR=2,16 [95%CI: 1,36–3,42]; p=0,001). W grupie pacjentów leczonych ofatumumabem z chlorambucylem 2- i 3-letnie przeżycia wynosiły odpowiednio 89% i 87%, a w grupie pacjentów otrzymujących monoterapię chlorambucylem odpowiednio: 87% i 83%. U mniejszego odsetka pacjentów leczonych ofatumumabem z chlorambucylem (29%) niż w grupie stosującej monoterapię chlorambucylem (44%) konieczne było zastosowanie terapii ratunkowej. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w trakcie terapii ofatumumabem z chlorambucylem była neutropenia. Infekcje stopnia \geq 3 występowały z podobną częstością w obydwu analizowanych grupach pacjentów. Natomiast zdarzenia niepożądane związane z wlewem odnotowano u 22/217 pacjentów, którym podawano ofatumumab. Wyniki te potwierdzają, że ofatumumab stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem stanowi kolejną, skuteczną opcję terapeutyczną dla wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których stosowanie pełnej dawki fludarabiny jest przeciwwskazane.

Przeprowadzona próba porównania pośredniego (obarczona niską wiarygodnością uzyskanych wyników, wynikającą z omówionych wcześniej istotnych różnic pomiędzy analizowanymi badaniami) w zakresie skuteczności klinicznej sugeruje, że

podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,001$) krótszym czasem przeżycia wolnym od progresji ocenianym zarówno przez niezależną komisję (IRC) jak i przez badacza, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [1] vs [8], [19] (należy jednak zaznaczyć, że porównanie średnich wartości z funkcji hazardów wskazuje na co najmniej dwukrotnie wyższy dodatkowy efekt ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem niż porównanie median przeżycia. Co więcej, zaobserwowano istotne rozbieżności między MR i HR skalkulowanych na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19), co może sugerować brak zasadności kalkulacji HR dla wyników tego badania [93], [94]),
- istotnie statystycznie ($p < 0,001$) mniejszym całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR) oraz odsetkiem odpowiedzi częściowej (PRR), w okresie obserwacji 39-54 miesięcy (wyniki te potwierdzają także rezultaty porównań naiwnych) [1] vs [8] (należy jednak zaznaczyć, że badania różniły się między sobą pod względem przeprowadzonej oceny tego punktu końcowego - w przypadku badania Complement 1 odpowiedź na leczenie była oceniana przez niezależny komitet oceniający, co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia, natomiast w przypadku CLL11 ocenę przeprowadzał badacz 3 miesiące po zakończeniu terapii),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszym czasem do wprowadzenia następnej terapii [1] vs [17] (definiowanym jako czas od randomizacji do chwili wprowadzenia kolejnej linii leczenia w badaniu Complement 1, a w badaniu CLL11 jako czas od randomizacji do chwili ponownego rozpoczęcia leczenia tym samym lekiem lub do momentu wdrożenia innej terapii przeciwbiałaczkowej; dodatkowo, należy pamiętać, że dawka obinutuzumabu podawanego w badaniu CLL11 była 1,2 krotnie większa niż dawka ofatumumabu w trakcie badania Complement 1, co również może być przyczyną obserwowanych różnic i obniżyć wiarygodność przeprowadzonego porównania),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym 39-54 miesiące [1] vs [8] (należy jednak zaznaczyć, że mniejsza dawka chlorambucylu stosowana w badaniu CLL11 (mediana=384 mg/pacjenta) w porównaniu do badania Complement 1 (mediana=728 mg/pacjenta) może mieć wpływ na mniejszą liczbę zgonów w grupie kontrolnej badania Complement 1 w porównaniu do grupy kontrolnej badania CLL11, a z kolei 1,2 razy większa dawka obinutuzumabu podawanego w badaniu CLL11 niż dawka ofatumumabu w trakcie badania Complement 1, może wpływać na mniejszą liczbę zgonów obserwowaną w grupie eksperymentalnej badania CLL11 niż w grupie eksperymentalnej badania Complement 1, ww. różnice obniżają wiarygodność przeprowadzonego porównania),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszym przeżyciem wolnym od niekorzystnych zdarzeń, w okresie obserwacji wynoszącym 39-54 miesiące [1] vs [8], (należy jednak zaznaczyć, że stwierdzono różnice w definicjach niekorzystnych zdarzeń pomiędzy badaniami, jak również pod względem sposobu przeprowadzanej oceny – w badaniu Complement 1 ocenę przeprowadzał niezależny komitet oceniający (IRC), natomiast w badaniu CLL11 najprawdopodobniej był to badacz),
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem:
 - całkowitego czasu przeżycia, w okresie obserwacji 48-54 miesięcy [1] vs [19] (należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z tych badań OS nie stanowił pierwszorzędowego punktu końcowego oraz, że wyniki dotyczące OS z tych dwóch badań są niepełne – badania wciąż są w toku; dodatkowo pomimo, że 3-letnie przeżycia całkowite w grupach badanych obydwu badań [przeciwiało anty-CD20 + chlorambucyl] są podobne [85% w badaniu Complement 1 i 70-80% w badaniu CLL11] to zaobserwowano znaczące rozbieżności w zakresie 3-letnich przeżyć całkowitych w grupach kontrolnych [monoterapia chlorambucylem] – 83% w badaniu Complement 1 i około 65% w badaniu CLL11; ze względu na tak wysoką wartość 3-letniego przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej w badaniu Complement 1 prawdopodobnie dla ujawnienia się efektu ofatumumabu konieczny jest dłuższy okres obserwacji; również mniejsza dawka chlorambucylu stosowana w badaniu CLL11 [mediana=384 mg/pacjenta] w porównaniu do badania Complement 1 [mediana=728 mg/pacjenta] może mieć wpływ na niewielką liczbę zgonów w grupie kontrolnej badania Complement 1 w porównaniu do grupy kontrolnej badania CLL11),
 - odsetka odpowiedzi całkowitej (CRR), w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [1] vs [8],
 - liczby przyjętych cykli terapii, której mediana w obydwóch badaniach wynosiła 6 [1] vs [8],

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- o odsetka pacjentów z ujemną chorobą resztkową w szpiku kostnym, w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 14,5-29,3 miesiąca [1] vs [8],
- o zmiany jakości życia ocenianej zarówno w zakresie ogólnego stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, jak i w zakresie zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16, w okresie obserwacji wynoszącym około 4 miesiące (zmiana obserwowana w pierwszym dniu 4 cyklu względem wartości początkowych) [3] vs [17].

Dodatkowo należy zaznaczyć, że mediana skumulowanej dawki chlorambucylu stosowana zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej w badaniu Complement 1 była około 2-krotnie wyższa niż w grupie badanej i w grupie kontrolnej w badaniu CLL11. Natomiast dawka obinutuzumabu podawanego w badaniu CLL11 była 1,2 krotnie większa niż dawka ofatumumabu w trakcie badania Complement 1 [1] vs [8]. Różnice pomiędzy badaniami w zakresie zastosowanych dawek zarówno chlorambucylu jak i przeciwciał anty-CD20 są również jedną z przyczyn braku wiarygodności przeprowadzonych porównań pośrednich.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego w zakresie profilu bezpieczeństwa wykazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii, trombocytopenii stopnia ≥ 3** , w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [1] vs [8],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz nieciężkiej trombocytopenii** w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [3] vs [17],
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego takiego jak sepsa, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [3] vs [17],
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: wymioty, gorączka, duszności w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [3] vs [17],
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ryzyka wystąpienia:
 - o jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w okresie obserwacji wynoszącym 39-54 miesiące [1] vs [8],
 - o neutropenii, neutropenii stopnia ≥ 3 , anemii, anemii stopnia ≥ 3 , infekcji stopnia ≥ 3 , w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [1] vs [8],
 - o ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: neutropenia z gorączką, neutropenia, anemia, autoimmunologiczna niedokrwistość hematolityczna, niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, hemoliza, niewydolność serca, migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, biegunka, nieżyt żołądka, gorączka, ból w klatce piersiowej, zgon, zapalenie pęcherzyka żółciowego, reakcje anafilaktyczne, zapalenie płuc, neutropenia z posocznicą, zapalenie tkanki łącznej, infekcje, infekcje płuc, wstrząs septyczny, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wlewem, krwaki podtwardówkowy, hiperglikemia, zespół lizy guza, rak jelita grubego, rak podstawnomórkowy, rak płaskonabłonkowy, nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego, gruczolakorak płuc, rak prostaty, udar mózgu, omdlenie, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego, krwimocz, niewydolność nerek, wysięk, niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*), zatorowość płucna, wysypka grudkowoplamista, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [3] vs [17],
 - o poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: neutropenia, anemia, leukopenia, nudności, biegunka, zaparcia, zmęczenie, astenia, zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, zapalenie dróg moczowych, reakcje związane z wlewem, zmniejszenie apetytu, ból głowy, kaszel, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy [3] vs [17].

Dodatkowo, przeprowadzone naiwne porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z około dwukrotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z wlewem [1] vs [8].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z uwzględnionego w ramach niniejszej analizy klinicznej badania o niższej wiarygodności [20]–[23] wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ofatumumabu (stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną) w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W przytoczonym badaniu wykazano, że zastosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną wiąże się z uzyskaniem całkowitego odsetka odpowiedzi na poziomie 95% oraz ze stosunkowo krótkim okresem czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie – mediana wynosiła 0,95 miesiąca. W badaniu wykazano ponadto, że ofatumumab charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu, a raportowane reakcje związane z wlewem charakteryzowały się głównie nasileniem od łagodnego do umiarkowanego [20]–[23].

W zidentyfikowanym badaniu dotyczącym komparatora (obinutuzumab) nie przedstawiono wyników z zakresu skuteczności klinicznej w populacji pacjentów wyłącznie z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (populacja pacjentów z wcześniej nieleczoną lub nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową). Wykazano natomiast dobry profil bezpieczeństwa obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem – nie odnotowano żadnego zgonu, ani reakcji związanych z wlewem o poważnym nasileniu [24]–[26].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra® [31], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [32] oraz raport dotyczący rozszerzenia wskazań dla produktu leczniczego Arzerra® [33], raporty FDA [34], [35], [36], [37], *Health Canada* [38] i komunikaty URPL [39], [40] wskazują na dobry profil bezpieczeństwa ofatumumabu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi podczas stosowania ofatumumabu są: reakcje związane z wlewem [31], [33] zakażenia [31], neutropenia [31], [32], [33], [38], zakażenia dolnych dróg oddechowych [32], zakażenia górnych dróg oddechowych [32], [33], [38] niedokrwistość [32], [38], nudności (mdłości) [32], [38], gorączka [32], [33], [38], wysypka [32], [38]. Podczas stosowania ofatumumabu istnieje ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza [37], cytopenii [37], zakażenia lub reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [37], [38], postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii [38].

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Stosowanie ofatumumabu z chlorambucylem pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – reakcje związane z wlewem, są charakterystyczne dla tej grupy leków, a w trakcie leczenia ich nasilenie zmniejsza się. Wyniki opracowań wtórnych, w których przeprowadzono m.in. porównanie skuteczności klinicznej ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem wskazują na przewagę obinutuzumabu. Jednak interpretując wyniki ww. badań wtórnych, w których przeprowadzono porównanie analizowanej interwencji względem komparatora należy mieć na uwadze istotne ograniczenia przeprowadzonych analiz, które wpływają na wiarygodność uzyskanych wyników. Wykorzystane w ramach tych opracowań badania randomizowane charakteryzowały się ograniczoną homogenicznością i zróżnicowaną jakością przedstawianych wyników. Dodatkowo stwierdzono znaczne różnice pomiędzy włączonymi do przeglądu badaniami RCT w zakresie stosowanego schematu dawkowania leków oraz charakterystyki wyjściowej badanych grup pacjentów. Większość przeprowadzonych porównań została oparta na wynikach pochodzących z tylko jednego badania, ze względu na ograniczoną liczbę badań spełniających kryteria włączenia do metaanalizy, a takie podejście dodatkowo ogranicza statystyczną ocenę heterogeniczności i spójności badań, a także uniemożliwia przeprowadzenie bardziej skomplikowanych analiz [42], [43]. Należy także zaznaczyć, że badania wykorzystane do porównania ofatumumabu z chlorambucylem (Complement 1) względem obinutuzumabu z chlorambucylem (CLL11) różniły się pod względem protokołów badań, kryteriów włączenia pacjentów, zastosowanej dawki chlorambucylu, zakładanej długości terapii, dawki przeciwciała anti-CD20, liczby pacjentów włączonych do grupy kontrolnej stanowiącej wspólny komparator oraz długości okresu obserwacji. Ważną kwestią stanowi również przeprowadzona ocena

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



proporcjonalności hazardów, która wykazała, że w przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) założenie dotyczące proporcjonalności hazardów (stanowiące podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR-ów) z wysokim prawdopodobieństwem jest niespełnione, a więc wyniki porównań w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z uwzględnieniem HR w opublikowanych przeglądach są niemiernodajne.

Wnioski z analizy klinicznej:

Na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem jest skuteczny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Leczenie ofatumumabem z chlorambucylem pozwala na uzyskanie 2- i 3-letnich przeżyć na poziomie blisko 90%, a w porównaniu do monoterapii chlorambucylem umożliwia wydłużenie czasu przeżycia, czasu do momentu wprowadzenia kolejnej terapii oraz uzyskanie większego całkowitego odsetka odpowiedzi. Powyższe dowody potwierdzają, że ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem stanowi atrakcyjną, kolejną opcję terapeutyczną dla wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny. Sugerowana w obarczonych niską wiarygodnością wynikach porównań pośrednich przewaga komparatora nad analizowaną interwencją wynika m.in. z istotnych różnic w projektach badań, o czym świadczy heterogeniczność wyników dla wspólnego komparatora. Ze względu na różnice pomiędzy analizowanymi badaniami pod względem protokołów badań (głównie w zakresie dawkowania zarówno chlorambucylu jak i przeciwciał anty-CD20), co najmniej umiarkowaną heterogeniczność włączonych populacji pacjentów, heterogeniczność wyników w grupach kontrolnych oraz wysokie prawdopodobieństwo niespełnienia założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów dla czasu przeżycia wolnego od progresji, przeprowadzone porównania pośrednie w ramach niniejszej analizy jak i w ramach opublikowanych opracowań wtórnych są niemiernodajne.

Dodatkowo, wykazanie istotnej statystycznie poprawy w zakresie całkowitego przeżycia na podstawie wyników włączonych do analizy badań było niemożliwe ze względu na: brak pełnych danych dotyczących przeżycia całkowitego (badania wciąż są w toku), znaczące rozbieżności w zakresie 3-letnich przeżyć całkowitych w grupach kontrolnych (monoterapia chlorambucylem) badań, mniejszą dawkę chlorambucylu stosowaną w badaniu dotyczącym komparatora w porównaniu do badania dotyczącego ofatumumabu, co może mieć wpływ na niewielką liczbę zgonów w grupie kontrolnej tego badania (dotyczącego analizowanej interwencji), a w konsekwencji wysoką wartość 3-letniego przeżycia całkowitego w tej grupie, w związku z czym dla ujawnienia się efektu ofatumumabu najprawdopodobniej konieczny jest dłuższy okres obserwacji. Do określenia rzeczywistej przewagi jednej z tych opcji terapeutycznych konieczne jest przeprowadzenie badań bezpośrednio porównujących ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem względem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do wybranego komparatora – obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem, w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [75], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [76] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [77].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [75] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD),*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),*
- *European Medicines Agency (EMA),*
- *Health Canada.*

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniach 30.10.-02.11.2016 roku. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 26.01.2017 roku (data ostatniego wyszukiwania: 62.01.2017). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 30.10.-02.11.2016 roku. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 26.01.2017 roku (data ostatniego wyszukiwania: 02.01.2017 rok). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (ofatumumab, produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem stanowią pacjenci z przewlekłą

białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną,

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie ofatumumabu (produktu leczniczego Arzerra®; koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Arzerra® [31]),
- komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Gazyvaro® [74]),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona jako: całkowity czas przeżycia – ang. *overall survival*, OS; czas przeżycia wolny progresji choroby – ang. *progression-free survival*, PFS; całkowita remisja – ang. *complete remission*, CR; całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR), częściowa odpowiedź na leczenie – ang. *partial response*; całkowity odsetek odpowiedzi – ang. *overall response rate*, ORR; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zgon, przeżycie bez zdarzeń typu progresja lub nawrót choroby, konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia, czas do wdrożenia kolejnej linii leczenia, jakość życia – ang. *quality of life*; QoL) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, wystąpieniem reakcji związanych z infuzją),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną,
- badania, w których ofatumumab i obinutuzumab stosowane były w skojarzeniu z chemioterapią zgodną z zaleceniami przedstawionymi w ChPL tych leków (ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną; obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem),
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu względem wybranego komparatora – obinutuzumabu,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu względem wybranego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej), do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie

porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,

- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań/zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań/zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań/zdarzeń niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych

odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED] [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDACTED]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTMiT [75].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 [81]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [82].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [75]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [83].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [84], [85]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [86].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 15.14.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy – badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych. Dla negatywnych punktów

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) [78].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/WMD/MD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR).

2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [87], [88], [89], [90], [91], [92]. Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [89] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [90], [91], [92].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



(komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [79].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (ofatumumab, produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem; podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Arzerra® [31]).

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi obinutuzumab (produkt leczniczy Gazyvaro®) stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL Gazyvaro® [74]).

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcome*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - całkowity czas przeżycia – ang. *overall survival*, OS;
 - czas przeżycia wolny progresji choroby – ang. *progression-free survival*, PFS;
 - całkowita remisja – ang. *complete remission*, CR;
 - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR),
 - częściowa odpowiedź na leczenie – ang. *partial response*;
 - całkowity odsetek odpowiedzi – ang. *overall response rate*; ORR;
 - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
 - zgon,
 - przeżycie bez zdarzeń typu progresja lub nawrót choroby,
 - konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia, czas do wdrożenia kolejnej linii leczenia,
 - jakość życia,
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,

- o wystąpienie reakcji związanych z infuzją.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków ([REDACTED]). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (ofatumumab) oraz komparatora (obinutuzumab) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną	Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem vs. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem	pośrednie	chlorambucyl	Badanie Complement 1 [1]–[7] vs. badanie CLL11 [8]–[19]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Analizowana interwencja		Referencja
Badania o niższej wiarygodności				
Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni lub z nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (w analizie przedstawiono wyniki dotyczące tylko populacji z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową)	Badanie prospektywne jednoramienne	Ofatumumab w skojarzeniu z bendamustyną		[20]–[23]
Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni lub z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (w analizie przedstawiono wyniki dotyczące tylko populacji z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową)	Badanie prospektywne jednoramienne	Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem		[24]–[26]
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)				
Pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową	Badania nieopublikowane	Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem		[27]–[28], [29], [30]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową	EMA (ChPL, EPAR, Assesmet Report)	Ofatumumab		[31], [32], [33]
	Raporty FDA			[34], [35], [36], [37]
	Raporty <i>Health Canada</i>			[38]
	URPL			[39], [40]
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)			Brak
	Raporty <i>Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>			Brak
Opracowania (badania) wtórne				
Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową	Przeglądy systematyczne	Ofatumumab		[41], [45], [46], [47], [48]
Pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczeni	Przeglądy systematyczne z porównaniem pośrednim	Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem vs. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem vs. bendamustyna		[44]
	Przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową	Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem vs. inne terapie stosowane w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową		[42], [42]

5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNANIA POŚREDNIEGO

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny efektywności klinicznej ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w bezpośrednim porównaniu do obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. W związku z powyższym rozważano przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi lekami z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W wyniku ponownego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dotyczące zastosowania technologii wnioskowanej (ofatumumabu z chlorambucylem) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną – badanie o akronimie Complement 1 [1]–[7]. Zidentyfikowano również 1 badanie dotyczące zastosowania komparatora – obinutuzumab stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem, o akronimie CLL11 [8]–[19]. W związku z tym w ramach niniejszej analizy rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych. Porównanie charakterystyk badań Complement 1 i CLL11 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Krótka charakterystyka pierwotnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną; analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Cecha	Complement 1	CLL11
Typ badania	Badanie RCT, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 3.	Badanie RCT, wieloośrodkowe, otwarte, fazy 3.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Różnica w medianach PFS (test log-rank)	Różnica w medianach PFS (test log-rank)
Stratyfikacja	stopień Binet'a, wiek (więcej lub mniej od 65 lat), ECOG (0-1 lub 2)	stopień Binet'a; region odrzucono po uzyskaniu wyników (źródło: FDA)
Ocena odpowiedzi, progresji	IRC (I rzędowy), badacz (II rzędowy)	Badacz (I rzędowy), IRC (II rzędowy)
Rola HR (względny hazard) w projektowaniu i analizie badania	Uzupełniająca + wyniki dla podgrup	Uzupełniająca
Długość leczenia	Co najmniej 3 cykle, zaprzestanie po 3 cyklach z utrzymującą się najlepszą odpowiedzią, maksymalnie do 12 cykli (mediana 6 cykli)	Do 6 cykli (mediana 6 cykli)
Dawka chlorambucylu	10 mg/m ² x 7 dni/cykl → mediana 728 mg/pacjenta w grupie kontrolnej	0,5 mg/kg x 2 dni/cykl → mediana 384 mg/pacjenta w grupie kontrolnej
Dawka przeciwciał anti-CD20	1300 mg w 1., 1000 mg w kolejnych cyklach → mediana 6300 mg/pacjenta	3000 mg w 1., 1000 mg w kolejnych cyklach → mediana 8000 mg/pacjenta
Okres obserwacji	Mediana 29,3 mies. (max. 54 mies.)	Mediana 22,8 mies. (max. 39 mies.)
Wiek [lata]	35-92	39-90
Wcześniejsza terapia	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej nieleczeni
Możliwość zastosowania terapii opartej na	Nie kwalifikują się	Nie kwalifikują się

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



fludarabinie		
Klirens kreatyniny - CrCl)	Parametr nie stanowił kryterium włączenia; u 214/447 (48%) pacjentów stwierdzono CrCl<70 mL/min	CrCl< 70ml/min
CIRS	Parametr nie stanowił kryterium włączenia; Stwierdzono: Mediana CIRS = 9; Zakres: 4–21	CIRS>6
Stopień sprawności wg WHO	Parametr nie stanowił kryterium włączenia [^]	Parametr nie stanowił kryterium włączenia
Wskazanie do leczenia	Włączano pacjentów ze zdiagnozowaną PBL zgodnie z kryteriami proponowanymi przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating WCLL.	Włączano pacjentów ze zdiagnozowaną PBL zgodnie z kryteriami proponowanymi przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating WCLL .
Obecność HBsAg i HBcAb	Brak informacji na temat obecności HBsAg i HBcAb, ale pacjenci z przewlekłymi bądź aktywnymi infekcjami byli wykluczani z badania.	Pacjenci z pozytywnym wynikiem badań na obecność HbsAg mogli być włączani do badania, jeśli DNA wirusa nie było wykrywane, a pacjenci z pozytywnym wynikiem HBcAB, jeśli nie stwierdzono obecności RNA wirusa.

CrCl – klirens kreatyniny; CIRS-Cumulative Illness Rating Scale, skala nasilenia choroby; [^]stopień sprawności wg WHO nie stanowił kryterium włączenia w badaniu Complement 1, ale do badania włączano tylko pacjentów, u których stopień sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0–2.

Zidentyfikowano istotne różnice w protokołach analizowanych badań:

- inaczej zdefiniowano kryteria włączenia (CrCl, CIRS, ECOG, HBsAg, HBcAb) - główne różnice wynikają z uwzględnienia w badaniu CLL11 uzyskania co najmniej 6 punktów w trakcie oceny występowania chorób towarzyszących za pomocą zmodyfikowanej skali CIRS jako jednego z kryteriów włączenia, podczas gdy nie stanowiła ona kryterium włączenia w badaniu Complement 1 (w badaniu przeprowadzono ocenę nasilenia choroby za pomocą geriatrycznej skali CIRS, ale uzyskany wynik nie stanowił kryterium włączenia), dodatkowo należy zaznaczyć, że skala CIRS nie jest skalą powszechnie stosowaną w praktyce klinicznej, a także nie przeprowadzono jej walidacji na potrzeby zastosowania w onkologii lub hematologii,
- różne dawki chlorambucylu (10 mg/m² x 7 dni/cykl vs. 0,5 mg/kg x 2 dni/cykl),
- różne dawki przeciwciał (mediana 6300 vs. 8000 mg na pacjenta),
- różna zakładana długość terapii (do 12 vs. do 6 cykli),
- krótszy okres obserwacji badania CLL11 (mediana 29,3 vs. 22,8 miesięcy; maksymalny: 54 vs. 39 miesięcy),
- różna liczba pacjentów włączonych do grup kontrolnych.

Na podstawie analizy charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań Complement 1 [1]–[7] oraz CLL11 [8]–[19] stwierdzono co najmniej umiarkowaną heterogeniczność populacji pacjentów włączonych do badań COMPLEMENT 1 i CLL11.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 3. Porównanie charakterystyk wyjściowych populacji pacjentów włączonych do badań Complement 1 i CLL11.

Badanie	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Chlorambucyl (N=226)	Ofatumumab + chlorambucyl (N=221)	Chlorambucyl (N=118)	Obinutuzumab + chlorambucyl (N=238)
Mediana wieku (zakres), w latach	70 (36–91)	69 (35–92)	72 (43-87)	74 (39-88)
Wiek – n(%)	<65 lat	71 (31%)	69 (31%)	42 (18%)
	≥65 lat	155 (69%)	152 (69%)	196 (82%)
	≥75 lat	63 (28%)	56 (25%)	107 (45%)
Płeć męska – n(%)	140 (62%)	142 (64%)	75 (64%)	140 (59%)
Zaawansowanie choroby wg klasyfikacji Bineta – n(%)	A	70 (31%)	77 (35%)	55 (23%)
	B	87 (38%)	74 (33%)	98 (41%)
	C	69 (31%)	70 (32%)	85 (36%)
CIRS – mediana (zakres)	8 (4–19)	9 (4–21)	8 (0–18)	8 (1–20)
Delecja 17p	17/216 (8%)	10/209 (5%)	10 (10%)	16 (8%)
Delecja 11q	24/216 (11%)	39/209 (19%)	33 (16%)	14 (15%)
Niezmutowany IGHV	113/203 (56%)	114/201 (57%)	58 (59%)	129 (61%)
Poziom β-2-mikroglobuliny >3,5 mg/L	169/217 (78%)	153/214 (71%)	45 (39%)	73 (32%)

Na podstawie porównania wyjściowych charakterystyk pacjentów w analizowanych badaniach stwierdzono następujące różnice pomiędzy analizowanymi populacjami pacjentów:

- niższy o około 33% odsetek chorych <65 lat, ale wyższy o około 33% odsetek chorych ≥75 lat w badaniu CLL11 – większy odsetek starszych osób może przekładać się na wyższe ryzyko zgonu,
- wyższy o około 50% odsetek chorych w stopniu A wg klasyfikacji Bineta w badaniu Complement 1 – mniej zaawansowana choroba może przekładać się na niższe ryzyko progresji choroby,
- dwukrotnie wyższy odsetek chorych z poziomem β2-mikroglobuliny powyżej 3,5 mg/l w badaniu Complement 1, co może świadczyć o wyższej masie nowotworu, u chorych na bardziej zaawansowany nowotwór.

Przedstawione powyżej różnice pomiędzy populacjami pacjentów w analizowanych badaniach Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19] wskazują na niską/umiarkowaną heterogeniczność populacji pacjentów włączonych do tych badań.

Analiza wyników badań Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19] wskazuje również na heterogeniczność wyników w grupach kontrolnych tych badań (monoterapii chlorambucylem) w zakresie m.in:

- mediany PFS ocenianego przez niezależny komitet oceniający (IRC): **13,1** vs **11,2** miesięcy,
- mediany PFS ocenianego przez badacza: **14,8** vs **11,1** miesięcy,
- ORR: 155/226 (**69%**) oceniane przez IRC lub 182/226 (**81%**) oceniane przez badacza vs 37/118 (**31%**), w badaniu CLL11 nie zdefiniowano, kto przeprowadzał ocenę,

- PRR: 152/226 (**67%**) oceniane przez IRC lub 134/226 (**59%**) oceniane przez badacza vs 37/118 (**31%**), w badaniu CLL11 nie zdefiniowano, kto przeprowadzał ocenę,
- CRR: 3/226 (**1%**) oceniane przez IRC lub 48/226 (**21%**) oceniane przez badacza vs 0/118 (**0%**), w badaniu CLL11 nie zdefiniowano, kto przeprowadzał ocenę,
- 3-letni OS: **83%** vs około **65%**,
- 2-letni PFS oceniany przez IRC: około **20%** vs około **10%**,
- istotne różnice w kształcie krzywych PFS i OS.

Co więcej, zaobserwowano istotne rozbieżności między wynikami adiustowanego porównania pośredniego w zakresie ilorazu median (ang. *median ratio*, MR) i względnego hazardu (ang. *hazard ratio*, HR) przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), skalkulowanymi na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19), co może sugerować brak zasadności kalkulacji HR dla wyników tego badania [132], [133]. Mając na uwadze istotne rozbieżności w wysokości różnicy między lekami w ramach adiustowanego i naiwnego porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji, a także istotne różnice pomiędzy wynikami adiustowanego porównania pośredniego ilorazu median i względnego hazardu dla w/w punktu końcowego, przeprowadzono pogłębioną analizę zasadności przeprowadzenia adiustowanego porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji z uwzględnieniem HR (szczegóły przedstawiono w rozdz. 15.12), gdyż wymaga ona spełnienia odpowiednich wymogów do uzyskania miarodajnych wyników [132], [133].

Analiza kształtów krzywych PFS wykazała, że wyniki zdrowotne grup kontrolnych obydwu badań były zbliżone wyłącznie przez okres do około 8 miesiąca od rozpoczęcia badań klinicznych. Po okresie około 11 miesięcy (medianie PFS w grupie kontrolnej badania CLL11) tempo zmniejszania się PFS w grupach chlorambucylu znacznie się zdywersyfikowało: nie uległo znacznej zmianie w grupie kontrolnej badania COMPLEMENT 1, ale znacznie się zwiększyło w grupie kontrolnej badania CLL11 – może to świadczyć o krótszym utrzymywaniu się efektu klinicznego terapii przy zastosowaniu mniejszych dawek chlorambucylu.

Przeprowadzona w ramach niniejszej analizy ocena proporcjonalności hazardów w badaniach włączonych do niniejszej analizy sugeruje, że założenie dotyczące proporcjonalności hazardów, stanowiące podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR-ów, jest niespełnione w przypadku PFS. Za brakiem zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR (HR niemiarodajny) przemawiają następujące aspekty:

- 1) istotne rozbieżności między MR i HR skalkulowanymi dla porównania obinutuzumabu z chlorambucylem na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19) oraz brak takich rozbieżności dla porównania ofatumumabu z chlorambucylem (odpowiednio: 0,58 vs. 0,57);

- 2) istotnie różny kształt krzywych PFS dla wspólnego komparatora (heterogeniczność wyników wspólnego komparatora) uniemożliwiający wiarygodne porównania pośrednie nawet w sytuacji proporcjonalności hazardów pomiędzy grupami: badaną a kontrolną obydwu badań (brak proporcjonalności hazardów krzywych chlorambucylu z obydwu badań);
- 3) obserwowana zmienna odległość pomiędzy krzywymi PFS dla ofatumumabu i obinutuzumabu w zależności od czasu, jaki upłynął od początku badania z maksimum przypadającym na okres od 6 do 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia;
- 4) wykazany metodami graficznymi brak proporcjonalności hazardów dla porównania PFS między obinutuzumabem i chlorambucylem w badaniu CLL11 ($p < 0,001$) oraz wykazana proporcjonalność hazardów dla porównania PFS między ofatumumabem i chlorambucylem w badaniu Complement 1 ($p = 0,091$).

Wniosek o braku proporcjonalności hazardów PFS w badaniu CLL11 został również potwierdzony przez przedstawicieli firmy *Roche* [135].

Podsumowując należy stwierdzić, że ilościowa ocena różnicy w wynikach zdrowotnych pacjentów po zastosowaniu ofatumumabu i obinutuzumabu z wykorzystaniem względnych hazardów przeżycia wolnego od progresji z wysokim prawdopodobieństwem nie jest miarodajna. W badaniu Complement 1 przedstawiono HR zgodny z definicją (stała wartość w okresie badania), podczas gdy w badaniu CLL11 przedstawiona wartość jako HR określa średni iloraz skumulowanej funkcji hazardu dla porównywanych grup, co również może mieć zastosowanie w praktyce, ale nie odzwierciedla definicji względnego hazardu.

Biorąc pod uwagę opisane powyżej ograniczenia oraz istotną heterogeniczność badań w odniesieniu do poszczególnych ww. rozpatrywanych aspektów, przeprowadzenie porównania pośredniego ofatumumabu z chlorambucylem i obinutuzumabu z chlorambucylem względem wspólnego komparatora (monoterapia chlorambucylem) w oparciu o zidentyfikowane badania kliniczne byłoby całkowicie niewiarygodne. Jednak w ramach niniejszej analizy pomimo istotnych ograniczeń przedstawiono wyniki porównania pośredniego ofatumumabu z chlorambucylem i obinutuzumabu z chlorambucylem w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego analizowanych opcji terapeutycznych, zgodnością pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami w zakresie analizowanego wskazania (wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, niekwalifikująca się do leczenia fludarabiną) i obecnością wspólnych punktów końcowych, a także odnalezieniem opublikowanych opracowań wtórnych, w których przeprowadzono porównania pośrednie ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem. Jednak ze względu na stwierdzenie istotnych przeciwwskazań przeprowadzenia porównania pośredniego adjustowanego względem wspólnego komparatora, przedstawione wyniki uzupełniono o porównania naiwne pomiędzy

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



ofatumumabem z chlorambucylem i obinutuzumabem z chlorambucylem bez adjustacji względem wspólnego komparatora.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU (PRODUKT LECZNICZY ARZERRA®) W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCELEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY NIE BYLI WCZEŚNIEJ LECZENI I KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA FLUDARABINĄ W PORÓWNANIU DO OBINUTUZUMABU W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCELEM [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno otwarte (ang. *open label*), wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem, stosowanego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną – badanie o akronimie COMPLEMENT 1 opisane w 7 referencjach pierwotnych [1]–[7]: 2 publikacje pełnotekstowe [1], [6] 3 abstrakty konferencyjne [2], [5], [7] i 2 publikacje stanowiące dane z rejestru badań klinicznych [3], [4], oraz 1 otwarte (ang. *open label*), wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy dotyczące oceny efektywności klinicznej obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem (w badaniu przeprowadzono również porównanie obinutuzumab+chlorambucyl względem rytuksymabu + chlorambucyl, którego nie uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ nie stanowi on komparatora), stosowanego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nie leczonych i nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną – badanie o akronimie CLL11 opisane w 12 referencjach pierwotnych [8]–[19]: 3 publikacje pełnotekstowe [8], [9], [19], 7 abstraktów konferencyjnych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16] i 2 publikacje stanowiące dane z rejestru badań klinicznych [17], [18].

W badaniu o akronimie COMPLEMENT 1 [1]–[7] wzięli udział pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny. Uczestników losowo przydzielono do dwóch grup. Grupę badaną stanowili pacjenci przyjmujący ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem (N=221), a grupę kontrolną pacjenci przyjmujący monoterapię chlorambucylem (N=226). W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją pod względem wieku (<65 lat vs ≥65 lat), stopnia zaawansowania choroby wg Bineta (stadium A vs stadium B vs stadium C) i stopnia sprawności ocenianego wg ECOG (0-1 vs 2). W trakcie badania w obydwóch grupach chlorambucyl podawano doustnie w dawce 10 mg/m²/dzień w dniach 1-7 każdego 28-dniowego cyklu (w przypadku pacjentów, u których rozwinęła się indukowana chlorambucylem neutropenia lub małopłytkowość na poziomie 7,5 mg/m² i 5 mg/m² zalecano stopniowe zmniejszanie

dawki chlorambucylu). Ofatumumab w postaci wlewów dożylnych podawano w 1 cyklu leczenia w dawce 300 mg w 1. dniu i 800 mg w 8. dniu. W kolejnych cyklach leczenia ofatumumab podawano w dawce 1000 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie trwało przez co najmniej 3 cykle i maksymalnie 12 cykli lub do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie, w zależności co miało miejsce wcześniej (najlepszą odpowiedź na leczenie definiowano jako odpowiedź kliniczna, która nie uległa poprawie przez kolejne 3 cykle terapii). U pacjentów przyjmujących ofatumumab stosowano premedykację w postaci paracetamolu, leków przeciwhistaminowych, glukokortykoidów. Dawka sterydów mogła być zmniejszana lub pominięta po jednym cyklu leczenia, jeśli nie wystąpiły ciężkie reakcje na wlew. Dodatkowo lekarz mógł zastosować u pacjentów w ramach profilaktyki: leki przeciwnieinfekcyjne, szczepienia, allopurynol, leki przeciwwymiotne, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów. Okres obserwacji w badaniu wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani – N=447, a wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa – N=444, definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali chlorambucyl lub ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Zastosowana w omawianym badaniu dawka ofatumumabu była zgodna z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Arzerra® [31].

W badaniu o akronimie CLL11 [8]–[19] wzięli udział pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Uczestników losowo przydzielono do trzech grup. Grupę badaną I stanowili pacjenci przyjmujący obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (N=238), grupę badaną II pacjenci przyjmujący rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem (N=233), a grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący monoterapię chlorambucylem (N=118). W analizie przedstawiono wyniki dotyczące tylko grupy przyjmującej obinutuzumab z chlorambucylem oraz monoterapię chlorambucylem, ponieważ terapia z zastosowaniem rytuksymabu nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją pod względem regionu geograficznego pochodzenia pacjentów oraz stopnia zaawansowania choroby wg Bineta. Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do grupy kontrolnej (monoterapia chlorambucylem), u których wystąpiła znaczna progresja choroby w trakcie badania lub w okresie 6-miesiący po zakończeniu leczenia, mogli rozpocząć leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem. W trakcie badania w obydwóch grupach chlorambucyl podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała/dzień w dniu 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu. Obinutuzumab w postaci wlewów dożylnych podawano w 1 cyklu leczenia w dawce 1000 mg w dniu 1-2. [pierwszy wlew podzielono na 100 mg w 1. dniu i 900 mg w 2. dniu zgodnie z zmianami w protokole], 8. i 15. dniu, a w trakcie kolejnych cykli w dawce 1000 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie trwało przez maksymalnie 6 cykli (około 6 miesięcy), okres obserwacji w badaniu wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca). W ramach profilaktyki występowania reakcji

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



związanych z wlewem lub zespołu rozpadu guza u pacjentów stosowano premedykację w postaci: paracetamolu, leków przeciwhistaminowych, allopurinolu, glikokortykosteroidów. W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani (N=356), a wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=357), definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali chlorambucyl lub obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Zastosowana w omawianym badaniu dawka obinutuzumabu była zgodna z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Gazyvaro® [74].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniach COMPLEMENT 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19] włączonych do niniejszej analizy klinicznej.

Tabela 4. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach o akronimie COMPLEMENT 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19].

Punkt końcowy	Badanie	
	COMPLEMENT 1 [1]–[7]	CLL11 [8]–[19]
Skuteczność kliniczna		
Czas przeżycia wolny progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>; PFS) definiowany jako czas od randomizacji do chwili wystąpienia progresji lub śmierci niezależnie od przyczyny	+ [główny punkt końcowy] oceniony przez niezależną komisję (ang. <i>Independent Review Committee</i> , IRC)	+ [główny punkt końcowy] oceniony przez badacza oraz przez niezależną komisję (ang. <i>Independent Review Committee</i> , IRC)
Całkowity czas przeżycia (ang. <i>overall survival</i>; OS) definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bezwzględnie na przyczynę.	+	+
Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>; ORR)	+	+
Odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. <i>complete response rate</i>; CRR)	+	+
Odsetek odpowiedzi częściowej (ang. <i>partial response rate</i>; PRR)	+	+
Czas do wdrożenia następczej terapii	+	+
Czas do wystąpienia progresji	+	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	+	+
Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana za pomocą skali QLQ-C30 i QLQ-CLL16	+	+
Odsetek pacjentów z ujemną chorobą resztkową (ang. <i>minimal residual disease</i>; MRD)	+	+
Odsetek pacjentów z poprawą sprawności ocenianą wg ECOG (skala 5 stopniowa, gdzie 0-całkowicie aktywny, zdolny do wykonywania wszystkich czynności bez ograniczeń, tak jak przed chorobą; 1-ograniczona aktywność fizyczna, ale zdolny do wykonywania lekkich lub siedzących prac; 2-pacjenci zdolni do wykonywania czynności osobistych, ale spędzający w łóżku około połowę dnia; 3-ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędzający w łóżku ponad połowę dnia; 4-konieczność opieki drugiej osoby, spędzający w łóżku cały dzień; 5-zgon.	+	-
Profil bezpieczeństwa		

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Badanie	
	COMPLEMENT 1 [1]–[7]	CLL11 [8]–[19]
Zdarzenia nieporządane	+	-
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	+	
Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	+	
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	+	+
Poszczególne zdarzenia niepożądane	+	+ (stopnia ≥ 3)
Reakcje związane z wlewem	+	+

+ oceniano w badaniu; - nie oceniano w badaniu.

6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OFATUMUMABU (PRODUKT LECZNICZY ARZERRA®) W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY NIE BYLI WCZEŚNIEJ LECZENI I KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA FLUDARABINĄ W PORÓWNANIU DO OBINUTUZUMABU W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Dane z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono w oparciu głównie o publikacje pełnotekstowe oraz dane z rejestru badań klinicznych.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji, dane z referencji: [1] i [8], [19].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniany przez niezależny komitet (IRC) – mediana [95% CI], miesiące	22,4 [19,0; 25,2] N=221 [1]	13,1 [10,6; 13,8] N=226 [1]	11,2 [NA]# N=118 [8]	27,2 [NA]# N=238 [8]
Iloraz median vs. chlorambucyl (mediana w grupie kontrolnej/mediana w grupie badanej)	0,58		0,41	
HR [95%CI]	HR=0,57 [0,45; 0,72]; p<0,001 [1]		HR=0,19 [0,14; 0,27]; p<0,001# [8]	
Wynik porównania pośredniego HR	HR = 3,00 (95%CI: 2,00; 4,49); p<0,001			
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median –MR (mediana w grupie obinutuzumab + Chl/ mediana grupie ofatumumab + Chl)	1,21			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median (MR)	1,42			
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniany przez badacza – mediana [95% CI], miesiące	23,4 [21,0; 26,0] N=221 [1]	14,8 [13,6; 16,8] N=226 [1]	11,1 [NA]## N=118 [19]	29,9 [NA]## N=238 [19]
Iloraz median vs. Chlorambucyl (mediana w grupie kontrolnej/mediana w grupie badanej)	0,63		0,37	
HR [95%CI]	HR=0,58 [0,42; 0,65] p<0,001 [1]		HR=0,18 [0,14; 0,24] p<0,0001## [19]	
Wynik porównania pośredniego dla HR	HR = 3,22 (95%CI: 2,28; 4,56); p=0,001			
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median – MR (mediana w grupie obinutuzumab + Chl/ mediana w grupie ofatumumab + Chl)	1,28			
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median (MR)	1,70			
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oceniany przez badacza – mediana [95% CI], miesiące	23,4 [21,0; 26,0] N=221 [1]	14,8 [13,6; 16,8] N=226 [1]	11,1# [bd] N=118 [8]	26,7# [bd] N=238 [8]
Iloraz median vs. Chlorambucyl (mediana w grupie kontrolnej/mediana w grupie badanej)	0,63		0,42	
HR [95%CI]	HR=0,58 [0,42; 0,65] p<0,001 [1]		HR=0,18 [0,13; 0,24] p<0,0001 # [8][19]	
Wynik porównania pośredniego dla HR	HR = 3,22 (95%CI: 2,21; 4,69); p<0,001			
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median – MR (mediana w grupie obinutuzumab + Chl/ mediana w grupie ofatumumab + Chl)	1,14			
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median (MR)	1,5			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana = 29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił: #-39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); ##-48 miesięcy; ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiustacji względem wspólnego komparatora; ^^porównanie poprzez wspólny komparator; HR-hazard względny; CI-przedział ufności; Chl-chlorambucyl.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego sugeruje, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,001$) krótszym czasem przeżycia wolnym od progresji ocenianym zarówno przez niezależną komisję (IRC) jak i przez badacza, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy.

Niemniej jednak wysokość różnicy oraz prawdopodobnie jej istotność statystyczna zależy od wyboru metody porównania. Porównanie średnich wartości z funkcji hazardów wskazuje na co najmniej dwukrotnie wyższy dodatkowy efekt ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem niż porównanie median przeżycia. Co więcej, zaobserwowano istotne rozbieżności między MR i HR skalkulowanymi na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19), co może sugerować brak zasadności kalkulacji HR dla wyników tego badania [93], [94].

Z uwagi na brak uwzględniania HR-ów przy projektowaniu badania (moc i wielkość próby) oraz podstawowych analiz statystycznych, w obydwu badaniach nie testowano (lub nie przedstawiono wyników oceny) wymagań związanych z wiarygodną kalkulacją HR-ów, tj. proporcjonalności hazardów w okresie badania. Niemniej jednak wysoka zgodność MR i HR obliczonych dla wyników badania COMPLEMENT 1 zdaje się potwierdzać to założenie. Przeciwnie – rozbieżność HR i MR dla wyników badania CLL11 może świadczyć o niespełnieniu tego warunku kalkulacji HR dla obinutuzumabu + chlorambucyl.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem całkowitego czasu przeżycia, dane z referencji: [1] i [19].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=221	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=238
		Chlorambucyl N=226	Chlorambucyl N=118	
Całkowity czas przeżycia (OS) - HR [95%CI]	HR=0,91 [0,57; 1,43]; p=0,666 [1]		HR=0,47 [0,29; 0,76]; p=0,0014 [19]	
Wynik porównania pośredniego	HR = 1,94 (95%CI: 0,99; 3,77); p=0,052			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana = 29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 48 miesięcy; HR-hazard względny; CI-przedział ufności.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego wskazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem całkowitego czasu przeżycia, w okresie obserwacji 48-54 miesięcy.

W badaniu Complement 1 nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS) w trakcie stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem [1]. Natomiast w badaniu CLL11 raporotowano istotnie statystycznie dłuższy całkowity czas przeżycia po zastosowaniu terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem [19]. Jednak w żadnym z tych badań całkowity czas przeżycia nie stanowił pierwszorzędowego punktu końcowego. Należy także zaznaczyć, że wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia z tych dwóch badań są niepełne (badania wciąż są w toku). Dodatkowo, 3-letnie przeżycia całkowite w grupach badanych obydwu badań (przeciwciało anty-CD20 + chlorambucyl) są podobne (85% w badaniu Complement 1 i 70-80% w badaniu CLL11), ale zaobserwowano znaczące rozbieżności w zakresie 3-letnich przeżyć całkowitych w grupach kontrolnych (monoterapia chlorambucylem) – 83% w badaniu Complement 1 i około 65% w badaniu CLL11. Ze względu na tak wysoką wartość 3-letniego przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej w badaniu Complement 1 prawdopodobnie dla ujawnienia się efektu ofatumumabu konieczny jest dłuższy okres obserwacji. Dodatkowo mniejsza dawka chlorambucylu stosowana w badaniu CLL11 (mediana=384 mg/pacjenta) w porównaniu do badania Complement 1 (mediana=728 mg/pacjenta) może mieć wpływ na niewielką liczbę zgonów w grupie kontrolnej badania Complement 1 w porównaniu do grupy kontrolnej badania CLL11.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem odpowiedzi na leczenie, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Całkowity odsetek odpowiedzi[#] (ang. <i>overall response rate</i>)	182 (82%) N=221 [1]	155 (69%) N=226 [1]	37* (31,4%) N=118 [8]	184* (77,3%) N=238 [8]
Wynik naiwnego porównania pośredniego[^] ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz odsetków	0,94			
Wynik porównania pośredniego	OR=0,29 (95%CI: 0,15; 0,56); p<0,001 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			
Odsetek odpowiedzi[#] całkowitej (ang. <i>complete response rate</i>)	32 (14%) N=221 [1]	3 (1%) N=226 [1]	0 (0,0%) N=118 [8]	53* (22,3%) N=238 [8]
Wynik naiwnego porównania pośredniego[^] ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz odsetków	1,59			
Wynik porównania pośredniego	OR=0,18 (95%CI: 0,01; 3,85); p>0,05 <i>[random effects inverse variance model]</i>			
Odsetek odpowiedzi[#] częściowej	150 (68%) N=221 [1]	152 (67%) N=226 [1]	37 (32%) N=118 [8]	131 (55%) N=238 [8]

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Wynik naiwnego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz odsetków	0,80			
Wynik porównania pośredniego	OR=0,38 (95%CI: 0,21; 0,71); p<0,01 <i>[fixed effects inverse variance model]</i>			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); OR-iloraz szans; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiustacji względem wspólnego komparatora; #w badaniu Complement 1 odpowiedź na leczenie oceniana była przez niezależną komisję (IRC), a w badaniu CLL11 przez badacza, dodatkowo w badaniu Complement 1 odpowiedź oceniano na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi na leczenie, co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia, a w badaniu CLL11 odpowiedź na leczenie oceniano 3 miesiące po zakończeniu terapii.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniegosugeruje, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,001$) mniejszym całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR) oraz odsetkiem odpowiedzi częściowej (PRR), w okresie obserwacji 39-54 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem odsetka odpowiedzi całkowitej (CRR), w okresie obserwacji 39-54 miesięcy.

Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że badania różniły się między sobą pod względem przeprowadzonej oceny tego punktu końcowego - w przypadku badania Complement 1 odpowiedź na leczenie była oceniana przez niezależny komitet oceniający, co najmniej 2 miesiące po zakończeniu leczenia, natomiast w przypadku CLL11 ocenę przeprowadzał badacz 3 miesiące po zakończeniu terapii. Różnice w zakresie czasu przeprowadzenia oceny po zakończeniu terapii jak i osób przeprowadzających tą ocenę obniżają wiarygodność wyników uzyskanych w ramach tego porównania pośredniego.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem liczby cykli terapii, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Liczba cykli terapii – mediana (zakres)	6 (1-12) N=217 [1]	6 (1-12) N=227 [1]	6 (1-6) N=116 [8]	6 (1-6) N=240 [8]
Wyniki naiwnego porównania pośredniego	1			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nie stwierdzono różnic pomiędzy ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem a obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem pod względem liczby przyjętych cykli terapii, której mediana w obydwóch badaniach wynosiła 6.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem skumulowanej dawki chlorambucylu, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Skumulowana dawka chlorambucylu (mg) – mediana (zakres)	763 (112-1694) N=217 [1]	728 (98-1848) N=227 [1]	384 N=116 [8]	370 N=240 [8]
Skumulowana dawka odpowiedniego przeciwciała (mg) – mediana (zakres)	6 300 (5-12 300) N=217 [1]	-	-	8 000 N=240 [8]
Wyniki naiwnego [^] porównania pośredniego – iloraz median	1,2			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa; [^]porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; iloraz median=mediana w grupie obinutuzumab+chlorambucyl /mediana w grupie ofatumumab + chlorambucyl.

Mediana skumulowanej dawki chlorambucylu stosowana zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej w badaniu Complement 1 była około 2-krotnie wyższa niż w grupie badanej i w grupie kontrolnej w badaniu CLL11. Natomiast dawka obinutuzumabu podawanego w badaniu CLL11 była 1,2 krotnie większa niż dawka ofatumumabu w trakcie badania Complement 1. Należy zaznaczyć, że różnice pomiędzy badaniami w zakresie zastosowanych dawek zarówno chlorambucylu, jak i przeciwciał anti-CD20 są również jedną z przyczyn braku wiarygodności przeprowadzonych porównań pośrednich.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem czasu do wprowadzenia następnej terapii, dane z referencji: [1] i [17].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Czas do wdrożenia następnej terapii* (miesiące) - mediana	39,8 N=221	24,7 N=226	15,1 N=118	51,1 N=238
Wynik naiwnego porównania pośredniego[^] ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median	1,28			
HR (95%CI)	0,49 (0,36; 0,67); p<0,0001		0,24 (0,17; 0,34); p<0,0001	

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Wynik porównania pośredniego	HR=2,04 (95%CI: 1,28; 3,25); p=0,0026			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 42 miesiące; HR-hazard względny; CI-przedział ufności; ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiestacji względem wspólnego komparatora; iloraz median=mediana w grupie obinutuzumab+chlorambucyl /mediana w grupie ofatumumab + chlorambucyl; *w badaniu Complement 1 definiowany jako czas od randomizacji do chwili wprowadzenia kolejnej linii leczenia; w badaniu CLL11 definiowany jako czas od randomizacji do chwili ponownego rozpoczęcia leczenia tym samym lekiem lub do momentu wdrożenia innej terapii przeciwbiałaczkowej.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego wskazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) krótszym czasem do wdrożenia następnej terapii. Również w przypadku tego punktu końcowego zidentyfikowano pewne różnice w definicji pomiędzy analizowanymi badaniami – w badaniu Complement 1 czas do wdrożenia następnej terapii definiowano jako czas od randomizacji do chwili wprowadzenia kolejnej linii leczenia, a w badaniu CLL11 został zdefiniowany jako czas od randomizacji do chwili ponownego rozpoczęcia leczenia tym samym lekiem lub do momentu wdrożenia innej terapii przeciwbiałaczkowej. Dodatkowo należy pamiętać, że dawka obinutuzumabu podawanego w badaniu CLL11 była 1,2 krotnie większa niż dawka ofatumumabu w trakcie badania Complement 1, co również może być przyczyną obserwowanych różnic i obniżać wiarygodność przeprowadzonego porównania.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem zgonów, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Zgon –n(%)	34 (15%) N=221	40 (18%) N=226	24* (20%) N=118	21* (9%) N=238
Wynik najniższego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz odsetków	0,6			
HR (95% CI)	HR=0,91 (95% CI: 0,57; 1,43); p=0,666		HR=0,41 (95%CI: 0,23; 0,74); p=0,002	
Wynik porównania pośredniego	HR=2,22 (95%CI: 1,06; 4,67); p=0,0356			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych, ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiestacji względem wspólnego komparatora.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego wskazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem zgonu, w okresie obserwacji

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wynoszącym 39-54 miesiące. Należy jednak zaznaczyć, że mniejsza dawka chlorambucylu stosowana w badaniu CLL11 (mediana=384 mg/pacjenta) w porównaniu do badania Complement 1 (mediana=728 mg/pacjenta) może mieć wpływ na mniejszą liczbę zgonów w grupie kontrolnej badania Complement 1 w porównaniu do grupy kontrolnej badania CLL11, a z kolei 1,2 razy większa dawka obinutuzumabu podawanego w badaniu CLL11 niż dawka ofatumumabu w trakcie badania Complement 1, może wpływać na mniejszą liczbę zgonów obserwowaną w grupie eksperymentalnej badania CLL11 niż w grupie eksperymentalnej badania Complement 1, ww. różnice obniżają wiarygodność przeprowadzonego porównania.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (miesiące) – mediana (95% CI)	21,9 (17,7; 23,8) N=221	10,7 (8,9; 12,8) N=226	10,8 N=118	26,1 N=238
HR (95% CI)	HR=0,52 (95%CI: 0,42; 0,65); p<0,001		HR= 0,19 (95%CI: 0,14; 0,25); p<0,0001	
Wynik porównania pośredniego	HR=2,74 (95%CI: 1,90; 3,93); p<0,0001			
Wynik naiwnego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median	1,19			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; w przypadku badania COMPLEMENT 1 przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (definiowane jako wystąpienie progresji choroby, zgonu, lub rozważenie wdrożenia alternatywnej terapii przed wystąpieniem progresji) oceniał niezależny komitet oceniający (IRC), w badaniu CLL11 (przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń definiowano jako wystąpienie progresji, nawrotu choroby lub zgonu) nie podano informacji kto przeprowadził ocenę; ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiustacji względem wspólnego komparatora; iloraz median=mediana w grupie obinutuzumab+chlorambucyl /mediana w grupie ofatumumab + chlorambucyl.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego wskazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) krótszym przeżyciem wolnym od niekorzystnych zdarzeń, w okresie obserwacji wynoszącym 39-54 miesiące. Należy jednak zaznaczyć, że stwierdzono różnice w definicjach niekorzystnych zdarzeń pomiędzy badaniami, jak również pod względem sposobu przeprowadzanej oceny – w badaniu Complement 1 ocenę przeprowadzał niezależny komitet oceniający (IRC), natomiast w badaniu CLL11 nie sprecyzowano, kto wykonał ocenę tego punktu końcowego (najprawdopodobniej był to badacz).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 13. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem ujemnej choroby resztkowej w szpiku kostnym, dane z referencji [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Ujemna choroba resztkowa w szpiku kostnym[#] – n(%)	4* (2 %) N=212	0 (0%) N=208	0 (0%) N=30	15 (17%) N=88
Wynik porównania pośredniego	RR=0,82 (95%CI: 0,01; 46,15); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Wynik naiwnego porównania pośredniego[^] ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz odsetków	8,5			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 14,5 miesiąca; *obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; #ocena wykonana 3 miesiące po zakończeniu leczenia; iloraz odsetków= odsetek w grupie obinutuzumab+chlorambucyl /odsetek w grupie ofatumumab + chlorambucyl.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego wskazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pod względem odsetka pacjentów z ujemną chorobą resztkową w szpiku kostnym, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 14,5-29,3 miesiąca.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem czasu trwania odpowiedzi na leczenie, dane z referencji: [3] i [17].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl
		chlorambucyl	chlorambucyl	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie – mediana (95%CI)	22,1 (19,1; 24,6) [#] N=182	13,2 (10,8; 16,4) [#] N=154	5,1 (3,3; 6,7) N=41	25,3 (22,1; 32,9) N=191
Wynik naiwnego porównania pośredniego[^] ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz median	1,14			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 48 miesięcy; analiza punktu końcowego przeprowadzonego tylko w populacji pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie; #czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależny komitet oceniający IRC; ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiacji względem wspólnego komparatora; iloraz median= mediana w grupie obinutuzumab+chlorambucyl /mediana w grupie ofatumumab + chlorambucyl.

Ze względu na brak podanych w analizowanych badaniach wartości średniej i SD nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych interwencji poprzez wspólny komparator.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 15. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem jakości życia, dane z referencji: [3] i [17].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl N=221	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab +chlorambucyl N=238
		Chlorambucyl N=226	Chlorambucyl N=118	
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia, względem wartości początkowych – średnia (SD)	6,08 (21,08) n=159	1,92 (21,22) n=139	3,6 (21,46) n=99	7,5 (20,42) n=189
Wynik porównania pośredniego	WMD = 0,26 ± 42,1 (95% CI: -82,25; 82,77); p>0,05			
Wynik naiwnego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz średnich	1,23			
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16 w zakresie zmęczenia, względem wartości początkowych – średnia (SD)	-4,60 (24,23) n=163	-4,71 (27,48) n=145	-3,7 (24,58) n=86	-8,6 (24,62) n=176
Wynik porównania pośredniego	WMD = 5,01 ± 50,52 (95% CI: -94,01; 104,03); p>0,05			
Wynik naiwnego porównania pośredniego^ ofatumumab+chlorambucyl vs obinutuzumab+chlorambucyl				
Iloraz średnich	1,87			

Okres obserwacji od początku udziału w badaniu do pierwszego dnia 4 cyklu; ^porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiustacji względem wspólnego komparatora; w przypadku kwestionariusza QLQ-C30 dodatni wynik zmiany jakości życia oznacza poprawę; w przypadku kwestionariusza QLQ-CLL16 ujemny wynik zmiany jakości życia oznacza poprawę; n-liczba pacjentów, u których przeprowadzono ocenę jakości życia.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego wykazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pod względem zmiany jakości życia ocenianej zarówno w zakresie ogólnego stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, jak i w zakresie zmęczenia ocenianego za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16, w okresie obserwacji wynoszącym około 4 miesiące (zmiana obserwowana w pierwszym dniu 4 cyklu względem wartości początkowych).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU (PRODUKT LECZNICZY ARZERRA®) W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY NIE BYLI WCZEŚNIEJ LECZENI I KTÓRZY NIE KWALIFIKUJĄ SIĘ DO LECZENIA FLUDARABINĄ W PORÓWNANIU DO OBINUTUZUMABU W SKOJARZENIU Z CHLORAMBUCYLEM [PORÓWNANIE POŚREDNIE]

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem występowania zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 2% (Complement 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241
		Chlorambucyl N=227	Chlorambucyl N=116	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane* – n(%)	204 (94%)	197 (87%)	96 (83%)	227 (94%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^] - iloraz odsetków	1			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,95 (95%CI: 0,85; 1,06); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane* stopnia≥3 – n(%)	109 (50%)	98 (43%)	58 (50%)	175 (73%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^] - iloraz odsetków	1,46			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,80 (95%CI: 0,60; 1,06); p>0,05 [random effects inverse variance model]			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); [^]porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych (ofatumumab+chlorambucyl vs. obinutuzumab vs. chlorambucyl) między sobą, bez adiestacji względem wspólnego komparatora; iloraz odsetków = obinutuzumab vs. chlorambucyl/ ofatumumab+chlorambucyl; *zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% (Complement 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej.

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego wskazała, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pod względem jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych oraz jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia≥3, w okresie obserwacji wynoszącym 39-54 miesiące.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 17. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 2% (Complement 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241
		Chlorambucyl N=227	Chlorambucyl N=116	
Neutropenia – n(%)	59 (27%)	40 (18%)	21 (18%)	98 (41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	1,52			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,69 (95%CI: 0,40; 1,19); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Neutropenia o nasileniu ≥3 – n(%)	56 (26%)	32 (14%)	18 (16%)	84 (35%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	1,35			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,81 (95%CI: 0,45; 1,49); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Trombocytopenia – n(%)	30 (14%)	58 (26%)	9 (8%)	37 (15%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	1,07			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,27 (95%CI: 0,12; 0,61); p<0,01 [random effects inverse variance model]			
Trombocytopenia o nasileniu ≥3 – n(%)	10 (5%)	22 (10%)	5 (4%)	27 (11%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	2,2			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,18 (95%CI: 0,06; 0,59); p<0,01 [random effects inverse variance model]			
Anemia – n(%)	19 (9%)	30 (13%)	12 (10%)	30 (12%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	1,33			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,55 (95%CI: 0,24; 1,27); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Anemia o nasileniu ≥3 – n(%)	10 (5%)	12 (5%)	5 (4%)	11 (5%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	1,00			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,82 (95%CI: 0,22; 3,08); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Infekcje o nasileniu ≥3 – n(%)	20 (9%)	27 (12%)	16 (14%)	27 (11%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	1,22			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl N=217	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241
		Chlorambucyl N=227	Chlorambucyl N=116	
Wynik porównania pośredniego	RR=0,95 (95%CI: 0,43; 2,11); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Reakcje związane z wlewem – n(%)	146 (67%)	-	-	166 (69%)
Wynik naiwnego porównania [^] pośredniego	1,03			
Reakcje związane z wlewem o nasileniu ≥3 – n(%)	22 (10%)	-	-	51 (21%)
Wynik naiwnego porównania [^] pośredniego	2,1			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); w badaniu COMPLEMENT 1 zdarzenia niepożądane były raportowane przez badacza, w okresie czasu wynoszącym 60 dni od podania ostatniej dawki leku; [^]porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą (ofatumumab+chlorambucyl vs. obinutuzumab vs. chlorambucyl), bez adiustacji względem wspólnego komparatora; iloraz odsetków = obinutuzumab vs. chlorambucyl/ ofatumumab+chlorambucyl.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,01$) mniejszym ryzykiem wystąpienia **trombocytopenii, trombocytopenii stopnia ≥ 3** , w okresie obserwacji 39-54 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pod względem ryzyka wystąpienia: neutropenii, neutropenii stopnia ≥ 3 , anemii, anemii stopnia ≥ 3 , infekcji stopnia ≥ 3 , w okresie obserwacji 39-54 miesięcy.

Dodatkowo, przeprowadzone naiwne porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z około dwukrotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z wlewem.

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych, dane z referencji: [3] i [17].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	84 (38,71%)	71 (31,28%)	45 (38,79%)	105 (43,57%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	1,13			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Wynik porównania pośredniego	RR=1,10 (95%CI: 0,76; 1,60); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane				
Neutropenia z gorączką	4 (1,84%)	5 (2,20%)	5 (4,31%)	2 (0,83%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=4,35 (95%CI: 0,54; 34,86); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Neutropenia	6 (2,76%)	4 (1,76%)	0 (0,00%)	3 (1,24%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,25 (95%CI: 0,01; 6,24); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Anemia	4 (1,84%)	5 (2,20%)	0 (0,00%)	3 (1,24%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,67			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,25 (95%CI: 0,01; 6,24); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	1 (0,46%)	3 (1,32%)	2 (1,72%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,45 (95%CI: 0,05; 38,75); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Niedokrwistość hemolityczna	1 (0,46%)	3 (1,32%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,24 (95%CI: 0,00; 11,99); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Trombocytopenia	1 (0,46%)	3 (1,32%)	0 (0,00%)	2 (0,83%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,80			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,14 (95%CI: 0,00; 6,30); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Hemoliza	1 (0,46%)	1 (0,44%)	1 (0,86%)	0 (0,00%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Wynik porównania pośredniego	RR=6,49 (95%CI: 0,10; 443,48); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Migotanie przedsionków	1 (0,44%)	2 (0,92%)	0 (0,00%)	2 (0,83%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,87			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,22 (95%CI: 0,00; 10,27); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Niewydolność serca (ang. cardiac failure)	1 (0,44%)	2 (0,92%)	2 (1,72%)	3 (1,24%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	2,82			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,72 (95%CI: 0,04; 14,26); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Zawał mięśnia sercowego	1 (0,46%)	1 (0,44%)	2 (1,72%)	4 (1,66%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	3,61			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,09 (95%CI: 0,04; 27,67); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,46%)	1 (0,44%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,72 (95%CI: 0,01; 49,28); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Biegunka	1 (0,44%)	2 (0,92%)	0 (0,00%)	2 (0,83%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,22 (95%CI: 0,00; 10,27); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Nieżyt żołądka	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,16 (95%CI: 0,02; 198,11); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Gorączka	8 (3,69%)	2 (0,88%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,11			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,88 (95%CI: 0,08; 99,86); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Ból w klatce piersiowej	1 (0,46%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=6,52 (95%CI: 0,10; 445,36); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Zgon	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,16 (95%CI: 0,02; 198,11); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	2 (0,92%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=3,61 (95%CI: 0,04; 294,36); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Reakcje anafilaktyczne	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,16 (95%CI: 0,02; 198,11); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Zapalenie płuc	13 (5,99%)	11 (4,85%)	4 (3,45%)	10 (4,15%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,69			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,03 (95%CI: 0,26; 4,09); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Neutropenia z posocznicą	2 (0,92%)	4 (1,76%)	0 (0,00%)	3 (1,24%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,35			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,15 (95%CI: 0,01; 4,64); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Sepsa	3 (1,38%)	1 (0,44%)	3 (2,59%)	0 (0,00%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			
Wynik porównania pośredniego	RR=45,44 (95%CI: 1,10; 1870,22); p=0,044 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Zapalenie tkanki łącznej	3 (1,38%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	0 (0,00%)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			
Wynik porównania pośredniego	RR=45,43 (95%CI: 0,59; 3527, 57); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Infekcje	2 (0,92%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=10,86 (95%CI: 0,18; 656,32); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Infekcja płuc	2 (0,92%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	0 (0,00%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			
Wynik porównania pośredniego	RR=32,45 (95%CI: 0,40; 2649,28); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Wstrząs septyczny	1 (0,46%)	1 (0,44%)	2 (1,72%)	2 (0,83%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,80			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,17 (95%CI:0,07; 63,99); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,46%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	3 (1,24%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	2,70			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,17 (95%CI: 0,04; 108,35); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (0,46%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=6,52 (95%CI: 0,10; 445,36); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Reakcje związane z wlewem	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,0%)	27 (11,20%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	24,35			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,12 (95%CI: 0,00; 8,20); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Krwiak podtwardówkowy	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Wynik porównania pośredniego	RR=2,16 (95%CI: 0,02; 198,11); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Hiperglikemia	1 (0,46%)	1 (0,44%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,72 (95%CI: 0,01; 49,28); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Zespół lizy guza	2 (0,92%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (1,24%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,35			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,55 (95%CI: 0,02; 106,49); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Rak jelita grubego	2 (0,92%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=3,61 (95%CI: 0,04; 294,36); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Rak płaskonabłonkowy	0 (0,00%)	2 (0,88%)	1 (0,86%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	-			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,43 (95%CI: 0,01; 26,25); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Rak podstawnokomórkowy	0 (0,00%)	1 (0,44%)	0 (0,00%)	5 (2,07%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	-			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,07 (95%CI: 0,00; 4,86); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego	1 (0,46%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	0 (0,00%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			
Wynik porównania pośredniego	RR=19,47 (95%CI: 0,21; 1783,03); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Gruzołakorak płuc	1 (0,46%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=6,52 (95%CI: 0,10; 445,36); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Rak prostaty	1 (0,46%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=6,52 (95%CI: 0,10; 445,36); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Udar mózgu	1 (0,46%)	1 (0,44%)	0 (0,00%)	3 (1,24%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	2,70			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,31 (95%CI: 0,01; 17,69); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Omdlenie	2 (0,92%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=10,86 (95%CI: 0,18; 656,32); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,16 (95%CI: 0,02; 198,11); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Krwiomocz	2 (0,92%)	0 (0,00%)	1 (0,86%)	0 (0,00%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			
Wynik porównania pośredniego	RR=32,45 (95%CI: 0,40; 2649,28); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Niewydolność nerek	1 (0,46%)	1 (0,44%)	1 (0,86%)	0 (0,00%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			
Wynik porównania pośredniego	RR=6,49 (95%CI: 0,10; 443,48); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Wysiłek	3 (1,38%)	4 (1,76%)	0 (0,00%)	2 (0,83%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,60			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,32 (95%CI: 0,01; 9,47); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Niewydolność oddechowa	5 (2,30%)	1 (0,44%)	1 (0,86%)	0 (0,00%)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0			
Wynik porównania pośredniego	RR=32,46 (95%CI: 0,70; 1514,97); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Obrzęk płuc	2 (0,92%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=3,61 (95%CI: 0,04; 294,36); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Zapalenie płuc (ang. pneumonitis)	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,16 (95%CI: 0,02; 198,11); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Zatorowość płucna	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (0,83%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,80			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,30 (95%CI: 0,02; 105,97); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Wysypka grudkowo-plamista	1 (0,46%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,41%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,89			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,16 (95%CI: 0,02; 198,11); p>0,05 [random effects inverse variance model]			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 mediana okresu obserwacji wynosiła 29,3 miesiąca, a w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 42 miesiące; [^]porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą (ofatumumab+chlorambucyl vs. obinutuzumab vs. chlorambucyl), bez adiustacji względem wspólnego komparatora; iloraz odsetków = obinutuzumab vs. chlorambucyl/ ofatumumab+chlorambucyl.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z:

- istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia sepsy, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pod względem ryzyka wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: neutropenia z gorączką, neutropenia, anemia, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, hemoliza, niewydolność serca,

migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, biegunka, nieżyt żołądka, gorączka, ból w klatce piersiowej, zgon, zapalenie pęcherzyka żółciowego, reakcje anafilaktyczne, zapalenie płuc, neutropenia z posocznicą, zapalenie tkanki łącznej, infekcje, infekcje płuc, wstrząs septyczny, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wlewem, krwiał podtwardówkowy, hiperglikemia, zespół lizy guza, rak jelita grubego, rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego, gruczolakorak płuc, rak prostaty, udar mózgu, omdlenie, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego, krwimocz, niewydolność nerek, wysięk, niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*), zatorowość płucna, wysypka grudkowo plamista.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem zdarzeń niepożądanych, dane z referencji: [3] i [17].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	182 (83,87%)	176 (77,53%)	74 (63,79%)	205 (85,06%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,01			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,81 (95%CI: 0,68; 0,96); p=0,018 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane				
Neutropenia	56 (25,81%)	37 (16,30%)	21 (18,10%)	98 (40,66%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,58			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,70 (95%CI: 0,40; 1,23); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Trombocytopenia	29 (13,36%)	57 (25,11%)	9 (7,76%)	36 (14,94%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,12			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,28 (95%CI: 0,12; 0,62); p=0,002 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Anemia	16 (7,37%)	27 (11,89%)	12 (10,34%)	27 (11,20%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,52			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,57 (95%CI: 0,24; 1,37); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Leukopenia	14 (6,45%)	4 (1,76%)	0 (0,00%)	17 (7,05%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^	1,09			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,22 (95%CI: 0,01; 4,39); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Nudności	45 (20,74%)	57 (25,11%)	29 (25,00%)	32 (13,28%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^	0,64			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,55 (95%CI: 0,88; 2,74); p>0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Biegunka	39 (17,97%)	32 (14,10%)	13 (11,21%)	23 (9,54%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^	0,53			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,50 (95%CI: 0,69; 3,24); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Wymioty	26 (11,98%)	25 (11,01%)	14 (12,07%)	13 (5,39%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^	0,45			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,43 (95%CI: 1,00; 5,91); p<0,05 [fixed effects inverse variance model]			
Zaparcia	10 (4,61%)	13 (5,73%)	12 (10,34%)	17 (7,05%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^	1,53			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,18 (95%CI: 0,41; 3,44); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Zmęczenie	34 (15,67%)	40 (17,62%)	8 (6,90%)	25 (10,37%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^	0,66			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,59 (95%CI: 0,25; 1,41); p>0,05 [random effects inverse variance model]			
Gorączka	38 (17,51%)	20 (8,81%)	12 (10,34%)	16 (6,64%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^	0,38			
Wynik porównania pośredniego	RR=3,10 (95%CI: 1,29; 7,45); p<0,05 [fixed effects inverse variance model]			

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Astenia	18 (8,29%)	12 (5,29%)	8 (6,90%)	17 (7,05%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,85			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,53 (95%CI: 0,52; 4,50); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Zapalenie nosogardzieli	11 (5,07%)	19 (8,37%)	7 (6,03%)	17 (7,05%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,39			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,52 (95%CI: 0,17; 1,58); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Zapalenie oskrzeli	13 (5,99%)	10 (4,41%)	8 (6,90%)	10 (4,15%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,69			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,26 (95%CI: 0,68; 7,57); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Zakażenie dróg moczowych	11 (5,07%)	10 (4,41%)	2 (1,72%)	14 (5,81%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	1,15			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,34 (95%CI: 0,06; 1,84); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Reakcje związane z wlewem	19 (8,76%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	146 (60,58%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	6,92			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,29 (95%CI: 0,01; 14,77); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Spadek apetytu	14 (6,45%)	20 (8,81%)	9 (7,76%)	8 (3,32%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,51			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,71 (95%CI: 0,55; 5,33); p>0,05 [<i>fixed effects inverse variance model</i>]			
Ból głowy	18 (8,29%)	7 (3,08%)	8 (6,90%)	19 (7,88%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego[^]	0,95			
Wynik porównania pośredniego	RR=2,35 (95%CI: 0,73; 7,56); p>0,05 [<i>random effects inverse variance model</i>]			
Kaszel	35 (16,13%)	26 (11,45%)	8 (6,90%)	23 (9,54%)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217 n(%)	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=241 n(%)
		Chlorambucyl N=227 n(%)	Chlorambucyl N=116 n(%)	
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	0,59			
Wynik porównania pośredniego	RR=1,02 (95%CI: 0,41; 2,52); p>0,05 [random effects inverse variance mode]			
Duszności	24 (11,06%)	10 (4,41%)	8 (6,90%)	5 (2,07%)
Wyniki naiwnego porównania pośredniego [^]	0,19			
Wynik porównania pośredniego	RR=8,35 (95%CI: 2,26; 30,85); p<0,01 [random effects inverse variance mode]			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 mediana okresu obserwacji wynosiła 29,3 miesiąca, a w badaniu CLL11 mediana okresu obserwacji wynosiła 42 miesiące; [^]porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą (ofatumumab+chlorambucyl vs. obinutuzumab vs. chlorambucyl), bez adiacji względem wspólnego komparatora, iloraz odsetków = obinutuzumab vs. chlorambucyl/ ofatumumab+chlorambucyl.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz nieciężkiej trombocytopenii, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy,
- istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: wymioty, gorączka, duszności w okresie obserwacji 39-54 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic, pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych nieciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: neutropenia, anemia, leukopenia, nudności, biegunka, zaparcia, zmęczenie, astenia, zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, zapalenie dróg moczowych, reakcje związane z wlewem, spadek apetytu, ból głowy, kaszel.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem ukończenia 6 cykli terapii, dane z referencji: [1] i [8].

Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=240
		Chlorambucyl N=227	Chlorambucyl N=116	
Ukończenie 6 cykli terapii – n (%)	177 (82%)	159 (70%)	78 (67%)	195 (81%)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	COMPLEMENT 1		CLL11	
	Grupa badana ofatumumab+ chlorambucyl N=217	Wspólny komparator		Grupa kontrolna obinutuzumab + chlorambucyl N=240
		Chlorambucyl N=227	Chlorambucyl N=116	
Wynik naiwnego porównania[^] pośredniego – ilorz odsetków	1,01			
Wynik porównania pośredniego	RR=0,96 (95%CI: 0,81; 1,15); p>0,05 [random effects inverse variance model]			

Okres obserwacji w badaniu Complement 1 wynosił 54 miesiące (mediana=29,3 miesiąca), a w badaniu CLL11 okres obserwacji wynosił 39 miesięcy (mediana=22,8 miesiąca); [^]porównanie odsetków pacjentów w grupach eksperymentalnych między sobą, bez adyustacji względem wspólnego komparatora, ilorz odsetków = ofatumumab+chlorambucyl / obinutuzumab vs. chlorambucyl.

Wynik porównania pośredniego wskazał, że podanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic pod względem odsetka pacjentów, którzy ukończyli 6 cykli terapii, w okresie obserwacji 39-54 miesięcy.

7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne opisane w 6 referencjach:

- 1 badanie wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywne dotyczące ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [20]–[23],
- 1 badanie wieloośrodkowe, jednoramienne, prospektywne dotyczące stosowania obinutuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (w tym z chlorambucylem) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [24]–[26].

stosowanych w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.6). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wyniki i wnioski z uwzględnionego w ramach niniejszej analizy klinicznej badania o niższej wiarygodności [20]–[23] wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ofatumumabu (stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną) w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

W przytoczonym badaniu wykazano, że zastosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną wiąże się z uzyskaniem całkowitego odsetka odpowiedzi na poziomie 95% oraz ze stosunkowo krótkim okresem czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie – mediana wynosiła 0,95 miesiąca. W badaniu wykazano ponadto, że ofatumumab charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu, a raportowane reakcje związane z wlewem charakteryzowały się głównie nasileniem od łagodnego do umiarkowanego [20]–[23].

W zidentyfikowanym badaniu dotyczącym komparatora (obinutuzumab) nie przedstawiono wyników z zakresu skuteczności klinicznej wyłącznie w populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (populacja obejmowała pacjentów z wcześniej nieleczoną oraz pacjentów z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową). Wykazano natomiast dobry profil bezpieczeństwa obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem – nie odnotowano żadnego zgonu, ani reakcji związanych z wlewem o poważnym nasileniu [24]–[26].

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują na wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Zastosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną umożliwia uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi, a terapia charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa ofatumumabu w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra® (ofatumumab) [31]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w przewlekłej białaczce limfocytowej (uprzednio nieleczonej i nawrotowej lub odpornej na leczenie) oparty jest na danych z badań klinicznych u 511 pacjentów (patrz punkt 5.1). Dane te obejmują 250 pacjentów leczonych ofatumumabem w monoterapii (u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową) i 261 pacjentów leczonych w skojarzeniu ze środkiem alkilującym (u pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikowali się do leczenia fludarabiną). Profil działań niepożądanych ofatumumabu stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej z dużą masą guza, odpornej na leczenie fludarabiną, po niepowodzeniu przynajmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia, był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa określonym w innych badaniach u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, jak opisano w tabeli poniżej.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania ofatumumabu u pacjentów z uprzednio nieleczoną i nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową, w monoterapii lub w skojarzeniu ze środkiem alkilującym, uporządkowane według grup układowo-narządowych i częstości, zgodnie z terminologią MedDRA. Bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($<1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) [31].

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, zdarzenia/działania niepożądane są wymienione według zmniejszającej się ciężkości.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 21. Zdarzenia/działania niepożądane zgłaszane dla produktu Arzerra® w badaniach klinicznych [31].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i wstrząs septyczny, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie układu moczowego	-	Zakażenie i reaktywacja zakażenia HBV
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, leukopenia	Agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia, aplazja czerwonych krwinek, limfopenia	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Reakcje rzekomoanafilaktyczne*, nadwrażliwość*	Wstrząs anafilaktyczny*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Zespół rozpadu guza	-
Zaburzenia serca	-	Tachykardia*	Bradykardia*	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Niedociśnienie*, nadciśnienie*	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Skurcz oskrzeli*, hipoksja*, duszność*, dyskomfort w klatce piersiowej*, ból gardła i krtani*, kaszel*, zatkanie nosa*	Obrzęk płuc*	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Biegunka*	Niedrożność jelita cienkiego	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Pokrzywka*, świąd*, zaczerwienienie*	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne	-	Ból pleców*	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka*	Zespół uwolnienia cytokin*, dreszcze*, nadmierne pocenie się*, zmęczenie*	-	-

*Działania te są prawdopodobnie związane z podaniem ofatumumabu w postaci infuzji i zwykle występują po rozpoczęciu infuzji i w ciągu 24 godzin po zakończeniu infuzji

Reakcje związane z infuzją

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych były reakcje związane z infuzją, które wystąpiły u 68% (348/511) pacjentów w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Większość reakcji związanych z infuzją było stopnia 1. lub 2. w skali oceny ciężkości. U ośmiu procent pacjentów wystąpiły reakcje związane z infuzją stopnia ≥ 3 . w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Dwa procent reakcji związanych z infuzją doprowadziło do przerwania leczenia. Nie zaobserwowano reakcji związanych z infuzją zakończonych zgonem.

Zakażenia

Spośród 511 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych, u 300 pacjentów (59%) wystąpiły zakażenia, w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze. U stu czterech (20%) z 511

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



pacjentów wystąpiły zakażenia w stopniu ≥ 3 . U dwudziestu ośmiu (5%) z 511 pacjentów wystąpiło zakażenie zakończone zgonem.

Neutropenia

Spośród 511 pacjentów otrzymujących ofatumumab w badaniach klinicznych, u 139 pacjentów (27%) wystąpiło zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszoną liczbą neutrofilii, u 118 (23%) spośród 511 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , związane ze zmniejszoną liczbą neutrofilii. U czterdziestu dwóch (8%) wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszeniem liczby neutrofilii. W głównym badaniu w uprzednio nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej (Complement 1), przedłużona neutropenia (definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. nieustępująca między 24 a 42 dniem po ostatnim leczeniu) występowała u 41 pacjentów (23 pacjentów leczonych ofatumumabem i chlorambucylem, 18 pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii). U dziewięciu pacjentów leczonych ofatumumabem i chlorambucylem i u trzech pacjentów leczonych chlorambucylem w monoterapii wystąpiła opóźniona neutropenia definiowana jako neutropenia stopnia 3. lub 4. obserwowana przynajmniej 42 dni po ostatnim leczeniu.

Układ krążenia

Wpływ wielokrotnych dawek produktu Arzerra na odstęp QTc oceniano w zbiorczej analizie danych z trzech otwartych badań u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (N = 85). Wydłużenia ponad 5 msec zaobserwowano w medianie/średniej odstępów QT/QTc w analizie zbiorczej. Nie wykryto dużych zmian w średniej odstępów QT (tj. >20 milisekund). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc >500 msec. Nie zaobserwowano zależnego od stężenia wydłużenia odstępu QTc.

Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ofatumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją

Podczas dożylnego stosowania ofatumumabu odnotowano występowanie reakcji związanych z infuzją. Reakcje te mogą prowadzić do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Zastosowanie premedykacji pozwala złagodzić reakcje związane z infuzją, jednakże nie eliminuje możliwości ich wystąpienia, zwłaszcza podczas pierwszej infuzji. Do reakcji związanych z infuzją należą między innymi reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcz oskrzeli, incydenty sercowe (np. niedokrwienie lub zawał

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



mięśnia sercowego, bradykardia), dreszcze, kaszel, zespół uwalniania cytokin, biegunka, duszność, zmęczenie, zaczerwienienie, nadciśnienie, niedociśnienie, nudności, ból, obrzęk płuc, świąd, gorączka, wysypka i pokrzywka. W rzadkich przypadkach te reakcje mogą prowadzić do śmierci. Ciężkie reakcje związane ze stosowaniem ofatumumabu, w tym zespół uwolnienia cytokin, zgłaszano nawet pomimo zastosowania premedykacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, należy niezwłocznie przerwać wlew produktu Arzerra i rozpocząć leczenie objawowe.

Reakcje związane z infuzją występują częściej w pierwszym dniu podawania infuzji i ich częstość zmniejsza się podczas kolejnych wlewów. U pacjentów z zaburzeniami czynności płuc istnieje większe ryzyko powikłań płucnych w przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją. Pacjentów tych należy ściśle monitorować podczas infuzji ofatumumabu.

Zespół rozpadu guza

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową podczas stosowania ofatumumabu może wystąpić zespół rozpadu guza. Do czynników ryzyka tego zespołu należy: duża masa nowotworu, duża liczba komórek nowotworowych krążących we krwi ($\geq 25\ 000/\text{mm}^3$), hipowolemia, niewydolność nerek, zwiększone stężenie kwasu moczowego przed rozpoczęciem leczenia oraz zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Postępowanie w przypadku zespołu rozpadu guza polega na wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych, monitorowaniu czynności nerek, utrzymywaniu równowagi płynów i leczeniu objawowym.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych środkami cytotoksycznymi, w tym ofatumumabem, zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i zgonów. U każdego pacjenta przyjmującego produkt Arzerra, u którego wystąpią lub ulegną zmianie występujące wcześniej objawy neurologiczne należy rozważyć możliwość wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii należy przerwać podawanie produktu Arzerra i rozważyć konsultację neurologiczną.

Szczepienia

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i zdolności do indukowania pierwotnej lub przypominającej odpowiedzi immunologicznej po podaniu żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem. Odpowiedź na szczepienie może ulec osłabieniu w przypadku zmniejszenia liczby komórek B. Ze względu na ryzyko zakażenia należy unikać podawania żywych atenuowanych szczepionek podczas leczenia ofatumumabem i po jego zakończeniu, aż do unormowania się liczby komórek B. Należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane ze szczepieniem pacjentów podczas leczenia ofatumumabem.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

U pacjentów leczonych produktami klasyfikowanymi jako cytotoxiczne przeciwciała anti-CD20, w tym produktem Arzerra, może wystąpić zakażenie i reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), w niektórych przypadkach prowadzące do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przypadki te obserwowano u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg), a także u tych z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi rdzeniowemu wirusa HBV (anty-HBc), ale z ujemnym wynikiem badania na obecność HBsAg. Reaktywacja występowała również u pacjentów z zakażeniem HBV uznanym za przebyte (tj. z ujemnym HBsAg, dodatnim anty-HBc i dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi powierzchniowemu HBV [anty-HBs]). Reaktywacja zakażenia HBV definiowana jest jako nagłe zwiększenie replikacji HBV manifestujące się jako szybkie zwiększenie stężenia DNA HBV lub wykrycie HBsAg u pacjenta wcześniej HBsAg ujemnego i anty-HBc dodatniego. Po reaktywacji replikacji HBV najczęściej występuje zapalenie wątroby, tj. zwiększenie aktywności aminotransferaz i, w ciężkich przypadkach, zwiększenie stężenia bilirubiny, niewydolność wątroby i zgon. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Arzerra, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku zakażenia HBV poprzez wykonanie badań na obecność HBsAg i anty-HBc. U pacjentów z potwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV (HBsAg ujemny, anty-HBc dodatni), należy zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie terapii WZW B odnośnie obserwacji i rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego zakażenia HBV. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Arzerra u pacjentów z potwierdzonym czynnym zakażeniem HBV (HBsAg dodatni) do momentu podjęcia odpowiedniego leczenia. Podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji należy obserwować pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV. Reaktywację zakażenia HBV obserwowano do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Odstawienie leczenia przeciwwirusowego zakażenia HBV należy skonsultować ze specjalistą w zakresie terapii WZW B. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV podczas leczenia produktem Arzerra, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Arzerra oraz wszelkiej innej chemioterapii i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dostępne są niewystarczające dane odnośnie bezpieczeństwa wznowienia leczenia produktem Arzerra u pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja zakażenia HBV. Wznowienie leczenia produktem Arzerra u pacjentów, u których reaktywacja zakażenia HBV ustąpiła należy skonsultować ze specjalistą w zakresie leczenia WZW B.

Choroby układu krążenia

Należy ściśle monitorować pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie produktem Arzerra u pacjentów, u których wystąpią ciężkie lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca. Wpływ wielokrotnych dawek produktu Arzerra na odstęp QTc oceniano w zbiorczej analizie danych z trzech otwartych badań u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (N = 85).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wydłużenia ponad 5 msec zaobserwowano w medianie/średniej odstępów QT/QTc w analizie zbiorczej. Nie wykryto dużych zmian w średniej odstępów QT (tj. >20 milisekund). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wydłużenia odstępu QTc >500 msec. Nie zaobserwowano zależnego od stężenia wydłużenia odstępu QTc. Zaleca się, aby przed i w trakcie stosowania ofatumumabu badać u pacjentów stężenie elektrolitów, takich jak potas i magnez. Należy skorygować zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Wpływ ofatumumabu na pacjentów z wydłużonym odstępem QT (nabytym lub wrodzonym) jest nieznan.

Niedrożność jelit

U pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, w tym ofatumumabem zgłaszano przypadki niedrożności jelit. Jeśli u pacjenta wystąpi ból brzucha, w szczególności na początku leczenia ofatumumabem, należy ocenić stan pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Monitorowanie wskaźników laboratoryjnych

Podczas leczenia ofatumumabem obserwowano cytopenię, w tym przedłużoną i opóźnioną neutropenię. Podczas leczenia ofatumumabem należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi oraz liczby neutrofilii i płytek. Badania te należy wykonywać częściej u pacjentów, u których wystąpi cytopenia.

Zawartość sodu

Produkt zawiera 34,8 mg sodu w dawce 300 mg, 116 mg sodu w dawce 1000 mg oraz 232 mg sodu w dawce 2000 mg. Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów będących na diecie niskosodowej.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mimo że dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji z ofatumumabem, nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi. Ofatumumab nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę chlorambucylu lub jego aktywnego metabolitu, iperytu kwasu fenyllooctowego. Podczas stosowania ofatumumabu skuteczność żywych atenuowanych lub inaktywowanych szczepionek może być zmniejszona. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych szczepionek z ofatumumabem. Jeśli w opinii lekarza jednoczesne zastosowanie tych produktów jest konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka szczepienia pacjentów podczas leczenia ofatumumabem.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ofatumumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



reprodukcyjnej. Nie należy stosować ofatumumabu u kobiet w ciąży, chyba że spodziewane korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia ofatumumabem i przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu ofatumumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ofatumumab przenika do mleka ludzkiego, wiadomo jednak, że ludzka IgG przenika do mleka ludzkiego. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu podczas karmienia piersią. Nie badano przenikania ofatumumabu do mleka u zwierząt. Opublikowane dane wskazują, że u noworodków i niemowląt karmionych piersią nie dochodzi do znaczącego wchłaniania tych matczynych przeciwciał do układu krążenia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia ofatumumabem oraz w okresie 12 miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu ofatumumabu na płodność u człowieka. W badaniach na zwierzętach nie ustalono wpływu leku na płodność samców i samic.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Arzerra na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Profil aktywności farmakologicznej ofatumumabu nie wskazuje na istnienie szkodliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas analizy zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają dokonania osądu, zdolności motorycznych lub poznawczych, należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych ofatumumabu.

EPAR Arzerra® [32] oraz raport dotyczący Arzerra z zakresu rozszerzenia wskazań [33]

Na stronach EMA odnaleziono Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Arzerra® [32]. W zakresie bezpieczeństwa ofatumumabu, wśród najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Arzerra® (obserwowanych u więcej niż 1 pacjenta na 10) wymieniono: zakażenie dolnych dróg oddechowych (zakażenie płuc, takie jak zapalenie płuc), zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienie), neutropenia (niski poziom neutrofilii, rodzaju białych krwinek), niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek), nudności (mdłości), gorączka i wysypka. Leczenie produktem Arzerra® może prowadzić również do reakcji niepożądanych na wlew, szczególnie podczas pierwszego wlewu, dlatego też powinien być dostępny sprzęt do reanimacji [32]. Natomiast w raporcie [33] ocenę bezpieczeństwa ofatumumabu przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne uzyskane od 2603

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



pacjentów onkologicznych, w tym od 1555 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową stosujących ofatumumab w ramach badań klinicznych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi była: neutropenia, kaszel, infekcje górnego układu oddechowego, reakcje związane z wlewem oraz gorączka. Nie stwierdzono zależności profilu bezpieczeństwa ofatumumabu od wieku, płci, rasy czy też masy ciała pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje i zarażenia pasożytnicze [33].

Raporty FDA [34], [35], [36], [37]

Na stronach FDA odnaleziono trzy raporty zawierające ostrzeżenia dotyczące stosowania ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®) [34], [35], [36] oraz ulotkę dla pacjenta zawierającą najważniejsze informacje o leku [37]. W raportach [34] i [35] przedstawiono ostrzeżenia przed możliwością reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B podczas stosowania ofatumumabu. W celu obniżenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B zaleca się przeprowadzenie badań przesiewowych pod kątem infekcji tym wirusem u wszystkich pacjentów oraz uważne monitorowanie pacjentów, którzy byli zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B. W przypadku reaktywacji wirusa należy zaprzestać leczenia ofatumumabem i wdrożyć odpowiednią terapię przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B [34], [35]. Z kolei w raporcie [36] obok ostrzeżeń przed możliwością reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, znalazły się także ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia: zespołu rozpadu guza, wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. W ulotce dla pacjenta dotyczącej ofatumumabu [37] wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniono: neutropenię, zapalenie płuc, gorączkę, kaszel, biegunkę, anemię, zmęczenie, duszność, wysypkę, nudności, zapalenie oskrzeli oraz infekcje górnych dróg oddechowych. W ulotce zawarto również ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia w trakcie leczenia ofatumumabem reakcji związanych z wlewem, zespołu rozpadu guza oraz cytopenii [37].

Raporty Health Canada [38]

Na stronach *Health Canada* odnaleziono informację skierowaną do pracowników opieki zdrowotnej dotyczącą pozwolenia na stosowanie ofatumumabu (Arzerra®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej odpornej na fludarabinę i alemtuzumab. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniono: kaszel, gorączkę, niedokrwistość, biegunkę, neutropenię, zmęczenie, duszność, zapalenie płuc, dreszcze, nudności, wysypkę, zapalenie oskrzeli, ból pleców, infekcje górnych dróg oddechowych. Zwrócono także uwagę na możliwość wystąpienia w trakcie leczenia ofatumumabem: reakcji związanych z wlewem, zespołu rozpadu guza, zdarzeń sercowo-naczyniowych, niedrożności jelit, infekcji, zakażenia lub reaktywacji infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii [38].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



URPL [39], [40]

Na stronach URPL odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) i ryzyka ciężkich, w tym zakończonych zgonem, reakcji związanych z infuzją [39] oraz zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem [40]. W komunikacie do fachowych pracowników ochrony zdrowia GlaxoSmithKline w porozumieniu z EMA oraz URPL informuje o wystąpieniu przypadku ciężkiej reakcji związanej z infuzją zakończonej zgonem, podczas podawania pierwszej dawki ofatumumabu u 71-letniego pacjenta leczonego z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej, u którego nie stwierdzono współistniejącej choroby serca [39]. Z powodu zaobserwowania przypadków zakażenia i reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi CD20, zgodnie z zaktualizowanymi wytycznymi, zaleca się przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zakażenia tym wirusem u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem. U pacjentów z aktywnym/aktualnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B nie należy rozpoczynać terapii ofatumumabem. U pacjentów z dodatnim wynikiem badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (ale bez stwierdzonego aktywnego/aktualnego procesu chorobowego) należy zasięgnąć opinii specjalisty w zakresie terapii wirusowego zapalenia wątroby typu B odnośnie obserwacji i ewentualnego rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. U pacjentów, u których w trakcie leczenia ofatumumabem dojdzie do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, należy niezwłocznie przerwać leczenie ofatumumabem i jakąkolwiek towarzyszącą chemioterapią i rozpocząć właściwe leczenie [40].

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb oraz Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®).

8.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OFATUMUMABU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa: Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra® [31], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [32] oraz raport dotyczący rozszerzenia wskazań dla produktu leczniczego Arzerra® [33], raporty FDA [34], [35], [36], [37], *Health Canada* [38] i komunikaty URPL [39], [40] wskazują na dobry profil bezpieczeństwa ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi podczas stosowania ofatumumabu są: reakcje związane z wlewem [31], [33] zakażenia [31], neutropenia [31], [32], [33], [38], zakażenie dolnych dróg oddechowych [32],

zakażenia górnych dróg oddechowych [32], [33], [38] niedokrwistość [32], [38], nudności (mdłości) [32], [38], gorączka [32], [33], [38], wysypka [32], [38]. Podczas stosowania ofatumumabu istnieje ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza [37], cytopenii [37], zakażenia lub reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [37], [38], postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii [38].

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

9.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ofatumumabu w leczeniu chorych przewlekłą białaczką limfocytową. Odnaleziono:

- 5 przeglądów systematycznych [41], [45], [46], [47], [48];
- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [42], [42];
- 1 przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim [44].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.7). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

9.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych opisanych w referencjach [41], [42], [43], , [44], [45], [46], [47], [48], które dotyczyły zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące [41], [46], [47], [48] ofatumumabu wskazują na jego wysoką skuteczność w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, jak również korzystny profil bezpieczeństwa. Obserwowane zdarzenia niepożądane są zwykle ograniczone do reakcji związanych z infuzją stopnia 1 i 2, które w trakcie leczenia ulegają zmniejszeniu.

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne [42], [43], w których za pomocą metaanalizy sieciowej przeprowadzono porównanie skuteczności klinicznej różnych terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w tym także ofatumumabu w skojarzeniu z

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



chlorambucylem. Przeprowadzone w ramach obu opracowań wtórnych porównanie skuteczności klinicznej w zakresie PFS wskazuje na większą skuteczność obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem niż ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, jak i względem pozostałych analizowanych terapii [42], [43]. Również przeprowadzone porównanie pośrednie w ramach opracowania wtórnego [44] sugeruje większą skuteczność obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do terapii ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (HR=0,33; 95%CI: 0,22; 0,47) w zakresie obserwowanej poprawy PFS. Jednak należy zaznaczyć, że przegląd ten charakteryzował się niską jakością (1 punkt w skali AMSTAR), a dodatkowo został opracowany przez pracowników firmy F. Hoffmann-La Roche Ltd. (producenta produktu leczniczego Gazyvaro® - obinutuzumab), podobnie jak przegląd systematyczny z metaanalizą [42].

Analizując wyniki opublikowanych przeglądów porównujących ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem względem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową należy mieć na uwadze liczne ograniczenia przeprowadzonych w ramach tych opracowań analiz. Włączane do przeprowadzanych analiz badania RCT charakteryzowały się ograniczoną homogenicznością, a ich jakość była zróżnicowana. Poszczególne badania różniły się między sobą stosowanym schematem dawkowania leków, jak również charakterystyką badanych grup pacjentów. Wpływ na uzyskane wyniki może mieć także ograniczona liczba badań spełniających kryteria włączenia do metaanalizy, stąd też większość porównań oparto na wynikach pochodzących z tylko jednego badania, co dodatkowo ogranicza statystyczną ocenę heterogeniczności i spójności badań, a także uniemożliwia przeprowadzenie bardziej skomplikowanych analiz [42], [43]. Ponadto, w zakresie porównania ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem stwierdzono różnice w wykorzystanych do analiz badaniach (badanie COMPLEMENT 1 vs badanie CLL11) w zakresie protokołów badań, kryteriów włączenia pacjentów, zastosowanej dawki chlorambucylu, zakładanej długości terapii, dawki przeciwciała, liczby pacjentów włączonych do grupy kontrolnej stanowiącej wspólny komparator oraz długości okresu obserwacji. Również przeprowadzona w ramach niniejszej analizy ocena proporcjonalności hazardów wskazuje z wysokim prawdopodobieństwem, że w przypadku punktu końcowego PFS założenie dotyczące proporcjonalności hazardów (stanowiące podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR-ów), jest niespełnione (szczegóły w Aneksie rozdz. 15.12), a więc wyniki porównań w zakresie PFS z uwzględnieniem HR w opublikowanych przeglądach są niemiernodajne.

Podsumowując, wyniki i wnioski zawarte w opracowaniach (badaniach) wtórnych są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Stosowanie ofatumumabu z chlorambucylem pozwala

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – reakcje związane z wlewem, są charakterystyczne dla tej grupy leków, a w trakcie leczenia wykazują zmniejszenie nasilenia objawów.

10. DYSKUSJA

Przewlekła białaczka limfocytowa – (PBL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) jest najczęściej występującą białaczką w krajach zachodnich, z 3-4 nowymi zachorowaniami na 100 000 osób w ciągu roku [95]. Stanowi chorobę nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach [96]. Definiowana jest jako monoklonalna limfocytoza B-komórkowa, trwająca co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku [97]. Przewlekła białaczka limfocytowa należy do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości i charakteryzuje się klonalnym rozrostem dojrzałych komórek limfoidalnych typu B. Istotą choroby jest wydłużony czas życia limfocytów i wynikająca stąd akumulacja dojrzałych komórek limfoidalnych o niskim potencjale proliferacyjnym [98].

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi 4,2 na 100 000 osób w skali roku. Należy jednak pamiętać, że zachorowalność rośnie wraz z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet (mężczyźni chorują 1,5-2 razy częściej niż kobiety), jak również u rasy kaukaskiej względem innych ras [97]. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2013 roku w Polsce zarejestrowano 2 234 przypadki białaczki limfocytowej. Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**.

Ogólnym celem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej jest uzyskanie całkowitej remisji choroby (ang. *complete remission*; CR), wydłużenie czasu jej trwania (ang. *progression-free survival*, PFS), jak i wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*; OS) [97].

Ofatumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się specyficznie z określonym epitopem, obejmującym zarówno małą jak i dużą pętlę zewnątrzkomórkową antygenu CD20. Wiązanie ofatumumabu z epitopem w bliższej w stosunku do błony komórkowej części antygenu CD20 indukuje rekrutację i aktywację układu dopełniacza na powierzchni komórki, co prowadzi do cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i w rezultacie do lizy komórek guza [31].

Szczegółowy opis dotyczący analizowanego problemu zdrowotnego został przedstawiony w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [79].

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w pierwszej linii leczenia we wnioskowanym wskazaniu (u pacjentów z przewlekłą białaczkę limfocytową i z chorobami współistniejącymi, gdzie zastosowanie immunochemioterapii jest przeciwwskazane) zalecają stosowanie: **ofatumumabu w połączeniu z chlorambucylem** [94], [98], [106]–[107], [117], [118]–[119]; chlorambucylu w monoterapii [96], [102]–[103], [106]–[107], [116] lub w połączeniu z obinutuzumabem [94], [98], [106]–[107], [117], [118]–[119] lub w połączeniu z rytuksymabem [94], [98], [106]–[107], [108], [117], [118]–[119]; bendamustyny w monoterapii [96], [102]–[103]; zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamid w schemacie FCR lub FC [96]; rytuksymabu w monoterapii [106]–[107] lub w połączeniu z bendamustyną [106]–[107], [108], [117]; fludarabiny w monoterapii [96], [102]–[103], w połączeniu z rytuksymabem [108] lub w połączeniu z cyklofosfamidem [102]–[103]; kładrybiny w monoterapii [102]–[103] lub w połączeniu z cyklofosfamidem [102]–[103]; ibrutynib [106]–[107]; obinutuzumabu w monoterapii [106]–[107]. W przypadku pacjentów z przewlekłą białaczkę limfocytową w dobrym stanie ogólnym i przy braku chorób współistniejących zalecana jest terapia w schemacie FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) [94], [96], [98], [102]–[103], [106]–[107], [108], [116], [118]–[119], FR (fludarabina + rytuksymab) [106]–[107], PCR (pentostatyna + cyklofosfamid + rytuksymab) [106]–[107], CCR (kładrybina + cyklofosfamid + rytuksymab) [94], bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem [94], [98], [106]–[107], [118]–[119], ibrutynib [106]–[107].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Arzerra® (ofatumumab) stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Wnioskodawca, ubiega się o finansowanie ofatumumabu (produkt leczniczy Arzerra®) w ramach istniejącego programu lekowego B.79 – leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1) zgodnie z proponowanymi modyfikacjami programu. Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.79 jest zdiagnozowana, wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, w przypadku której wdrożenie leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny jest przeciwwskazane [120], a więc populacja docelowa jest zgodna z populacją wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Arzerra® [31].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z: 2 badań randomizowanych – Complement 1 [1]–[7] (porównujące bezpośrednio ofatumumab w

skojarzeniu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem) i CLL11 [8]–[19] (porównujące bezpośrednio obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem).

W analizie uwzględniono również inne publikacje tj.: badania o niższej wiarygodności [20]–[23], [24]–[26], badania nieopublikowane [27]–[28], [29], [30], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [31]–[40] oraz opracowania (badania) wtórne [41]–[48].

W ramach przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej z wybranym komparatorem. W oparciu o wyniki zidentyfikowanych badań: Complement 1 [1]–[7] (dotyczące analizowanej interwencji) oraz CLL11 [8]–[19] (dotyczącego komparatora), pomimo licznych przeciwwskazań (wynikających z istotnych różnic pomiędzy badaniami), zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego między ocenianymi interwencjami względem wspólnego komparatora – chlorambucylu, zgodnie z podejściem Autorów wcześniejszych opracowań wtórnych oraz przyjętą w części ekonomicznej analizy strategią, gdzie zdecydowano o przyjęciu bardzo konserwatywnego scenariusza wykorzystującego wyniki takiego porównania. Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na różnice pomiędzy analizowanymi badaniami w zakresie protokołów badań, co najmniej umiarkowaną heterogeniczność włączonych populacji pacjentów, heterogeniczność wyników w grupach kontrolnych oraz wysokie prawdopodobieństwo niespełnienia założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów, uzyskane wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością. Ze względu na ograniczoną wiarygodność takiego porównania pośredniego, dodatkowo w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań naiwnych pomiędzy analizowanymi interwencjami (szczegóły rozdz. 0)

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19] były badaniami wielośrodkowymi z randomizacją, bez zaślepienia. Przeprowadzona ocena wiarygodności badań z randomizacją (w oparciu o ocenę opartą na kategoriach) w przypadku badania Complement 1 [1]–[7] wskazuje na niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, natomiast niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego stwierdzono w przypadku badania CLL11 [8]–[19].

W publikacjach do badań z randomizacją Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*), Autorzy analizy założyli, że obydwa badania były badaniami typu *superiority*).

Istniejący program lekowy dotyczący leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem [120] jest skierowany do pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Dodatkowe kryteria włączenia stanowią: klirens kreatyniny >30ml/min i <70ml/min, nasilenie choroby oceniane za pomocą skali CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*)>6, stan sprawności ECOG wg WHO=1, negatywny wynik testu serologicznego na obecność przeciwciał HbsAg i HBcAb. Populacje pacjentów włączonych do badań Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19], uwzględnionych w niniejszej analizie, zasadniczo spełniają kryteria włączenia do programu. Porównanie kryteriów włączenia w ww. badaniach oraz kryteriów włączenia do programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Kryteria włączenia do badań Complement 1 i CLL11 oraz kryteria włączenia do programu lekowego B.79.

Parametr		Complement 1	CLL11	Program lekowy B.79
Wiek [lata]		35-92	39-90	≥18
Wcześniejsza terapia		Wcześniej nieleczeni	Wcześniej nieleczeni	Wcześniej nieleczeni
Możliwość zastosowania terapii opartej na fludarabinie		Nie kwalifikują się	Nie kwalifikują się	Nie kwalifikują się z powodu chorób towarzyszących
Parametry	CrCl	Parametr nie stanowił kryterium włączenia; u 214/447 (48%) pacjentów stwierdzono CrCl<70 mL/min	CrCl< 70ml/min	CrCl >30ml/min oraz < 70ml/min
	CIRS	Parametr nie stanowił kryterium włączenia; Stwierdzono: Mediana CIRS = 9; Zakres: 4–21	CIRS>6	CIRS> 6
Stopień sprawności wg WHO		Parametr nie stanowił kryterium włączenia [^]	Parametr nie stanowił kryterium włączenia	=1
Wskazanie do leczenia		Włączano pacjentów ze zdiagnozowaną PBL zgodnie z kryteriami proponowanymi przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating WCLL.	Włączano pacjentów ze zdiagnozowaną PBL zgodnie z kryteriami proponowanymi przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating WCLL .	Obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia określanych wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating WCLL.
Obecność HBsAg i HBcAb		Brak informacji na temat obecności HBsAg i HBcAb, ale pacjenci z przewlekłymi bądź aktywnymi infekcjami byli wykluczani z badania.	Pacjenci z pozytywnym wynikiem badań na obecność HbsAg mogli być włączani do badania, jeśli DNA wirusa nie było wykrywane, a pacjenci z pozytywnym wynikiem HBcAb, jeśli nie stwierdzono obecności RNA wirusa.	Ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.

CrCl – klirens kreatyniny; [^]stopień sprawności wg WHO nie stanowił kryterium włączenia w badaniu Complement 1, ale do badania włączano tylko pacjentów, u których stopień sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0–2.

Pacjenci w obu badaniach (Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19]) pod względem charakterystyki dobrze odpowiadali pacjentom, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną w praktyce klinicznej.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Natomiast kryteria włączenia do badań Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19] były zbliżone, jednak istniały różnice pod względem definicji CIRS i klirensu kreatyniny.

Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach Complement 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19] zasadniczo odpowiada wnioskowanej populacji (dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną), która może odnieść największe korzyści ze stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie zarejestrowane dawki leków, zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla interwencji wnioskowanej i komparatora. We wszystkich włączonych badaniach stosowane leki (ofatumumab i obinutuzumab) podawano w postaci dożylnych infuzji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Arzerra® [31] zalecana dawka i schemat leczenia to 300 mg ofatumumabu w dniu 1., następnie 1 000 mg tydzień później w dniu 8. (cykl 1), następnie 1 000 mg w dniu 1. kolejnych cykli, przez minimum 3 cykle, do uzyskania najlepszej odpowiedzi lub maksymalnie przez 12 cykli (co 28 dni) [31].

W uwzględnionym w niniejszej analizie badaniach dotyczących ofatumumabu stosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alprolix® [31].

Natomiast w przypadku obinutuzumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro® [74] zalecaną dawkę 1000 mg obinutuzumabu podaje się w 1. - 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1.-2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). W kolejnych cyklach 2-6 zalecana dawka 1000 mg obinutuzumabu podawana jest w dniu 1. cyklu [74]. W uwzględnionych w niniejszej analizie badaniach dotyczących obinutuzumabu stosowane dawki leku były zgodne z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Gazyvaro® [74].

Zatem, reprezentatywność ocenianych interwencji oceniono jako wysoką, ze względu na testowanie, w analizowanych badaniach, efektywności klinicznej leków w dawkach zgodnych z zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Arzerra® [31] i Charakterystyce Produktu Leczniczego Gazyvaro® [74].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji oraz wysoką reprezentatywność interwencji.

W wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych, stanowiących podstawę niniejszej analizy, oceniano klinicznie istotne punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej), m. in.: całkowity czas przeżycia – ang. *overall survival*, OS; czas przeżycia wolny progresji choroby – ang. *progression-free survival*, PFS; całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR), częściowa odpowiedź na leczenie – ang. *partial response*; całkowity odsetek odpowiedzi – ang. *overall response rate*, ORR; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, zgon, przeżycie bez zdarzeń typu progresja lub nawrót choroby, konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia, czas do wdrożenia kolejnej linii leczenia, jakość życia.

W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, nieciężkich, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, wystąpienie reakcji związanych z infuzją.

Zidentyfikowane badanie dotyczące zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem – badanie Complement 1 [1]–[7] wykazało, że interwencja wnioskowana stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową przyczyniając się do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do standardowej chemioterapii chlorambucylem, bez równoczesnego znacznego wzrostu toksyczności terapii. W grupie leczonej ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem obserwowano również wydłużenie czasu do wdrożenia kolejnej terapii o około 15 miesięcy oraz stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi w porównaniu do monoterapii chlorambucylem. Ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem charakteryzował się również poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-C16, korzystnym profilem bezpieczeństwa i był dobrze tolerowany przez pacjentów. Podawanie przeciwciał monoklonalnych w postaci infuzji dożylnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych reakcji związanych z infuzją, które są źle tolerowane, w szczególności przez starszych pacjentów z różnymi chorobami towarzyszącymi. W przypadku terapii ofatumumabem raportowane reakcje związane z infuzją charakteryzowały się najczęściej nasileniem łagodnym do umiarkowanego i nie przyczyniały się do wzrostu odsetka pacjentów rezygnujących z udziału w badaniu w porównaniu do grupy kontrolnej [1]–[7].

Również w przypadku komparatora (obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem) wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego,

jak również zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do monoterapii chlorambucylem, a profil bezpieczeństwa analizowanej terapii był korzystny [8]–[19].

Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego, która obarczona jest niską wiarygodnością, sugeruje wyższą skuteczność obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem m.in. w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, czasu przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń czy czasu do momentu wdrożenia kolejnej terapii, całkowitego odsetka odpowiedzi i odsetka odpowiedzi częściowej. Natomiast profile bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych były porównywalne, jednak wydaje się, że niższe ryzyko wystąpienia niektórych poszczególnych działań niepożądanych m.in. trombocytopenii w przypadku terapii ofatumumabem z chlorambucylem powinno przełożyć się na oszczędności dotyczące kosztów leczenia pacjentów w porównaniu do terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem. Należy również mieć na uwadze, że uzyskane wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego należy traktować z dużą ostrożnością, ponieważ są niemiarodajne ze względu na: różnice pomiędzy analizowanymi badaniami pod względem protokołów badań, co najmniej umiarkowaną heterogeniczność włączonych populacji pacjentów, heterogeniczność wyników w grupach kontrolnych oraz wysokie prawdopodobieństwo niespełnienia założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów.

Proporcjonalność hazardów stanowi podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR-ów. Przeprowadzona weryfikacja graficzna wskazuje, że założenie to jest niespełnione w przypadku porównania PFS pomiędzy badaniami Complement 1 i CLL11. Niemniej jednak, nie ma możliwości jednoznacznego potwierdzenia w/w obserwacji ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do obydwu badań i struktury modeli statystycznych wykorzystywanych przy kalkulacji HR-ów (jedyna możliwość jednoznacznej oceny). Za brakiem zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR (HR niemiarodajny) przemawiają następujące aspekty:

- istotne rozbieżności między MR i HR skalkulowanych dla porównania obinutuzumabu z chlorambucylem na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19) oraz brak takich rozbieżności dla porównania ofatumumabu z chlorambucylem (odpowiednio: 0,58 vs. 0,57);
- uzupełniająca rola HR przy raportowaniu wyników obydwu badań – przy projektowaniu badań (moc i wielkość próby) oraz podstawowych analizach statystycznych nie uwzględniono HR i z tego powodu nie testowano (lub nie przedstawiono wyników oceny) wymagań związanych z wiarygodną kalkulacją HR-ów, tj. proporcjonalności hazardów w okresie badania;

- odmienne metody kalkulacji HR w ramach obydwu badań, zarówno pod względem danych wykorzystanych do budowy modelu Cox'a (długość okresu obserwacji istotnie różna) jak i samą strukturą modelu (różnice w stratyfikacji);
- istotnie różny kształt krzywych PFS dla wspólnego komparatora (heterogeniczność wyników wspólnego komparatora) uniemożliwiający wiarygodne porównania pośrednie nawet w sytuacji proporcjonalności hazardów pomiędzy grupami badaną a kontrolną obydwu badań (brak proporcjonalności hazardów krzywych chlorambucylu z obydwu badań);
- obserwowana zmienna odległość pomiędzy krzywymi PFS dla ofatumumabu z chlorambucylem i obinutuzumabu z chlorambucylem w zależności od czasu, jaki upłynął od początku badania, z maksimum przypadającym na okres od 6 do 9 miesiąca od rozpoczęcia leczenia;
- wykazany metodami graficznymi brak proporcjonalności hazardów dla porównania PFS między obinutuzumabem i chlorambucylem w badaniu CLL11 ($p < 0,001$) oraz wykazana proporcjonalność hazardów dla porównania PFS między ofatumumabem i chlorambucylem w badaniu COMPLEMENT 1 ($p = 0,091$) - wniosek o braku proporcjonalności hazardów PFS w badaniu CLL11 został również potwierdzony przez przedstawicieli firmy *Roche* [135];
- przeszacowanie mediany PFS w grupie obinutuzumabu z chlorambucylem w przypadku uwzględnienia HR w całym horyzoncie (43,8 vs. 27,2 miesiąca).

W momencie rozpoczęcia badania Comlement 1, w literaturze nie było doniesień przedstawiających większą skuteczność jakiegokolwiek terapii antynowotworowej niż zastosowanie monoterapii chlorambucylem w przypadku populacji starszych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i chorobami towarzyszącymi [121], [122], [123], [124], [125]. Knauf i wsp. wykazali większą skuteczność bendamustyny w porównaniu do chlorambucylu, jednak mediana wieku pacjentów w tym badaniu była mniejsza niż w przypadku pacjentów biorących udział w badaniu Complement 1 oraz nie przedstawiono informacji o istniejących chorobach współtowarzyszących [126], [127]. Dopiero w niedawno opublikowanym badaniu CLL11 [8]–[19] wykazano że zastosowanie terapii przeciwciałem anty-CD20 (obinutuzumab lub rytuksymab) w skojarzeniu z chlorambucylem wiązało się ze zwiększeniem skuteczności w porównaniu do monoterapii chlorambucylem u pacjentów z gorszą kondycją fizyczną. Monoterapia chlorambucylem została wykorzystana jako komparator w kilku randomizowanych badaniach klinicznych, w których wykazano zróżnicowane wyniki w zakresie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (zakres od 8 do 20 miesięcy) [8], [126], [128], [129], [130], [131]. Za te różnice mogą odpowiadać różne czynniki m.in.: wiek i ogólny stan zdrowia pacjentów, różne metody stosowane przez badaczy do gromadzenia, przetwarzania i analizy danych oraz stosowany schemat dawkowania chlorambucylu.

Również w zakresie porównania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem na uzyskane wyniki może mieć wpływ różnica

poniędzy analizowanymi badaniami (Complement 1 a CLL11) pod względem zastosowanej dawki chlorambucylu. W przypadku badania Complement 1 zarówno w grupie kontrolnej jak i w grupie badanej zastosowana dawka chlorambucylu była wyższa niż dawka podawana pacjentom biorących udział w badaniu CLL11. Dawkę chlorambucylu stosowaną w badaniu CLL11 oszacowano w oparciu o wyniki badania CLL5, w którym wykazano, że niskie dawki chlorambucylu są równie skuteczne co fludarabina [128] oraz w oparciu o zestawienie median PFS dla różnych schematów dawkowania chlorambucylu raportowanych w różnych badaniach [8]. W przedstawionym przez Autorów badaniu CLL11 wyjaśnieniu wyboru zastosowanej dawki chlorambucylu nie udowodniono, że dawka chlorambucylu nie ma wpływu na uzyskiwane efekty leczenia – w różnych badaniach przy zastosowaniu tej samej dawki chlorambucylu uzyskiwano różne efekty leczenia w zakresie PFS. Dodatkowo, uzyskany efekt leczenia zależy również od charakterystyki pacjentów, które były odmienne w raportowanych badaniach. Chlorambucyl jest często stosowanym chemioterapeutycznym. W monoterapii stosuje się go doustnie w dawce 4–8 mg/m²/dzień przez 4–8 tygodni, w dawkach pulsacyjnych 15–30 mg/m² co 2–4 tygodni albo 12 mg/m²/dzień w cyklach 5–7-dniowych raz w miesiącu [136]. Natomiast schematy dawkowania chlorambucylu w ramach terapii skojarzonych są bardzo różnorodne i brak jest konkretnych wytycznych z zakresu dawkowania tego leku. Nie ma również wyraźnych dowodów wskazujących, na większą skuteczność któregoś ze stosowanych schematów leczenia chlorambucylem. Sugeruje się, że stosowanie wysokich dawek chlorambucylu może być bardziej skuteczne od częściej stosowanych mniejszych dawek, jednak równocześnie wiązać się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych [137].

Oprócz zastosowanej dawki chlorambucylu, badania Complement 1 i CLL11 różniły się także dawką przeciwciała monoklonalnego. W badaniu Complement 1 mediana skumulowanej dawki ofatumumabu wynosiła 6300 mg, podczas gdy w badaniu CLL11 mediana skumulowanej dawki obinutuzumabu wynosiła 8 000 mg. W związku z tym, przeprowadzenie wiarygodnego porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu i obinutuzumabu jest trudne ze względu na znaczące różnice pomiędzy analizowanymi populacjami pacjentów, protokołami badań oraz schematu dawkowania w grupie kontrolnej jak i zastosowanych dawek przeciwciał anti-CD20.

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 29 miesięcy w przypadku badania Complement 1, nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w zakresie całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu do chlorambucylu. Natomiast w badaniu CLL11 zastosowanie terapii obinutuzumab+chlorambucyl wiązało się z poprawą całkowitego przeżycia w porównaniu do chlorambucylu po około 3 latach obserwacji. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dotyczące OS z tych dwóch badań są niepełne (badania wciąż są w toku). Dodatkowo, 3-letnie przeżycia całkowite w grupach badanych obydwu badań (przeciwciało anti-CD20 + chlorambucyl) są podobne (85% w badaniu Complement 1 i 70-80% w badaniu CLL11), ale zaobserwowano znaczące rozbieżności w zakresie 3-letnich przeżyć całkowitych w grupach

kontrolnych (monoterapia chlorambucylem) – 83% w badaniu Complement 1 i około 65% w badaniu CLL11. Ze względu na tak wysoką wartość 3-letniego przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej w badaniu Complement 1, prawdopodobnie dla ujawnienia się efektu ofatumumabu konieczny jest dłuższy okres obserwacji. Dodatkowo mniejsza dawka chlorambucylu stosowana w badaniu CLL11 (mediana=384 mg/pacjenta) w porównaniu do badania Complement 1 (mediana=728 mg/pacjenta) może mieć wpływ na niewielką liczbę zgonów w grupie kontrolnej badania Complement 1 w porównaniu do grupy kontrolnej badania CLL11.

Wyniki i wnioski uzyskane z włączonych do niniejszego **opracowania badań o niższej wiarygodności** potwierdzają dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ofatumumabu z chlorambucylem co pokrywa się z wynikami bieżącej analizy klinicznej. Jednakże należy mieć na uwadze, że badania o niższej wiarygodności cechują się ograniczeniami metodologicznymi, w związku z czym wyniki uzyskane w tych badaniach nie mogą stanowić pełnego odniesienia dla wyników uzyskanych w oparciu o badania kliniczne wyższej wiarygodności.

Wyniki i wnioski zawarte w **opracowaniach (badaniach) wtórnych** są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej i również wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanego w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Stosowanie ofatumumabu z chlorambucylem pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane - reakcje związane z wlewem, są charakterystyczne dla tej grupy leków, a w trakcie leczenia ulegają zmniejszeniu. Wyniki opracowań wtórnych, w których przeprowadzono m.in. porównanie skuteczności klinicznej ofatumumabu z chlorambucylem względem obinutuzumabu z chlorambucylem wskazują na przewagę obinutuzumabu. Jednak należy pamiętać, że ze względu na brak spełniania kryterium proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu CLL11 (udowodniono metodami graficznymi), wyniki porównania pośredniego PFS z uwzględnieniem HR są szczególnie niemięrodajne.

Podsumowując wyniki skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy wskazują, że ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem stanowi skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny. Zarówno ofatumumab z chlorambucylem jak i komparator (obinutuzumab z chlorambucylem) wykazują większą skuteczność w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej niż monoterapia chlorambucylem, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę wykazaną w badaniach klinicznych skuteczność ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem należy stwierdzić, że stanowi on kolejną, atrakcyjną opcję terapeutyczną dla wcześniej nieleczonych chorych

z przewlekłą białaczką limfocytową, u których leczenie pełną dawką fludarabiny jest przeciwwskazane. Uzyskane wyniki w ramach przeprowadzonej próby porównania pośredniego obu terapii, należy interpretować z dużą ostrożnością, ponieważ są one rezultatem różnic w projektach badań, o czym świadczy heterogeniczność wyników dla wspólnego komparatora (chlorambucylu), a ponadto w zakresie porównania pośredniego PFS z uwzględnieniem HR uzyskane wyniki są niemiernodajne ze względu na brak spełniania kryterium proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu CLL11.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej. Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest:

- brak badań klinicznych (zarówno randomizowanych jak i badań o niższej wiarygodności) porównujących bezpośrednio ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem z wybranym komparatorem (obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem) w analizowanej populacji pacjentów,
- odnaleziono tylko 1 badanie RTC [1]–[7] oceniające ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem, nie odnaleziono żadnych prób klinicznych dotyczących ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwoliłyby na wzmocnienie wnioskowania (należy jednak uwzględnić fakt, że przewlekła białaczka limfocytowa należy do chorób rzadkich, a więc liczba pacjentów, którzy mogą brać udział w badaniach klinicznych jest ograniczona),
- odnaleziono tylko 1 badanie RTC, w którym analizowano wybrany komparator [8]–[19],
- w analizie uwzględniono abstrakty konferencyjne oraz dane z rejestrów, mające mniejszą wartość dowodową [2]–[5], [7], [10]–[18], [20]–[23], [24]–[26],
- badania uwzględnione w ramach porównania pośredniego (badanie COMPLEMENT 1 vs badanie CLL11) różniły się pod względem protokołów badań, kryteriów włączenia pacjentów, zastosowanej dawki chlorambucylu, zakładanej długości terapii, dawki przeciwciała, liczby pacjentów włączonych do grupy kontrolnej stanowiącej wspólny komparator oraz długości okresu obserwacji,
- wykazano brak spełnienia kryterium proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu CLL11 (udowodniono metodami graficznymi), a więc wyniki porównania pośredniego PFS z uwzględnieniem HR są szczególnie niemiernodajne,

- przeprowadzone wnioskowanie oparto o wyniki porównań naiwnych,
- badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku niektórych punktów końcowych różniły się między sobą z zakresie ich definicji lub osoby przeprowadzającej ocenę danego punktu końcowego.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania o najwyższej wiarygodności uwzględnione w ocenie skuteczności i profilu bezpieczeństwa:

- brak zaślepienia w badaniach [1]–[7], [8]–[19], co mogło wpłynąć na ocenę subiektywnych punktów końcowych,
- brak informacji o pacjentach utraconych z okresu obserwacji [8]–[19],
- w badaniach z randomizacją [1]–[7], [8]–[19] nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu *superiority* lub *non-inferiority*),
- w przypadku badań z randomizacją niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu [8]–[19],
- w badaniu [8]–[19] analiza przeżycia całkowitego uwzględniała chorych z grupy monoterapii chlorambucylem, którzy w trakcie okresu obserwacji rozpoczęli II linię leczenia obinutuzumabem, autorzy nie zastosowali żadnych metod statystycznych korygujących ewentualny wpływ nowej terapii na oszacowanie median OS.

Badania o niższej wiarygodności:

- badania opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne, poster lub dane z rejestru badań klinicznych [20]–[23], [24]–[26],
- w badaniach uwzględniono również pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową [20]–[23], [24]–[26],
- badania jednoramienne [20]–[23], [24]–[26].

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników w zakresie przeprowadzonego zestawienia danych oceniono jako średnią, ponieważ pomimo oparcia przeprowadzonego wnioskowania głównie na wynikach randomizowanych badań klinicznych, brak zaślepienia mógł rzutować na uzyskane wyniki, a ze względu na brak proporcjonalności hazardów, konieczne było oparcie przeprowadzonego wnioskowania na porównaniach naiwnych. Przedstawione w niniejszej analizie badania stanowiły jedyne dostępne dowody naukowe będące podstawą do oceny skuteczności klinicznej ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w analizowanym wskazaniu.

Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wycofania z badania i prawdopodobieństwo wystąpienia określonych niepożądanych działań/zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich lub/i poważnych działań/zdarzeń, jak i działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

1. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczącej zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia pełną dawką fludarabiny wskazują na skuteczność leku oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku.
2. Zastosowanie ofatumumabu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji (HR=0,57; 95%CI: 0,45–0,72; $p<0,0001$), czasu do momentu wdrożenia kolejnej terapii, czasu przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, czasu do wystąpienia progresji oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, jak również z uzyskaniem istotnie statystycznie większego odsetka odpowiedzi całkowitej (odpowiedź oceniana przez niezależny komitet oceniający – IRC).
3. Przeprowadzona próba dokonania porównania pośredniego ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem sugeruje przewagę kliniczną obinutuzumabu nad ofatumumabem, ale jest ona rezultatem różnic w projektach badań, o czym świadczy heterogeniczność wyników dla wspólnego komparatora (chlorambucylu).
4. Ze względu na brak spełniania kryterium proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu CLL11 (udowodniono metodami graficznymi), wyniki porównania pośredniego PFS z uwzględnieniem HR są szczególnie niemiernodajne.
5. Ofatumumab w porównaniu do obinutuzumabu podawany był pacjentom w mniejszej dawce (skumulowana dawka przeciwciał anti-CD20: mediana 6 300 mg vs mediana 8 000 mg), natomiast chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem podawano w mniejszej dawce niż w przypadku ofatumumabu, co może rzutować na wyniki dotyczące przeżywalności w grupach kontrolnych, które następnie przekładają się na wyniki z zakresu całkowitego czasu przeżycia.
6. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitego czasu przeżycia pomiędzy ofatumumabem z chlorambucylem a obinutuzumabem z chlorambucylem, należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z analizowanych badań (Coplement 1 i CLL11) całkowity czas przeżycia nie stanowił

pierwszorzędowego punktu końcowego, a przedstawione wyniki badań są niepełne – badania wciąż są w toku, dodatkowo zaobserwowano znaczące rozbieżności w zakresie 3-letnich przeżyć całkowitych w grupach kontrolnych [monoterapia chlorambucylem] badań stanowiących podstawę analizy – 83% w badaniu Complement 1 i około 65% w badaniu CLL11, ze względu na tak wysoką wartość 3-letniego przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej w badaniu Complement 1 prawdopodobnie dla ujawnienia się efektu ofatumumabu konieczny jest dłuższy okres obserwacji.

7. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu jest korzystny. Zastosowanie terapii ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem nie prowadziło do wzrostu częstości infekcji, ani większego ryzyka trombocytopenii i niedokrwistości, co może sugerować działanie mielosupresyjne ofatumumabu w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej. Obserwowane podczas terapii ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem reakcje związane z wlewem charakteryzowały się najczęściej łagodnym do umiarkowanego nasileniem i ustępowały z czasem.
8. Przytoczone wnioski z odnalezionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną stosowaną w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.
9. Wyniki opracowań (badań) wtórnych wskazują na dobrą skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Stosowanie ofatumumabu z chlorambucylem pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane – reakcje związane z wlewem są charakterystyczne dla tej grupy leków, a w trakcie leczenia ulegają zmniejszeniu. Ze względu na brak spełniania kryterium proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu CLL11 wyniki porównania pośredniego PFS z uwzględnieniem HR przedstawione w opublikowanych przeglądach systematycznych są szczególnie niemiarodajne.
10. Podsumowując, na podstawie wyników przedstawionych w niniejszej analizie stwierdzono, że **ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem jest skuteczny w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową** i stanowi atrakcyjną kolejną opcję terapeutyczną dla chorych z tej grupy. Sugerowana w obarczonych niską wiarygodnością wynikach porównań pośrednich przewaga komparatora nad analizowaną interwencją wynika m.in. z istotnych różnic w projektach badań, o czym świadczy heterogeniczność wyników dla wspólnego komparatora. Ze względu na widoczne różnice pomiędzy analizowanymi badaniami pod względem protokołów badań (głównie w zakresie dawkowania zarówno chlorambucylu jak i przeciwciał anti-CD20), co najmniej umiarkowaną heterogeniczność włączonych populacji pacjentów, heterogeniczność wyników w grupach kontrolnych oraz wysokie prawdopodobieństwo niespełnienia założenia dotyczącego proporcjonalności hazardów, przeprowadzone porównania pośrednie w ramach

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



niniejszej analizie, jak i w ramach opublikowanych opracowań wtórnych są niemiernodajne i należy je traktować z dużą ostrożnością. Do określenia rzeczywistej przewagi jednej z tych opcji terapeutycznych konieczne jest przeprowadzenie badań bezpośrednio porównujących ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem względem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem.

13. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Ofatumumab + chlorambucil (badanie COMPLEMENT 1)

- [1] Hillmen P, Robak T, Janssens A, i wsp. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 9(385):1873-83.
- [2] Hillmen P, Robak T, Janssens A, i wsp. Improved Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ofatumumab Plus Chlorambucil or Chlorambucil. *Value in Health*. 2014;17(3): A95.
- [3] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748189> (styczeń 2017)
- [4] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004932-19/GB> (styczeń 2017)
- [5] Hillmen P, Pettitt A, Schuh A, i wsp. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Results of the phase III study COMPLEMENT 1 (OMB110911; NCRN-adopted). *British Journal of Haematology*. 2014; 165: 19-20.
- [6] Hillmen P, Janssens A, Babu KG, i wsp. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus chlorambucil versus chlorambucil monotherapy in the COMPLEMENT 1 trial of patients with previously untreated CLL. *Acta Oncol*. 2016; 5:1-6.
- [7] Hillmen P, Robak T, Janssens A, i wsp. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of the phase III study Complement 1 (OMB110911). *Blood*. 2013;122:21.

Obinutuzumab plus chlorambucil vs chlorambucil - (badanie CLL11)

- [8] Goede V, Fischer K, Busch R, i wsp. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N.Engl.J.Med*. 2014; 370(12): 1101-1110.
- [9] Goede V, Fischer K, Busch R, i wsp. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: Results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-1174.
- [10] Goede V, Fischer K, Humphrey K, i wsp. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31:15.
- [11] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Head-To-Head Comparison Of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) Versus Rituximab Plus Clb In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Co-Existing Medical Conditions (Comorbidities): Final Stage 2 Results Of The CLL11 Trial. *ASCO Annual Meeting, May 31-June 4, 2013, Chicago, IL*.
- [12] Goede V, i wsp. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) after Treatment Failure of Clb Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study. 56 ASH annual meeting, abstract nr 3327.
- [13] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and comorbidities: Recently published results of the CLL11 trial. *British Journal of Haematology*. 2015; 165:19.
- [14] Goede V, Fischer K, Busch R, i wsp. Updated survival analysis from the CLL11 study: Obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;125:1733.
- [15] Hallek M, Fischer K, Humphrey K, i wsp. Obinutuzumab (GA101)+chlorambucil (CLB) or rituximab (r) + Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and pre-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (bo21004) phase 3 trial. *Hematological Oncology*. 2013; 31:114-115.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- [16] Wenk Andres S, Becker U, Klawitter S, i wsp. Disappearance of B-symptoms in comorbid patients receiving first-line obinutuzumab (GA101)-chlorambucil (G-CLB) or rituximab-chlorambucil (R-CLB) for chronic lymphocytic leukemia (CLL). Value in Health. 2014; 17(7):A522.
- [17] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010061> (styczeń 2017)
- [18] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012476-28/GB> (styczeń 2017)
- [19] Goede V, Fischer K, Engelke A, i wsp. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia accepted article preview 30 January 2015; doi: 10.1038/leu.2015.14.

B. Badania o niższej wiarygodności

Ofatumumab + bendamustyna

- [20] Offner F, Panagiotidis P, Afanasyev B, i wsp. Ofatumumab and bendamustine combination therapy in patients with untreated and relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of the phase II study OMB115991. XV iwCLL Abstracts 2013:4.29. <http://www.newevidence.com/oncology/ofatumumab-and-bendamustine-combination-therapy-in-patients-with-untreated-and-relapsed-chronic-lymphocytic-leukemia-initial-results-of-the-phase-ii-study-omb115991/> (styczeń 2017)
- [21] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01520922> (styczeń 2017)
- [22] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005178-43/PL> (styczeń 2017)
- [23] Flinn IW, Panagiotidis P, Afanasyev B, i wsp. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. American Journal of Hematology. 2016; 91(9): 900-906.

Obinutuzumab plus chlorambucil i obinutuzumab plus bendamustine (Green study)

- [24] Bosch F, Illmer T, Turgut M, i wsp. Preliminary safety results from the phase IIIb GREEN study of obinutuzumab (GA101) alone or in combination with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood. 2014; 124: 21.
- [25] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905943> (styczeń 2017)
- [26] Stilgenbauer S, Ilhan O, Woszczyk D, i wsp. Safety and efficacy of obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: Subgroup analysis of the green study. Blood. 2015; 126(23): 493.

C. Badania nieopublikowane

- [27] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01678430?term=Ofatumumab&rank=23> (styczeń 2017)
- [28] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000919-22/GB> (styczeń 2017)
- [29] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125787?term=Ofatumumab&rank=28> (styczeń 2017)
- [30] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01563055?term=Ofatumumab&rank=70> (styczeń 2017)

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [31] Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra®
- [32] Arzerra. EPAR summary for the public.
- [33] Assessment Report Arzerra.

FDA:

- [34] Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab): Drug Safety Communication - New Boxed Warning, Recommendations to Decrease Risk of Hepatitis B Reactivation
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm369846.htm>
(listopad 2016)

- [35] Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab)
<http://www.fda.gov/forpatients/illness/hepatitisbc/ucm372594.htm> (listopad 2016)
- [36] Arzerra (ofatumumab) injection – Boxed warning, wrzesień 2013.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm372685.htm> (listopad 2016)
- [37] HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
HC:
- [38] Authorization with conditions of Arzerra (ofatumumab).
URPL
- [39] Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab) i ryzyka ciężkich, w tym zakończonych zgonem, reakcji związanych z infuzją. (21.07.2014)
- [40] Ofatumumab (Arzerra) - zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia. (20.01.2014)

E. Opracowania (badania) wtórne

- [41] Korycka-Wołowicz A, Wołowicz D, Robak T. Ofatumumab for treating chronic lymphocytic leukemia: a safety profile. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(12):1945-59.
- [42] Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treatment Reviews.* 2015; 41(2): 77-93.
- [43] Stadler N, Shang A, Bosch F i wsp. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Adv Ther.* 2016 Aug 17.
- [44] Waterboer T, Moreno SG, Shang A, i wsp. Indirect treatment comparisons of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus bendamustine and versus ofatumumab plus Clb in patients with chronic lymphocytic Leukemia. *Value in Health.* 2014; 17(3): A225.
- [45] Gadi HR, Patel P, Shaikh S, Rai MK. Ofatumumab as a combination therapy versus other treatment regimens in Patients with Untreated Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review of randomised controlled trials. *Value in Health.* 2016; 19(7): A709.
- [46] Robak P, Smolewski P, Robak T. Emerging immunological drugs for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015 Sep;20(3):423-47.
- [47] Jain P, O'Brien S. Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(2):169-82.
- [48] Delgado J, Baumann T, Santacruz R, Montserrat E. New treatment options for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15(6):823-832.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [49] Jewell RC, Kipps TJ, Durig J i wsp. Associations of ofatumumab exposure and treatment outcomes in patients with untreated CLL receiving chemoimmunotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2016; 7:1-9.
- [50] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410163>
- [51] Wierda WG, Kipps TJ, Durig J i wsp. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011; 16:6450-8.
- [52] Wierda WG, Kipps TJ, Durig J i wsp. Chemoimmunotherapy with ofatumumab, fludarabine and cyclophosphamide in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a phase II international trial [Abstract No. 0769]. *Haematologica.* 2010; 92: 320-321.

- [53] Wierda W, Jewell RC, Kipps TJ i wsp. Correlations between ofatumumab exposure and treatment outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with frontline ofatumumab, fludarabine, and cyclophosphamide chemoimmunotherapy [abstract no. 1793]. *Blood*. 2011; 118.
- [54] Österborg A, Wierda WG, Mayer J, i wsp. Ofatumumab retreatment and maintenance in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br J Haematol*. 2015; 170(1):40-9.
- [55] Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD i wsp. Obinutuzumab plus fludarabine/cyclophosphamide or bendamustine in the initial therapy of CLL patients: the phase 1b GALTON trial. *Blood*. 2015;125(18):2779-85.
- [56] Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD i wsp. Safety and efficacy of obinutuzumab (GA101) with fludarabine/cyclophosphamide (G-FC) or bendamustine (G-B) in the initial therapy of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results from the phase 1b galton trial (GAO4779g). *Blood*. 2013; 122:21.
- [57] Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, i wsp. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 127(1): 79-86.
- [58] Ujjani C, Ramzi P, Gehan E, i wsp. Ofatumumab and bendamustine in previously treated chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):915-20.
- [59] Bauer K, Rancea M, Roloff V, i wsp. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 14;11:CD008079.
- [60] Lionel Karlin and Bertrand Coiffier. Ofatumumab in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opinion On Biological Therapy*. 2015;15:7.
- [61] Woods M, Lock S, Stapelkamp C, i wsp.=. The efficacy and safety of first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia-a systematic review of clinical evidence. *Haematologica*. 2013; 98: 543.
- [62] Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(21):2265-76.
- [63] Li XL, Zhang CX. New emerging therapies in the management of chronic lymphocytic leukemia (Review). *Oncology Letters*. 2016; 12(5): 3050-3054.
- [64] Rancea M, Skoetz N, Trelle S, i wsp. First-line treatment strategies for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: Preliminary results of a network meta-analysis. *Haematologica*. 2014, 99:58
- [65] Hoy SM. Obinutuzumab: A review of its use in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2015;75(3): 285-296.
- [66] Breuer J, Joppi R, Poggiani Ci wsp. Obinutuzumab (Gazyvaro) for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): DSD: HSO 45, czerwiec 2014.
- [67] Lee HZ, Miller BW, Kwitkowski VE i wsp. US Food and drug administration approval: obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(15):3902-7.
- [68] Jean GW, Comeau JM. Role of obinutuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia . *American Journal of Health-System Pharmacy*.2015;72(11):933-942.
- [69] Reagan JL, Castillo JJ. Ofatumumab as front-line therapy in untreated chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol*. 2014; 10(7):1147-55.
- [70] Reyes C, Gzauskas G, Becker U, i wsp. Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab versus ofatumumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2014;124:21.
- [71] Smolej L. Therapeutic approach to patients with chronic lymphocytic leukemia and significant comorbid conditions. *Current Cancer Drug Targets*. 2016; 16:(8):710-720.
- [72] Frustaci AM, Tedeschi A, Picardi P, i wsp. Ofatumumab plus chlorambucil as a first-line therapy in less fit patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of COMPLEMENT1 and other monoclonal antibodies association data. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2016; 7(4): 222-230.
- [73] Hoyle M, Crathorne L, Garside R , Hyde C. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab: a critique of the submission from GSK. *Health Technology Assessment*. 2011; 15(1).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [74] CHPL Gazyvaro.
- [75] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji www.aotm.gov.pl (październik 2016 rok).
- [76] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [77] Rozporządzenie Ministra Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (styczeń 2017).
- [78] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [79] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Arzerra® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [80] Program lekowy B79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem.
- [81] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, wrzesień 2016.
- [82] Higgins JPT, Green S. [red]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [83] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (styczeń 2017).
- [84] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013.
- [85] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10.
- [86] Biondi-Zoccai G., ed.: *Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies*. Springer 2016.
- [87] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–91.
- [88] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [89] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [90] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007 Oct; 45(10 Supl 2):166-72.
- [91] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriil J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009 Jun; 63(6):841-54.
- [92] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105-24.
- [93] Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug;48(8):2787-92.
- [94] Cortés J, González JA, Campbell MJ, Cobo E. A hazard ratio was estimated by a ratio of median survival times, but with considerable uncertainty. *J Clin Epidemiol*. 2014 Oct;67(10):1172-7.
- [95] Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamrozik K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica*. 2016; 47: 169-183.
- [96] Robak T. Przewlekłe białaczki limfatyczne. W Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014: 1686-1690.
- [97] Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa w: Krzakowski M. Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*, VM Media Sp. z o.o., Gdańsk 2013: 823-834.
- [98] Szmigielska-Kapłon A, Robak T. Leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2005; 1(3): 141–150.

- [99] Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Wimperis J; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012; 159(5):541-564.
- [100] BCSH. Interim statement from the BCSH CLL Guidelines Panel. 2015
- [101] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/> (styczeń 2017)
- [102] Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Mauro FR, Meloni G, Zinzani PL, Tura S; Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2006; 91(12):1662-16673.
- [103] Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiatelli M, Cuneo A, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Meloni G, Montillo M, Zinzani P, Tura S; Italian Society of Hematology; Società Italiana di Ematologia Sperimentale; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res;* 2012; 36(4):459-466.
- [104] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <http://www.ahrq.gov/> (styczeń 2017)
- [105] American Society of Hematology <http://www.hematology.org/> (styczeń 2017)
- [106] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphoma Version 4.2014.
- [107] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2017 – 28 September 2016.
- [108] AHS. Clinical Practice Guideline Lyhe-007. Version 3. Chronic Lymphocytic Leukemia. June 2015.
- [109] Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) <http://www.racgp.org.au/home> (styczeń 2017)
- [110] National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/> (styczeń 2017)
- [111] Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) <https://kce.fgov.be/> (styczeń 2017)
- [112] New Zealand Guidelines Group (NZGG) <https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group> (styczeń 2017)
- [113] World Health Organization (WHO) <http://www.who.int/en/> (styczeń 2017)
- [114] ECRI Institute <https://www.ecri.org/Pages/default.aspx> (styczeń 2017)
- [115] Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN) http://www2.rcn.org.uk/development/nursing_communities/rcn_forums/emergency_care/reading_room/guidelines/gain_guidelines (listopad 2016)
- [116] Kater AP, Wittebol S, Chamuleau ME, van Gelder M, J van Oers MH, Hovon CLL Working Party. Dutch guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia 2011. *Neth J Med.* 2011; 69(10):422-429.
- [117] Dutch/Belgium HOVON CLL working group. Dutch guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Neth J Med.* 2016;74(2):68-74.
- [118] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 (5): 78-84.
- [119] ESMO 2016. <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations> (listopad 2016)
- [120] Program lekowy B79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.
- [121] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4079-88. 26
- [122] Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49-53. 27
- [123] Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 171-78. 28

- [124] Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1236–41. 29
- [125] Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol* 2014; 89: 480–86.
- [126] Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, i wsp. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012; 159: 67–77.
- [127] Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, i wsp. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4378–84.
- [128] Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, i wsp. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114: 3382–91.
- [129] Catovsky D, Richards S, Matutes E, i wsp. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 230–39. 22 .
- [130] Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, i wsp. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1656–2332
- [131] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, i wsp. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1750–57
- [132] Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(8):2787-92.
- [133] Cortés J, González JA, Campbell MJ, Cobo E. A hazard ratio was estimated by a ratio of median survival times, but with considerable uncertainty. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(10):1172-7.
- [134] FDA. Gazyva. Statistical Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125486Orig1s000StatR.pdf (dostęp: styczeń 2017).
- [135] Becker U, Briggs AH, Moreno SG, i wsp. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value in Health* 2016 19:4 (374-382).
- [136] Robak T, Kasznicki M. Alkylating agents and nucleoside analogues in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2002; 16: 1015–1027.
- [137] http://www.medscape.com/viewarticle/406546_6 (styczeń 2017)

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania analizowanej interwencji (ofatumumab) oraz komparatora (obinutuzumab) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.	31
Tabela 2. Krótka charakterystyka pierwotnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem monoterapii chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną; analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.....	32
Tabela 3. Porównanie charakterystyk wyjściowych populacji pacjentów włączonych do badań Complement 1 i CLL11.	34
Tabela 4. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach o akronimie COMPLEMENT 1 [1]–[7] i CLL11 [8]–[19].	39
Tabela 5. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji, dane z referencji: [1] i [8], [19].	40

Tabela 6. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem całkowitego czasu przeżycia, dane z referencji: [1] i [19].	42
Tabela 7. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem odpowiedzi na leczenie, dane z referencji: [1] i [8].	43
Tabela 8. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem liczby cykli terapii, dane z referencji: [1] i [8].	44
Tabela 9. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem skumulowanej dawki chlorambucylu, dane z referencji: [1] i [8].	45
Tabela 10. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem czasu do wprowadzenia następnej terapii, dane z referencji: [1] i [17].	45
Tabela 11. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem zgonów, dane z referencji: [1] i [8].	46
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, dane z referencji: [1] i [8].	47
Tabela 13. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem ujemnej choroby resztkowej w szpiku kostnym, dane z referencji [1] i [8].	48
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem czasu trwania odpowiedzi na leczenie, dane z referencji: [3] i [17].	48
Tabela 15. Skuteczność kliniczna ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem jakości życia, dane z referencji: [3] i [17].	49
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem występowania zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 2% (Complement 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej, dane z referencji: [1] i [8].	50
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, występujących u co najmniej 2% (Complement 1) lub 3% (CLL11) pacjentów w grupie eksperymentalnej, dane z referencji: [1] i [8].	51
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych, dane z referencji: [3] i [17].	52
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem zdarzeń niepożądanych, dane z referencji: [3] i [17].	60
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, pod względem ukończenia 6 cykli terapii, dane z referencji: [1] i [8].	63
Tabela 21. Zdarzenia/działania niepożądane zgłaszane dla produktu Arzerra® w badaniach klinicznych [31].	67
Tabela 22. Kryteria włączenia do badań Complement 1 i CLL11 oraz kryteria włączenia do programu lekowego B.79.	80
Tabela 23. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ofatumumabu oraz komparatora – obinutuzumab w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.	108
Tabela 24. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania ofatumumabu oraz komparatora (obinutuzumab) w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (data ostatniego wyszukiwania: 26.01.2017 rok).	109
Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (data ostatniego wyszukiwania: 26.01.2017 rok).	111
Tabela 26. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących ofatumumabu lub komparatora (obinutuzumabu) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.	118
Tabela 27. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.	119
Tabela 28. Charakterystyka populacji włączonej do badania COMPLEMENT 1 [1]–[7].	123

Tabela 29. Charakterystyka populacji włączonej do badania CLL11 [8]–[19].	124
Tabela 30. Charakterystyka populacji włączonej do badania Offner i wsp. 2013 [20]–[23] (przedstawiono tylko charakterystykę dotyczącą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych).	125
Tabela 31. Charakterystyka populacji włączonej do badania GREEN [24]–[26] (przedstawiono tylko charakterystykę dotyczącą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych).	126
Tabela 32. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [27]–[28].	126
Tabela 33. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania ofatumumabu i komparatora (obinutuzumab) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.	128
Tabela 34. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.	129
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania COMPLEMENT 1 [1]–[7].	135
Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CLL11 [8]–[19].	135
Tabela 37. Ocena jakości badań Offner i wsp. 2013 [20]–[23] i badania GREEN [24]–[26] zgodnie z kryteriami NICE [83].	137
Tabela 38. Ocena jakości metodologii przeglądu systematycznego Korycka-Wołowicz i wsp. 2015 [41] i przeglądu systematycznego z metaanalizą Ladyzynski i wsp. 2015 [42] w skali AMSTAR.	137
Tabela 39. Ocena jakości metodologii przeglądu systematycznego z metaanalizą Stadler i wsp. 2016 [42] i przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim Waterboer i wsp. 2014 [44].	138
Tabela 40. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Gadi i wsp. 2016 [45] i Robak i wsp. 2015 [46].	138
Tabela 41. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Jain i O'Brien 2012 [47] i Delgado i wsp. 2014 [48].	139
Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji.	186
Tabela 43. Porównanie metod kalkulacji względnego hazardu dla przeżycia wolnego od progresji.	188
Tabela 44. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.	194
Tabela 45. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	196
Tabela 46. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [76].	196
Tabela 47. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	197
Tabela 48. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [83].	197
Tabela 49. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [84], [85].	198
Tabela 50. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	199
Tabela 51. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	199
Tabela 52. Formularz ekstrakcji danych z badań.	199

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.	113
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem rekombinowanego obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.	114
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.	115
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.	116

Spis wykresów

Wykres 1. Wynik porównania pośredniego: czas przeżycia wolny od progresji– PFS, oceniany przez niezależny komitet oceniający; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].....	140
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego: czas przeżycia wolny od progresji– PFS, oceniany przez badacza; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [19].....	140
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego: czas przeżycia wolny od progresji– PFS, oceniany przez badacza; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	141
Wykres 4. Wynik porównania pośredniego: całkowity czas przeżycia – OS, oceniany przez badacza; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [19].	141
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego: całkowity odsetek odpowiedzi - ORR (dychotomiczne punkty końcowe, n, (%)) ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].....	142
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego: odsetek odpowiedzi całkowitej - CRR (dychotomiczne punkty końcowe, n, (%)) ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].....	142
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego: odsetek odpowiedzi częściowej - PRR (dychotomiczne punkty końcowe, n, (%)) ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].....	143
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego: HR dla czasu do wprowadzenia następnej terapii; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [17]..	143
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego: HR dla zgonów; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	144
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego: HR dla przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8]. ..	144
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego pod względem ujemnej choroby resztkowej w szpiku kostnym (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	145
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego pod względem zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia, względem wartości początkowych (ciągłe punkty końcowe, średnia ±SD); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].....	145
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego pod względem zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16 w zakresie zmęczenia, względem wartości początkowych (ciągłe punkty końcowe, średnia ±SD); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].....	146
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	146
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stopnia ≥3; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8]. ..	147
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego: neutropenia; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	147

Wykres 17. Wynik porównania pośredniego: neutropenia stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	148
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego: trombocytopenia; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	148
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego: trombocytopenia stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	149
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego: anemia; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	149
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego: anemia stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	150
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego: infekcje stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	150
Wykres 23. Wynik porównania pośredniego: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	151
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - neutropenia z gorączką (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	151
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - neutropenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	152
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - anemia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	152
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - autoimmunologiczna niedokrwistość hematologiczna (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	153
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - niedokrwistość hemolityczna (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	153
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - trombocytopenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	154
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - hemoliza (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	154
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – migotanie przedsionków (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	155
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – niewydolność serca (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	155
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zawał mięśnia sercowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	156

Wykres 34. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zastoinowa niewydolność serca (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	156
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – biegunka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	157
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – nieżyt żołądka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	157
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – gorączka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	158
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – ból w klatce piersiowej (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	158
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zgon (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	159
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie pęcherzyka żółciowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	159
Wykres 41. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – reakcje anafilaktyczne (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	160
Wykres 42. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	160
Wykres 43. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – neutropenia z posocznicą (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	161
Wykres 44. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – sepsa (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	161
Wykres 45. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie tkanki łącznej (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	162
Wykres 46. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – infekcje (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	162
Wykres 47. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – infekcje płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	163
Wykres 48. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – infekcje płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	163

Wykres 49. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zakażenie dróg moczowych (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	164
Wykres 50. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zakażenia górnych dróg oddechowych (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	164
Wykres 51. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – reakcje związane z wlewem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	165
Wykres 52. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – krwihak podtwardówkowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	165
Wykres 53. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – hiperglikemia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	166
Wykres 54. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zespół lizy guza (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	166
Wykres 55. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak jelita grubego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	167
Wykres 56. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak płaskonabłonkowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	167
Wykres 57. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak podstawnokomórkowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	168
Wykres 58. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	168
Wykres 59. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – gruczolakorak płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	169
Wykres 60. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak prostaty (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	169
Wykres 61. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – udar mózgu (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	170
Wykres 62. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – omdlenie (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	170
Wykres 63. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	171

Wykres 64. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – krwimocz (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	171
Wykres 65. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – niewydolność nerek (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	172
Wykres 66. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – wysięk (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	172
Wykres 67. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – niewydolność oddechowa (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	173
Wykres 68. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – obrzęk płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	173
Wykres 69. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	174
Wykres 71. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zatorowość płucna (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	174
Wykres 72. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – wysypka grudkowo plamista (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	175
Wykres 73. Wynik porównania pośredniego: nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	175
Wykres 74. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – neutropenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	176
Wykres 75. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – trombocytopenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	176
Wykres 76. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – anemia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	177
Wykres 77. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – leukopenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	177
Wykres 78. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – nudności (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	178
Wykres 79. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – biegunka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	178

Wykres 80. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – wymioty (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	179
Wykres 81. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zaparcia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	179
Wykres 82. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zmęczenie (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	180
Wykres 83. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – gorączka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	180
Wykres 84. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – astenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	181
Wykres 85. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zapalenie nosogardzieli (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	181
Wykres 86. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zapalenie oskrzeli (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	182
Wykres 87. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zakażenie dróg moczowych (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	182
Wykres 88. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – reakcje związane z wlewem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	183
Wykres 89. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – spadek apetytu (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	183
Wykres 90. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – ból głowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	184
Wykres 91. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – kaszel (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	184
Wykres 92. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – duszności (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].	185
Wykres 93. Wynik porównania pośredniego: ukończenie 6 cykli terapii; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].	185
Wykres 93. Ocena poprawności digitalizacji funkcji PFS od czasu.	189
Wykres 94. Zdigitalizowane krzywe Kaplan-Meier'a.	190
Wykres 95. Zlogarytmowana wartość skumulowanej funkcji hazardu w zależności od zlogarytmowanego czasu.	191
Wykres 96. Zlogarytmowany względny hazard w odniesieniu do chlorambucylu jako funkcja zlogarytmowanego czasu.	192

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu – produktu leczniczego Arzerra® stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do obinutuzumabu (produktu leczniczego Gazyvaro®) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [75] i *Cochrane Collaboration* [76] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [77]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2. osoby ██████████ a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 30.10.-02.11.2016 roku. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono w dniu 26.01.2017 roku (data ostatniego wyszukiwania: 26.01.2017). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla interwencji wnioskowanej. Wyszukiwania dla badań pierwotnych nie ograniczono do populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną; ani do badań dotyczących stosowania analizowanych interwencji w skojarzeniu z chlorambucylem, badania odpowiadające analizowanej populacji oraz analizowanych interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 23. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania ofatumumabu oraz komparatora – obinutuzumab w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>chronic lymphatic leucemia OR chronic lymphatic leukaemia OR chronic lymphocyte leukaemia OR chronic lymphocyte leukemia OR chronic lymphocytic leukaemia OR chronic lymphocytic leukemia OR chronic lymphoid leukaemia OR chronic lymphoid leukemia</i>
AND	
Technologia wnioskowana (ofatumumab)	<i>Ofatumumab OR arzerra</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) – obinutuzumab	<i>Obinutuzumab OR Gazyva OR Gazyvaro OR afutuzumab</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane; nie stosowano limitów.</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Baza Embase: Humans, tylko Embase Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 24. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dla zastosowania ofatumumabu oraz komparatora (obinutuzumab) w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (data ostatniego wyszukiwania: 26.01.2017 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		2.11.2016	26.01.2017	2.11.2016	26.01.2017	2.11.2016	26.01.2017
Problem zdrowotny (populacja)							
#1	<i>chronic lymphatic leucemia OR chronic lymphatic leukaemia OR chronic lymphocyte leukaemia OR chronic lymphocyte leukemia OR chronic lymphocytic leukaemia OR chronic lymphocytic leukemia OR chronic lymphoid leukaemia OR chronic lymphoid leukemia^{1,3}</i> <i>chronic AND lymphatic AND leucemia OR (chronic AND lymphatic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocyte AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocyte AND leukemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia) OR (chronic AND lymphoid AND leukaemia) OR (chronic AND lymphoid AND leukemia)²</i>	28 307	28 589	39 313	47 391	956	965
Interwencja wnioskowana (ofatumumab)							
#2	<i>Ofatumumab OR Arzerra^{1,2,3}</i>	363	377	1 968	2 023	81	86
Komparator (obinutuzumab)							
#3	<i>Obinutuzumab OR Gazyva OR Gazyvaro OR afutuzumab^{1,2,3}</i>	221	231	949	997	48	49
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (ogólnie)							
#4	<i>#1 AND #2</i>	214	220	879	906	47	48
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (opracowania wtórne)							
#5	<i>#4*</i>	81	0 [^]	15	5 [^]	13	0 [^]
#6	<i>#5***</i>	71	0 [^]	15	5 [^]	-	-
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana (badania pierwotne)							
#7	<i>#4**</i>	42	0	841	41 [^]	34	5 [^]
#8	<i>#7***</i>	42	0	829	41 [^]	-	-
Problem zdrowotny (populacja) AND technologia wnioskowana AND komparator (obinutuzumab)							

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		2.11. 2016	26.01. 2017	2.11. 2016	26.01. 2017	2.11. 2016	26.01. 2017
#9	#4 AND #3	55	57	256	269	5	6
#10	#9**	3	0^	249	18^	4	2^
#11	#10***	3	0^	243	18^	-	
Problem zdrowotny (populacja) AND komparator (szerokie wyszukiwanie – badania pierwotne)							
#12	#1 AND #3	144	149	433	457	21	22
#13	#12**	13	0^	417	37^	15	5^
#14	#13***	13	0^	409	37^	-	

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects oraz Technology Assessment; Word variations have been searched. **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials; Word variations have been searched; ***publikacje w językach: English, Polish; ^aktualizację wyszukiwania zawężono dla przedziału czasowego: baza PubMed=01.10.2016-26.01.2017; baza Embase: records added to Embase: 01.10.2016-26.01.2017; baza Cochrane: between 2016 and 2017; ^^aktualizację wyszukiwania zawężono dla przedziału czasowego baza Cochrane: between October 2016 and Januray 2017.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne oraz jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją – COMPLEMENT 1 dotyczące zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Nie odnaleziono żadnych badań zarówno randomizowanych, jak i badań o niższym poziomie wiarygodności, w których oceniano by efektywność kliniczną ofatumumabu alfa w skojarzeniu z chlorambucylem w bezpośrednim porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Przeprowadzono ponowny przegląd medycznych baz danych w celu odnalezienia wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem) oraz komparatora (obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem) w analizowanym wskazaniu i umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ich efektów klinicznych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 1 pierwotne badanie klinicznych z randomizacją dotyczące zastosowania komparatora - obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (badanie CLL11).

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (data ostatniego wyszukiwania: 26.01.2017 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik	
			2.11.2016	26.01.2017
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Ofatumumab</i>	0	7
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Ofatumumab</i>	0	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Ofatumumab</i>	535	663
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Ofatumumab</i>	117	125
		<i>Arzerra</i>	79	85
Health Canada (HC)	#1	<i>Ofatumumab</i>	11	11
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Ofatumumab</i>	0	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Ofatumumab</i>	34	45
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Ofatumumab</i>	15	15
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Ofatumumab</i>	0	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Ofatumumab</i>	0	0
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Ofatumumab</i>	0	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Ofatumumab</i>	0	0
Thompson Micromedex®	#1	<i>Ofatumumab</i>	1	1
Trip Database	#1	<i>Ofatumumab</i>	213	248
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Ofatumumab</i>	2	2
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Ofatumumab</i>	115	115
clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>Ofatumumab</i>	66	66

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

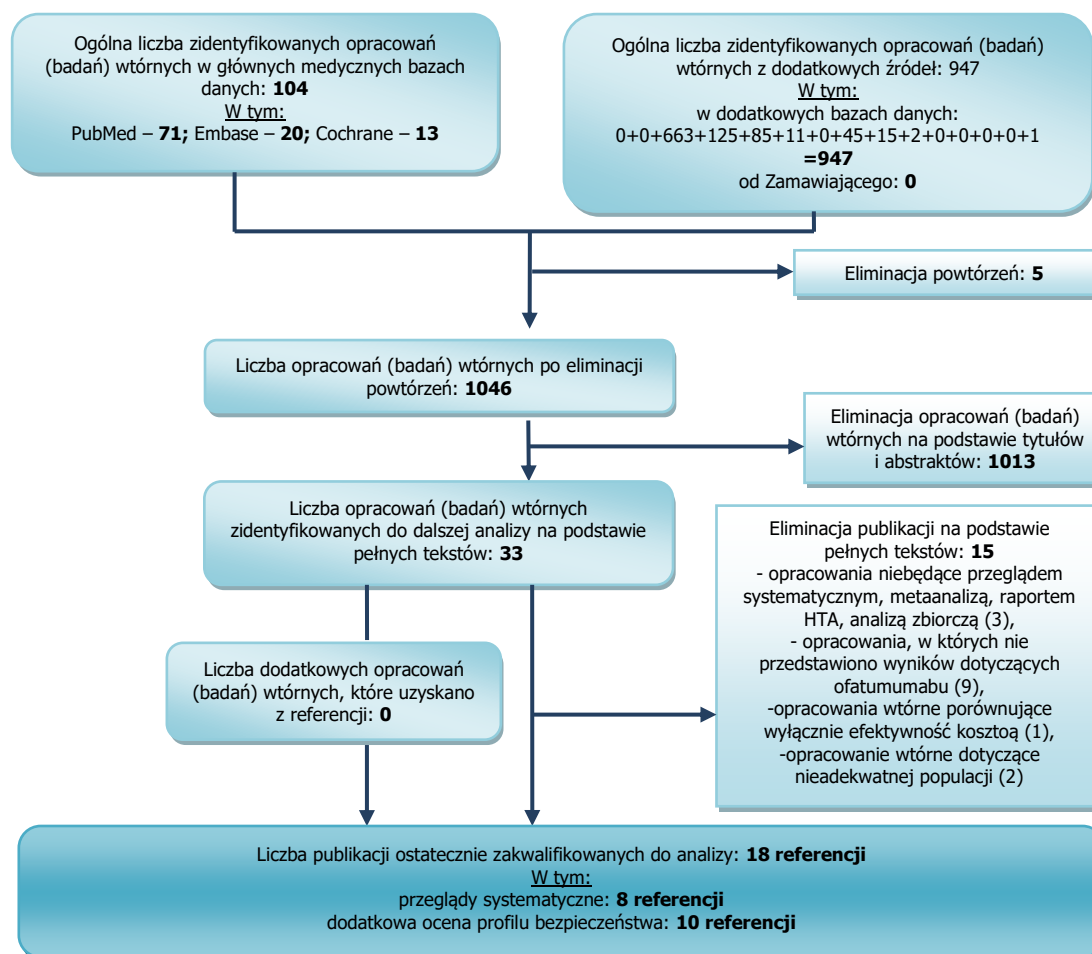


Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych



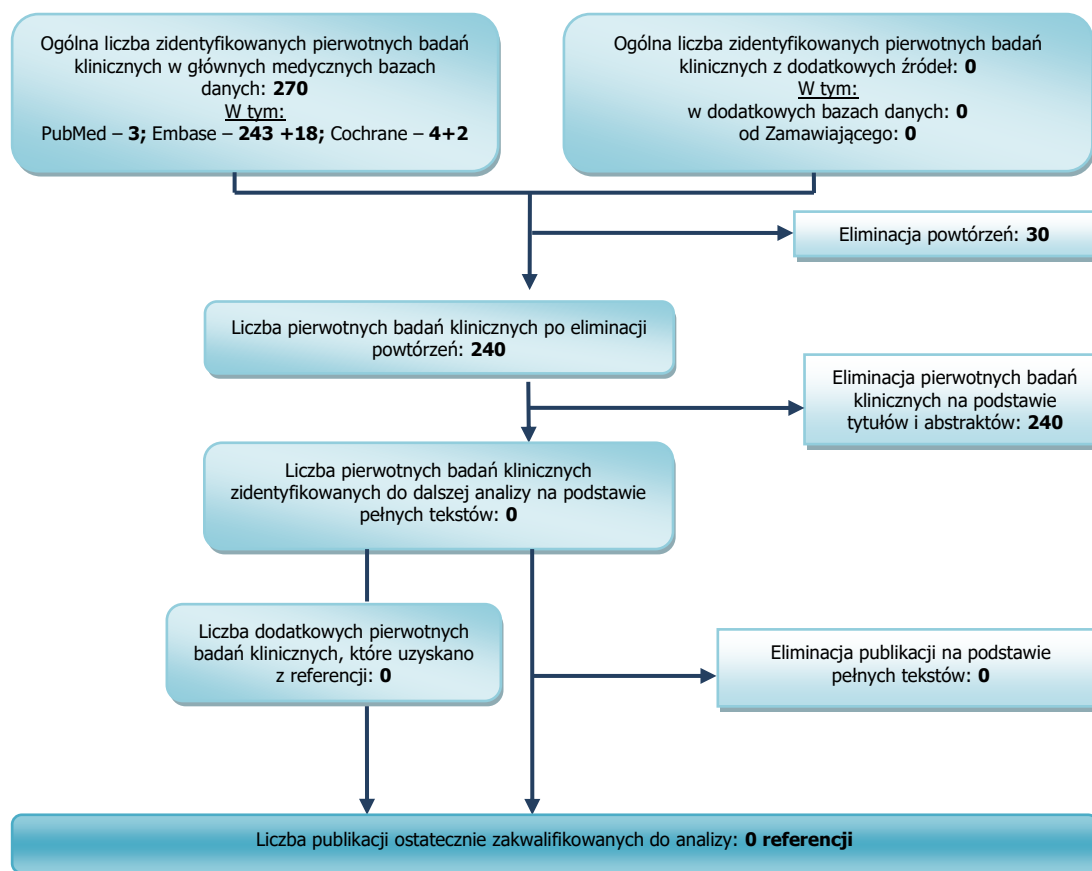
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 18 opracowań (badań) wtórnych:

- 5 przeglądów systematycznych: [41], [45], [46], [47], [48];
- 1 przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim [44];
- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową [42], [43];
- 10 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (Charakterystyka Produktu Leczniczego Alprolix® [31], Streszczenie EPAR [32], raport oceniający dotyczący rozszerzenia wskazania [33], raporty FDA [34], [35], [36], [37], raport *Health Canada* [38], komunikaty URPL [39], [40].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

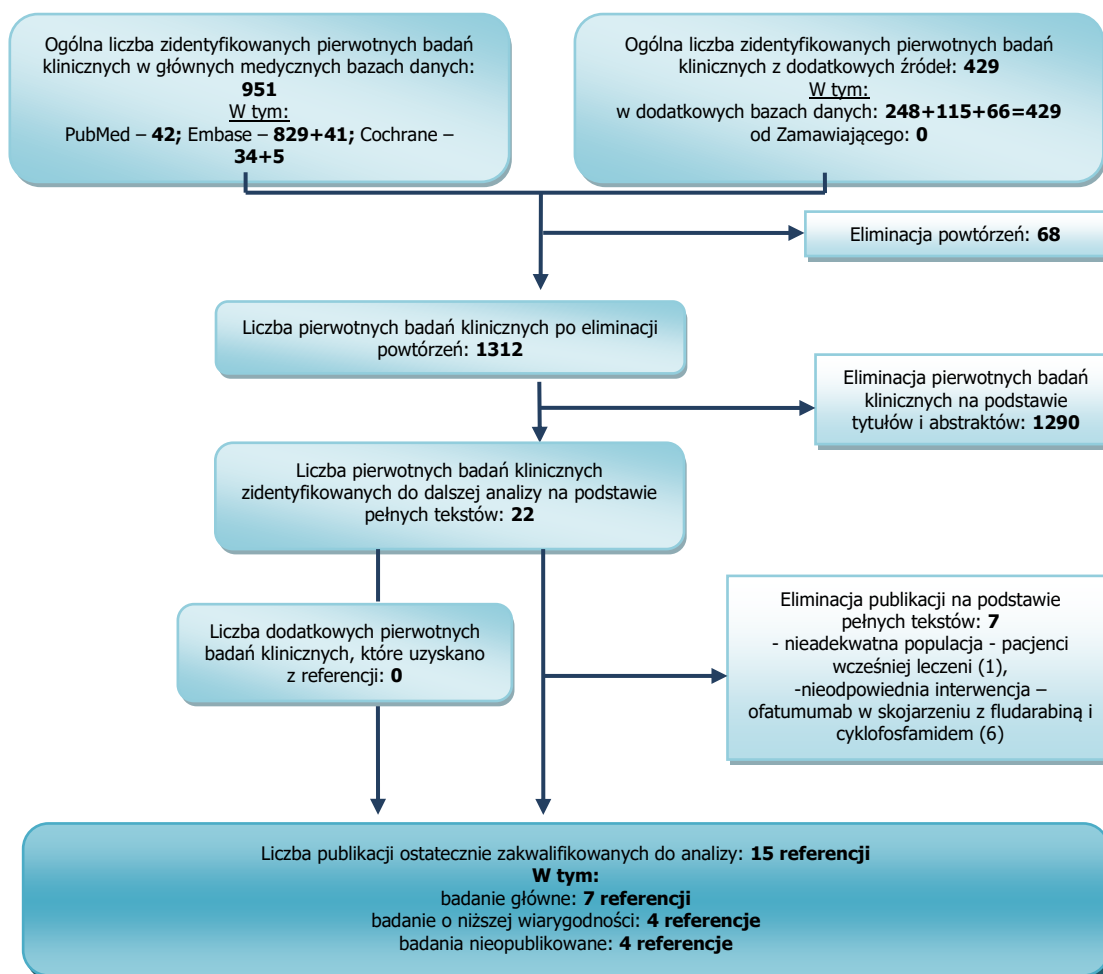
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego technologii wnioskowanej i komparatora



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem rekombinowanego obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania analizowanej interwencji (ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem) i komparatora (obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej technologii wnioskowanej

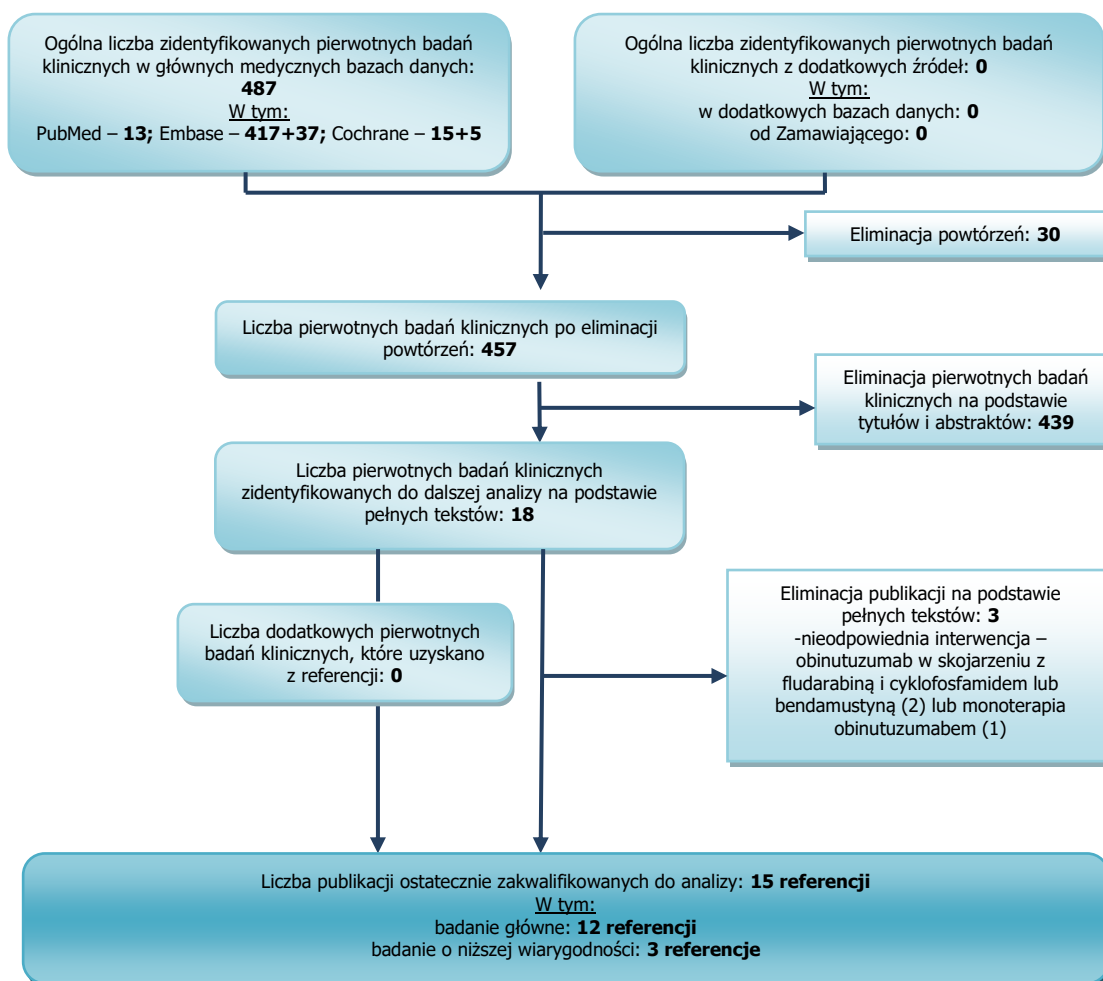


Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ofatumumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, u pacjentów którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 5 pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej ofatumumabu, opisanych w 15 referencjach:

- 1 badanie randomizowane COMPLEMENT 1 [1]–[7] opisane w 7 referencjach,
- 1 badanie o niższej wiarygodności (prospektywne jednoramienne) [20]–[23], opisane w 4 referencjach,
- 3 badania nieopublikowane opisane w 4 referencjach [27]–[28], [29], [30].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej komparatora – obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 2 pierwotne badania kliniczne opisane w 15 referencjach:

- 1 badanie z randomizacją CLL11 [8]–[19], opisane w 12 referencjach,
- 1 badanie o niższej wiarygodności (prospektywne jednoramienne) – badanie GREEN [24]–[26], opisane w 3 referencjach.

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia i nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których ofatumumab podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w połączeniu z innymi lekami niż chlorambucyl lub bendamustyna (leki te są zalecane do stosowania w skojarzeniu z ofatumumabem zgodnie z ChPL Arzerra®, w zasadniczej części analizy uwzględniono jedynie badania dotyczące ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem zgodnie składanym wnioskiem, natomiast badania dotyczące ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną omówiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności),
- w których ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem był podawany w leczeniu pacjentów wcześniej leczonych lub z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową,
- w których komparator (obinutuzumab) podawany był w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami niż chlorambucyl,
- w których komparator (obinutuzumab) był podawany w innym wskazaniu lub w leczeniu pacjentów wcześniej leczonych lub z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową,
- które dotyczyły badań:
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 26. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących ofatumumabu lub komparatora (obinutuzumabu) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieadekwatna interwencja – ofatumumab stosowany w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem	Jewell 2016 [49], NCT00410163 [50], Wierda 2011 [50], Wierda 2010 [51], Wierda 2011 [52], Osterborg 2015 [53]
Badania pierwotne dotyczące komparatora, w których obinutuzumab stosowano w skojarzeniu z fludarabiną /cyklofosfamid lub z bendamustyną lub w monoterapii.	Brown 2015 [54], Brown 2013 [55], Byrd 2016 [57]
Nieadekwatna populacja – ofatumumab stosowany w populacji pacjentów z wcześniej leczoną przewlekłą białaczką limfocytową	Ujjani 2015 [58]
Opracowanie wtórne, w którym badanie COMPLEMENT 1 (dotyczące ofatumumabu) opisano jako badanie nieopublikowane i nie zostało ono włączone do zasadniczej części opracowania i nie omówiono wyników badania.	Bauer 2012 [59]
Opracowanie wtórne dotyczące przeglądu badań oceniających efektywność ofatumumabu w przebiegu chłoniaków ziarnicznych, ale nie wyszczególniono wśród nich przewlekłej białaczki limfocytowej.	Karlin 2015 [60]
Opracowanie wtórne będące przeglądem systematycznym badań dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w którym nie uwzględniono żadnego badania dotyczącego ofatumumabu	Woods 2013 [61], Nabhan 2014 [62], Li 2016 [63], Rancea 2014 [64]
Opracowania wtórne dotyczące tylko komparatora (obinutuzumabu)	Hoy 2015 [65], Breuer 2014 [66], Lee 2014 [67], Jean 2015 [68],
Opracowania wtórne niebędące przeglądem systematycznym badań	Reagan 2014 [69], Smolej 2016 [71], Frustaci 2016 [72]
Opracowanie wtórne porównujące wyłącznie efektywność kosztową	Reyes 2014 [70]
Opracowanie wtórne dotyczące nieadekwatnej populacji – pacjenci wcześniej leczeni, z oporną przewlekłą białaczką limfocytową	Hoyle 2011 [72]

15.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra® (ofatumumab) oraz charakterystyka komparatora (Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro® - obinutuzumab) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [79].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 27. Charakterystyka badań włączonych do oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa ofatumumabu					
Badanie o akronimie COMPLEMENT 1 [1]–[7]	<p>Wieloośrodkowe, (109 ośrodków w 16 krajach) otwarte (ang. <i>open label</i>), prospektywne, randomizowane badanie 3 fazy, typ IIA[^] (brak danych z zakresu podejścia do testowanej hipotezy, Autorzy analizy założyli, że było to badanie typu <i>superiority</i>).</p> <p><u>Czas badania:</u> grudzień 2008 – maj 2011.</p> <p><u>Sponsor:</u> GlaxoSmithKline, Genmab A/S. Badanie opublikowane.</p> <p><u>Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</p>	<p>Pacjenci z aktywną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia, wcześniej nieleczeni, nie kwalifikujący się do leczenia fludarabiną</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ofatumumab + chlorambucyl (N=221) Grupa kontrolna: chlorambucyl (N=226)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Dawka ofatumumabu: cykl 1 - 300mg w 1 dniu i 1000 mg w dniu 8, kolejne cykle – 1000 mg w dniu 1, a następnie co każde 28 dni; Dawka chlorambucylu: 10mg/m² doustnie w dniach 1-7, w każdym 28-dniowym cyklu;</p> <p><u>Okres leczenia:</u> minimum 3 cykle (około 3 miesięcy), maksymalnie 12 cykli (około 12 miesięcy) lub do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 54 miesiące (mediana =29,3)</p>	<p>- czas przeżycia wolny progresji choroby (PFS),</p> <p>- całkowity czas przeżycia (OS),</p> <p>- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),</p> <p>-odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR),</p> <p>-odsetek odpowiedzi częściowej (PRR),</p> <p>-profil bezpieczeństwa</p>	<p><u>Grupa badania:</u> 168 z 221 pacjentów ukończyło całą terapię, 4 osoby utracono z okresu obserwacji</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> 151 z 226 pacjentów ukończyło całą terapię, 2 osoby utracono z okresu obserwacji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w każdym wieku, z aktywną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia, wcześniej nie leczeni, nie kwalifikujący się do leczenia fludarabiną, -pacjenci u których sprawność oceniono na 0-2 punkty za pomocą skali sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przewlekłymi lub aktywnymi infekcjami, -pacjenci stosujący glukokortykosteroidy (>100 mg/dzień hydrokortyzonu lub odpowiedniki przez >7 dni).
Badanie Offner i wsp. 2013 [20]–[23] (opisane w oparciu o poster i rejestr badań klinicznych)	<p>Wieloośrodkowe badanie otwarte, prospektywne, jednoramienne, fazy II typu IID[^].</p> <p>Czas trwania badania: marzec 2012-luty 2013</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (wcześniej nie leczeni i nie kwalifikujący się do leczenia fludarabiną oraz pacjenci z nawrotem choroby – wyniki przedstawiono dla dwóch grup osobno).</p> <p>Grupa badana (pacjenci z nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową):</p>	<p>-całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),</p> <p>-odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR),</p> <p>-czas przeżycia wolny progresji choroby (PFS),</p> <p>- całkowity czas przeżycia (OS),</p> <p>- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,</p> <p>-czas trwania odpowiedzi na leczenie,</p> <p>-czas do wystąpienia progresji choroby,</p>	Brak danych	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana przewlekła białaczka limfocytowa, -pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z aktywną chorobą i wskazaniami do rozpoczęcia leczenia zgodnie z wytycznymi <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (The National Cancer Institute-Working Group – WCLL)</i>; -pacjenci, u których występował przynajmniej jeden z objawów choroby: niezamierzona utrata wagi o co

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: Novartis</p> <p>Badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktów, posteru i wyników zamieszczonych na stronie rejestru badań klinicznych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> wysoka (7 punktów)</p>	<p>N=44</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Ofatumumab w 1 cyklu leczenia stosowano w dawce 300 mg/dzień w dniu 1 i 1000 mg/dzień w dniu 8, a następnie w cyklach 2-6 w dawce 1000 mg w 1 dniu każdego cyklu co 28 dni. Bendamustynę w dawce 90 mg/m² podawano w 1 i 2 dniu, a następnie co 28 dni.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy <u>Okres obserwacji:</u> 36 miesięcy od podania ostatniej dawki leków</p>	<p>-czas do wdrożenia kolejnej terapii, -profil bezpieczeństwa</p>		<p>najmniej 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka powyżej 38,0 ° C przez co najmniej 2 tygodnie bez objawów infekcji, nocne pocenie przez co najmniej 1 miesiąc bez objawów infekcji,</p> <p>- pacjenci u których sprawność oceniono na 0-2 punkty za pomocą skali sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG),</p> <p>- w przypadku pacjentów wcześniej nie leczonych, pacjenci nie mogli otrzymywać żadnego leczenia przeciwko białaczce (dozwolone było leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami utoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej oraz samoistnej płamicy małopłytkowej), a także z powodu zaawansowanego wieku lub chorób towarzyszących istniały przeciwwskazania do leczenia fludarabiną.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- przeprowadzony przeszczep komórek macierzystych,</p> <p>- pacjenci z aktywną autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną lub samoistną płamicy małopłytkową wymagającymi leczenia kortykosteroidami w dawce > 25 mg prednizonu (lub odpowiednikami) lub chemioterapią.</p> <p>-transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej,</p> <p>-pacjenci z zaburzeniami centralnego układu nerwowego,</p> <p>-przewlekłe lub aktywne infekcje wymagające antybiotykoterapii lub leczenia przeciwgrzybicznego czy przeciwwirusowego,</p> <p>-występowanie innego nowotworu obecnie lub w przeszłości (z wyłączeniem raka podstawnomórkowego skóry, lub raka in situ szyjki macicy lub sutka) jeżeli guz nie został z powodzeniem wyleczony co najmniej 2 lat przed włączeniem do badania,</p> <p>-pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami serca, w tym z niestabilną dusznicą bolesną, zawałem mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem leku w badaniu, zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia,</p> <p>-pacjenci z historią poważnych chorób naczyń mózgowych,</p> <p>- leczenie glikokortykoidami,</p> <p>-pozytywny wynik próby serologicznej na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B,</p> <p>-potwierdzona lub podejrzewana nadwrażliwość na ofatumumab lub bendamustynę,</p>

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					-leczenie substancjami niedopuszczonymi do obrotu lub udział w terapii eksperymentalnej w okresie 4 tygodni poprzedzających badanie lub udział w innym badaniu interwencyjnym, -znana lub podejrzewana niezdolność do przestrzegania protokołu badania, -kobiety karmiące piersią, kobiety w ciąży, kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą stosować antykoncepcji.
Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa obinutuzumabu					
Badanie o akronimie CLL11 [8]– [19]	Wieloośrodkowe, (189 ośrodków w 26 krajach) otwarte (ang. <i>open label</i>), prospektywne, randomizowane, typ IIA^ (brak danych z zakresu podejścia do testowanej hipotezy, Autorzy analizy założyli, że było to badanie typu <i>superiority</i>). Czas badania: kwiecień 2010 – lipiec 2012. Sponsor: F. Hoffmann–La Roche. Badanie opublikowane. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego: niejasny wpływ na wystąpienie błędu systematycznego	Pacjenci z aktywną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia, wcześniej nie leczeni, nie kwalifikujący się do leczenia fludarabiną. <u>Grupa badana I:</u> obinutuzumab + chlorambucyl; N=238 <u>Grupa badana II:</u> rytuksymab + chlorambucyl; N=233 <u>Grupa kontrolna:</u> chlorambucyl; N=188. <u>Schemat leczenia:</u> Dawka obinutuzumabu: cykl 1 - pacjenci otrzymywali 1000 mg obinutuzumabu w 1 dniu [pierwszy wlew podzielono na 100 mg w 1 dniu i 900 mg w 2 dniu, zgodnie z poprawką w protokole], 8 i 15 dniu; kolejne cykle – 1000 mg w 1 dniu cyklu, a następnie co każde 28 dni przez 6 cykli. Dawka chlorambucylu: 0,5 mg/kg doustnie w 1 i 15 dniu, a następnie co 28 dni; przez 6 cykli. (nie przedstawiono dawkowania rytuksymabu, ponieważ nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy) <u>Okres leczenia:</u> maksymalnie 6 cykli (około 6 miesięcy) <u>Okres obserwacji:</u> 39 miesięcy (mediana: 22,8 miesiąca)	- czas przeżycia wolny progresji choroby (PFS), - całkowity czas przeżycia (OS), - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), -odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR), -odsetek odpowiedzi częściowej (PRR), -profil bezpieczeństwa	Z leczenia wycofano: Grupa badana I: 50/238 pacjentów; Grupa kontrolna: 42/118 pacjentów Nie podano informacji o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji.	<u>Kryteria włączenia:</u> -zdiagnozowana przewlekła białaczka limfocytowa, -pacjenci wcześniej nie leczeni, wymagający wdrożenia terapii, -pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, -oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy, -pacjenci z nasileniem choroby ocenianym za pomocą skali CIRS na >6 punktów i/lub pacjenci z kliresem kreatyniny <70 ml/min, -bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9$ /l oraz liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9$ / l, brak dowodów na występowanie dodatkowych dysfunkcji szpiku kostnego <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, -transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej, -nieprawidłowości w obrębie jednego lub więcej narządów ocenione na 4 punkty w skali CIRS (nie dotyczy oczu, uszu, nosa, gardła i krtani), -nieprawidłowa funkcja nerek: klirens kreatyniny <30 ml/min, -nieprawidłowa funkcja wątroby, -występowanie innych nowotworów, -aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe infekcje wymagające leczenia ogólnoustrojowego, -infekcja wirusem ludzkiego niedoboru odporności lub wirusem ludzkiej białaczki z komórek T, -pozytywny wynik testu serologicznego na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B i C, -ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na mysie lub humanizowane przeciwciała monoklonalne, -nadwrażliwość na chlorambucyl, -kobiety w ciąży i karmiące piersią, -pacjenci w wieku rozrodczym nie stosujący antykoncepcji, -szczepnie żywą szczepionką w czasie nie krótszym niż 28 dni przed randomizacją.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie GREEN [24]– [26]	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, badanie otwarte, fazy 3b, jednoramienne, typu IID[^].</p> <p><u>Czas badania:</u> listopad 2013 – październik 2018.</p> <p><u>Sponsor:</u> F. Hoffmann–La Roche. Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE: wysoka (7 punktów)</p>	<p>Pacjenci z wcześniej nie leczoną lub nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p><u>Grupa badana:</u> obinutuzumab albo w monoterapii albo w skojarzeniu z chemioterapią (fludarabina+cyklofosfamid; chlorambucyl; bendamustyna); N=158 pacjentów wcześniej nie leczonych (w nieniejszej analizie nie uwzględniano pacjentów z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Obinutuzumab podawano w dawce 1000 mg w 1. dniu (25 mg) i w 2. dniu (975 mg), oraz w dniu 8. i 15. pierwszego cyklu, a następnie w pierwszym dniu kolejnych cykli 2-6, podawany w skojarzeniu z chemioterapią - tylko 8 pacjentów przyjmowało obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (dawka wyznaczana przez lekarza).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> maksymalnie 6 cykli 28-dniowych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 5 lat.</p>	<p>-odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia nieporządane,</p> <p>-odsetek pacjentów z ujemną chorobą resztkową,</p> <p>-odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie ocenianą przez badacza,</p> <p>-czas przeżycia wolny od progresji (PFS),</p> <p>-czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,</p> <p>-czas przeżycia wolny od niekorzystnych zdarzeń,</p> <p>-odsetek pacjentów z najlepszą ogólną odpowiedzią,</p> <p>-ogólne przeżycie,</p> <p>- czas to wprowadzenia nowej terapii, czas trwania odpowiedzi na leczenie.</p>	Brak danych.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -wcześniej nie leczona przewlekła białaczka limfocytowa lub nawracająca/ oporna przewlekła białaczka limfocytowa, -pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją genu p53 mogli być włączani wg uznania badacza, - stan sprawności w zakresie 0-2 wg skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), -oczekiwany czas życia dłuższy niż 6 miesięcy, -odpowiednie funkcje hematologiczne. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 3 schematy leczenia przed rozpoczęciem badania, -udokumentowana transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej do formy agresywnej (transformacja Richtera), -pacjenci z nieprawidłowymi wynikami testów laboratoryjnych, -nieprawidłowości w obrębie jednego lub więcej narządów ocenione na 4 punkty w skali CIRS (nie dotyczy oczu, uszu, nosa, gardła i krtani), -pacjenci z historią postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, -pacjenci z historią reakcji alergicznych lub anafilaktycznych po podaniu przeciwciał monoklonalnych, -nadwrażliwość na którykolwiek z analizowanych leków, -pacjenci z historią występowania innych nowotworów, -pacjenci stosujący regularnie kortykosteroidy w okresie 28 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu, -pacjenci po przeszczepach otrzymujący regularne leczenie immunosupresyjne, -pacjenci z istotnymi chorobami współistniejącymi, -pacjenci z infekcjami, -pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B lub C, wirusa nabytego niedoboru odporności, ludzkim wirusem T-limfotropowym, -kobiety w ciąży lub kramiące piersią, - pacjenci w okresie rozrodczym, -pacjenci biorący udział w innym badaniu klinicznym w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badania.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 28. Charakterystyka populacji włączonej do badania COMPLEMENT 1 [1]–[7].

Cecha		Chlorambucyl (N=226)	Ofatumumab + chlorambucyl (N=221)
Wiek (lata) – mediana (zakres)		70 (36–91)	69 (35–92)
Wiek – n(%)	<65 lat	71 (31%)	69 (31%)
	≥65 lat	155 (69%)	152 (69%)
	≥70 lat	117 (52%)	104 (47%)
	≥75 lat	63 (28%)	56 (25%)
Płeć męska – n(%)		140 (62%)	142 (64%)
Nasilenie choroby ocenione w skali Bineta – n(%)	A	70 (31%)	77 (35%)
	B	87 (38%)	74 (33%)
	C	69 (31%)	70 (32%)
Występowanie objawów B – n(%)		120 (53%)	118 (53%)
≥2 choroby towarzyszące – n(%)		159 (70%)	162 (73%)
Stopień sprawności według ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – n (%)	0	84 (38%)	86 (39%)
	1	121 (54%)	118 (53%)
	2	19 (8%)	17 (8%)
	≥3	0	0
Klirens kreatyniny <70 mL/min – n(%)		115 (51%)	99 (45%)
Wiek ≥65 lat lub ≥2 choroby towarzyszące lub klirens kreatyniny <70 mL/min – n(%)		197 (87%)	192 (87%)
Nasilenie choroby według <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i> – mediana (zakres)		8 (4–19)	9 (4–21)
β2-mikroglobulina >3500 mg/L – n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)		169/217 (78%)	153/214(71%)
Niezmutowany IGHV– n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)		113/203 (56%)	114/201 (57%)
Pozytywny wynik ekspresji ZAP70 na komórkach B – n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)		110/213 (52%)	100/208 (48%)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Aberracje chromosomowe -- n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)	Delecja 17p	17/216 (8%)	10/209 (5%)
	Delecja 11q (brak delecji 17p)	24/216 (11%)	39/209 (19%)
	Delecja 12q lub 13q lub delecja 6q deletion (brak delecji 17p i 11q)	111/216 (51%)	119/209 (57%)
Pozytywny stosunek komórek B:T– n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)		135/213 (63%)	137/208 (66%)
Pozytywne komórki B i pozytywny stosunek komórek B:T– n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)		80/213 (38%)	81/208 (39%)
Negatywne komórki B i negatywny stosunek komórek B:T– n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)		48/213 (23%)	52/208 (25%)
Pozytywne komórki B lub pozytywny stosunek komórek B:T (pośredni) – n/liczba pacjentów z przeprowadzoną oceną (%)		85/213 (40%)	75/208 (36%)

Tabela 29. Charakterystyka populacji włączonej do badania CLL11 [8]–[19].

Cecha		Chlorambucyl (N=118)	Obinutuzumab + chlorambucyl (N=238)
Wiek (lata) – mediana (zakres)		72 (43-87)	74 (39-88)
Ocena nasilenia za pomocą <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> [^] - mediana (zakres)		8 (0-18)	8 (1-20)
Klirens keratyniny (ml/min) - mediana		63,8	61,4
Nasilenie choroby ocenione w skali Bineta – n(%)	A	24 (20)	55 (23)
	B	50 (42)	98 (41)
	C	44 (37)	85 (36)
Niezmutowany <i>IGHV</i> – n/wszyscy analizowany pacjenci (%)		58/99 (59)	129/210 (61)
Obecność mutacji del(17p) oceniona w badaniu FISH – n/wszyscy analizowany pacjenci (%)		10/96 (10)	16/203 (8)
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu narządów lub występowanie innych chorób – n (%)			
Nieprawidłowości kardiologiczne		62 (53)	120 (50)
Nadciśnienie		88 (75)	168 (71)
Nieprawidłowości naczyniowe		34 (29)	91 (38)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zaburzenia w układzie oddechowym	43 (36)	85 (36)
Zaburzenia oczu, uszu, gardła lub krtani	53 (45)	86 (36)
Nieprawidłowości w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego	39 (33)	80 (34)
Nieprawidłowości w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego	25 (21)	50 (21)
Zaburzenia wątroby lub dróg żółciowych	21 (18)	39 (16)
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek	45 (38)	104 (44)
Zaburzenia w układzie moczowo-płciowym	44 (37)	83 (35)
Zaburzenia w układzie mięśniowo-szkieletowym	45 (38)	106 (45)
Zaburzenia endokrynne lub metaboliczne	64 (54)	127 (53)
Zaburzenia neurologiczne	33 (28)	46 (19)
Zaburzenia psychiatryczne	11 (9)	39 (16)

^ skala w zakresie 0-56 punktów, im wyższa liczba punktów, tym gorszy status zdrowotny

Tabela 30. Charakterystyka populacji włączonej do badania Offner i wsp. 2013 [20]–[23] (przedstawiono tylko charakterystykę dotyczącą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych).

Cecha		Ofatumumab + bendamustyna N=44
Wiek (lata) – średnia (SD)		63,2 (10,11)
Płeć - n(%)	Mężczyźni	29 (65,9%)
	Kobiety	15 (34,1%)
Rasa –n(%)	biała – kaukaska/europejska	42 (95,5%)
	biała – arabska/północnoafrykańska	1 (2,3%)
	afroamerykańska/ afrykańska	1 (2,3%)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 31. Charakterystyka populacji włączonej do badania GREEN [24]–[26] (przedstawiono tylko charakterystykę dotyczącą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych).

Cecha	Obinutuzumab + chemioterapia (bendamustyna/ fludarabina+cyklofosamid/ chlorambucyl) N=158
Wiek (lata) – mediana (zakres)	65,0 (34,0-83,0)
Płeć męska – n(%)	103 (65,2%)
Pacjenci z chorobą w stadium B według Bineta – n(%)	83 (52,5%)
Pacjenci z chorobą w stadium C według Bineta – n(%)	49 (31,0%)

15.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 3 badania nieopublikowane, dotyczące zastosowania ofatumumabu (w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w ChPL Arzerra®) w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Arzerra® stosowanego w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 32. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w pierwszej linii leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [27]–[28].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[27] – [28]	Identyfikator badania: NCT01678430/ 2011-000919-22. Oficjalny tytuł badania: A Randomised Investigation of Alternative Ofatumumab-containing Regimens in Less Fit Patients With CLL Sponsor badania: University of Liverpool	Badanie randomizowane, fazy 3, otwarte, przeprowadzone w układzie równoległym. Badanie porównujące efektywność kliniczną ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie	Trwa rekrutacja pacjentów	Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na schemacie: fludarabina+cyklofosamid+rytuksymab.	670 osób.	Grupa I: ofatumumab podawany dawce 300 mg w dniu 1. i 800 mg w dniu 8 pierwszego cyklu leczenia, następnie ofatumumab podawany w dawce 1000 mg w 1.dniu każdego kolejnego cyklu; chlorambucyl podawany w dawce 10 mg/m ² w dniach 1-7 każdego cyklu. Grupa II: ofatumumab podawany dawce 300 mg w dniu 1. i 800 mg w dniu 8 pierwszego cyklu leczenia, następnie ofatumumab podawany w	Grudzień 2011/ grudzień 2017.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator / Tytuł / Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
		kwalfikują się do leczenia opartego na schemacie: fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab.				dawce 1000 mg w 1.dniu każdego kolejnego cyklu; bendamustyna podawana w dawce 70 mg/m ² w dniu 1. i 2. każdego cyklu. <u>Czas trwania terapii:</u> brak danych	
[29]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01125787 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase II clinical protocol for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia with a combination of bendamustine and ofatumumab. <u>Sponsor badania:</u> Nevada Cancer Institute	Badanie nierandomizowane, jednoramiennie, otwarte, fazy 2. Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną.	Badanie zakończone ze względu na małą liczbę pacjentów włączonych do badania.	Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nie leczeni.	1 pacjent.	Ofatumumab w dawce 300 mg w dniu 1. pierwszego cyklu, a w kolejnych cyklach w dawce 1000 mg, w 1. dniu każdego kolejnego cyklu. Bendamustyna w dawce 90 mg/m ² w 2. dniu każdego cyklu. Naulasta 6 mg w postaci zastrzyku podskórnego w dniu 8. tylko pierwszego cyklu terapii. <u>Czas trwania terapii:</u> maksymalnie 6 cykli terapii.	Maj 2010/ kwiecień 2011
[30]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01563055 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase I/II, Open-label Study of Ofatumumab Added to Chlorambucil in Previously Untreated Japanese Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia <u>Sponsor badania:</u> GlaxoSmithKline	Badanie interwencyjne, otwarte, jednoramiennie, fazy 2.	Badanie zakończone.	Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nie leczeni, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na fludarabinie.	10 pacjentów.	Ofatumumab podawany dawce 300 mg w dniu 1. i 1000 mg w dniu 8 pierwszego cyklu leczenia, następnie ofatumumab podawany w dawce 1000 mg w 1.dniu każdego kolejnego cyklu; chlorambucyl podawany w dawce 10mg/m ² w dniach 1-7 każdego cyklu. <u>Czas trwania terapii:</u> minimum 3 cykle , maksymalnie 12 cykli.	Kwiecień 2012/listopad 2014

15.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania kliniczne o niższej wiarygodności opisanych w 6 referencjach:

- 1 badanie wieloośrodkowe, jednoramiennie, prospektywne dotyczące ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [20]–[23],
- 1 badanie wieloośrodkowe, prospektywne dotyczące stosowania obinutuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (w tym z chlorambucylem) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [24]–[26].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 7.2 niniejszego opracowania.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 33. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania ofatumumabu i komparatora (obinutuzumab) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Ofatumumab	
Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
Badanie prospektywne	
Offner i wsp. 2013 (badanie opisane n podstawie posteru i danych z rejestru) [20]–[23]	<p>Wieloośrodkowe badanie otwarte, fazy 2, jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu w skojarzeniu z bendamustyną u pacjentów z nieleczoną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. W badaniu wzięło udział 97 pacjentów, w tym 44 pacjentów wcześniej nieleczonych i 53 pacjentów z nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Pacjenci otrzymywali ofatumumab w dawce 300 mg w dniu 1. i 1000 mg w dniu 8. pierwszego cyklu leczenia, a w cyklach 2-6 w dawce 1000 mg w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Bendamustynę podawano w dniu 1. i 2. każdego cyklu. Pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową otrzymywali bendamustynę w początkowej dawce 90 mg/m², a dawka była następnie zredukowana do 60 mg/m². Poniżej przedstawiono dane dotyczące tylko populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W populacji pacjentów, z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza wynosił 95% (w oparciu o badanie tomograficzne ORR=82%), a odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) wynosił 43% (w oparciu o badanie tomograficzne CR=27%). Wśród pacjentów, którzy uzyskali w ocenie badacza całkowitą odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów z ujemną chorobą resztkową wynosił 56% u pacjentów wcześniej nieleczonych. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 0,95 miesiąca.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Większość pacjentów wcześniej nieleczonych (89%) otrzymała 6 cykli leczenia, 2 (5%) pacjentów otrzymało mniej niż 3 cykle terapii, 43 pacjentów (95%) otrzymało od 3 do 6 cykli. Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia obejmowały neutropenię (16 pacjentów) i wysypkę (2 pacjentów). Nie odnotowano żadnego zgonu u pacjentów wcześniej nieleczonych. Najczęściej raportowanymi infekcjami były infekcje górnych dróg oddechowych (20% pacjentów) oraz infekcje dolnych dróg oddechowych (16% pacjentów). Infekcje ≥3 stopnia wystąpiły u 11% pacjentów, żadna z infekcji nie prowadziła do wcześniejszego przerwania leczenia. U 68% pacjentów odnotowano reakcje związane z wlewem, występowały one najczęściej w trakcie 1. i 2. cyklu leczenia i charakteryzowały się najczęściej nasileniem łagodnym do umiarkowanego. U 11% pacjentów wystąpiły reakcje związane z wlewem ≥3 stopnia, a 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu reakcji związanych z wlewem (reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego, wstrząs anafilaktyczny).</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wskazują, że ofatumumab w skojarzeniu z bendamustyną jest skuteczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów terapią. Umożliwia uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.
Obinutuzumab	
Badanie prospektywne	
Badanie GREEN [24]–[26]	<p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy 3b, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo obinutuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (w tym w skojarzeniu z chlorambucylem) u pacjentów z wcześniej nieleczoną lub nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową. W niniejszym opisie przedstawiono dane dotyczące tylko pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Do badania włączono 158 pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni. Obinutuzumab podawano w dawce 1000 mg w 1. dniu (25 mg) i w 2. dniu (975 mg), oraz w dniu 8. i 15. pierwszego cyklu, a następnie w pierwszym dniu kolejnych cykli 2-6. Tylko 8 pacjentów przyjmowało obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (dawka wyznaczana przez lekarza).</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Nie przedstawiono wyników z zakresu skuteczności klinicznej dla grupy pacjentów leczonych obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>U 3 pacjentów (37,5%) odnotowano reakcje związane z wlewem, z których żadna nie charakteryzowała się poważnym nasileniem. Nie odnotowano żadnych reakcji związanych z wlewem ≥3 stopnia, ani prowadzących do przerwania leczenia lub śmierci.</p>
WNIOSKI	Uzyskane wyniki wskazują, że obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem charakteryzuje się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa.

15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 opracowań (badań) wtórnych dotyczących m.in. zastosowania ofatumumabu w leczeniu chorych przewlekłą białaczką limfocytową. Odnaleziono:

- 5 przeglądów systematycznych [41], [45], [46], [47], [48];
- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą [42], [42];
- 1 przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim [44].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 9.2 niniejszego opracowania.

Tabela 34. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne				
<p>Korycka-Wołowiec i wsp. 2015 [41]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 1 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Przegląd danych dotyczących farmakokinetyki, wykorzystania w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej oraz profilu bezpieczeństwa ofatumumabu, a także różnic i podobieństw między ofatumumabem a rytuksymabem.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową</p> <p><u>Interwencje:</u> Ofatumumab w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> <i>Medline</i> w okresie od 2010 roku do października 2015 roku</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania w języku angielskim, dotyczące leczenia ofatumumabem pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: Complement 1 [1]-[7]</p>	<p>W opinii eksperta, ofatumumab jest bardziej skuteczny niż rytuksymab. Wzmocniona cytotoksyczność zależna od dopełniacza odgrywa kluczową rolę a aktywności terapeutycznej ofatumumabu. Lek ten jest bardzo skuteczny w leczeniu pierwszego rzutu jak i w leczeniu ratunkowym u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, głównie jako część immunochemioterapii, a prawdopodobnie również jako leczenie podtrzymujące. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu jest bardzo korzystny. Zdarzenia niepożądane są zwykle ograniczone do reakcji związanych z infuzją klasy 1 i 2, które w trakcie leczenia ulegają zmniejszeniu. Potwierdzenie jego większej skuteczności w porównaniu do innych przeciwciał monoklonalnych anty-CD-20 wymaga przeprowadzenia badania umożliwiającego porównanie bezpośrednie ofatumumabu z innym przeciwciałem monoklonalnym.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [41], które dotyczyły stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów wcześniej nie leczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową.</p>
<p>Gadi i wsp. 2015 [45] (abstrakt konferencyjny)</p> <p>Ocena w skali Amstar: 3 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ofatumumabu podawanego w terapii skojarzonej, w porównaniu do innych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u></p>	<p><u>Przeszukano:</u> <i>Cochrane i PubMed</i> w okresie od 2006 do 2016 roku; przeprowadzono również przeszukiwanie abstraktów konferencyjnych oraz posterów.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p>Przeanalizowano 292 potencjalnie odpowiednich badań, z czego do analizy włączono trzy badania RTC, które spełniały kryteria włączenia. W tych badaniach łącznie wzięło udział 1073 pacjentów, z czego 578 chorych zostało randomizowanych do leczenia ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, idelabisem lub fludarabiną z cyklofosfamidem), a 495 pacjentów</p>	<p>Ze względu na brak w opracowaniu wtórnym [45] (abstrakt konferencyjny) danych bibliograficznych, nie można zidentyfikować badań włączonych do tego przeglądu systematycznego.</p>

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową <u>Interwencje:</u> ofatumumab	Badania RTC dotyczące ofatumumabu stosowanego w terapii skojarzonej u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (nawracającą, oporną, wcześniej nieleczoną). <u>Badania włączone:</u> Nie podano	otrzymywało inną mono- lub chemioterapię. Nie przeprowadzono analizy zbiorczej wyników ze względu na istotną heterogeniczność badań. Ogólnie, wszystkie analizowane terapie skojarzone z zastosowaniem ofatumumabu wiązały się z uzyskaniem istotnej poprawy w zakresie PFS jak i OS u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Wartość ORR była wyższa u pacjentów przydzielonych do leczenia skojarzoną terapią z zastosowaniem ofatumumabu niż w innych analizowanych schematach leczenia. Profil bezpieczeństwa ofatumumabu był porównywalny względem wszystkich pozostałych interwencji. Ofatumumab stanowi ważną opcję terapeutyczną dla pacjentów w starszym wieku z przewlekłą białaczką limfocytową.	
Robak i wsp. 2015 [46] Ocena w skali Amstar: 2 pkt	<u>Cel opracowania:</u> Podsumowanie ostatnich odkryć dotyczących mechanizmów działania, właściwości farmakokinetycznych, aktywności klinicznej, toksyczności oraz roli leków immunologicznych (przeciwciał monoklonalnych, leków immunomodulujących, inhibitorów receptorów B-komórkowych) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową <u>Interwencje:</u> alemtuzumab, ibrutinib, idelalisib, lenalidomid, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, oltertuzumab, spebrutinib, veltuzumab.	<u>Przeszukano:</u> <i>Medline</i> w okresie od 2000 roku do lutego 2015 roku, abstrakty konferencyjne z ostatnich 5 lat w <i>American Society of Hematology, European Hematology Association, American Society of Clinical Oncology, ACR/ARHP Annual Scientific Meetings.</i> <u>Kryteria włączenia:</u> badania w języku angielskim, dotyczące leczenia lekami immunologicznymi pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową <u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: Complement 1 [1]-[7], - z zastosowaniem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: CLL 11 [8]-[19]	Wykorzystanie leków immunologicznych w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową stanowi obiecującą opcję terapeutyczną dla chorych na ten nowotwór. W badaniu przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nieleczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną wykazano, że ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem wykazywał większą skuteczność niż monoterapii chlorambucylem. Stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem wiązało się z uzyskaniem wyższego odsetka ogólnej odpowiedzi (69% vs. 8%; p=0,001). Również czas przeżycia wolnego od progresji był dłuższy w przypadku terapii ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem niż w trakcie monoterapii chlorambucylem (22,4 miesięcy vs 13,1 miesięcy; p<0,001).	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [46], które dotyczyły stosowania ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów wcześniej nie leczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową.
Jain i O'Brien 2012 [47] Ocena w skali Amstar: 3 pkt	<u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny trwających badań dotyczących przeciwciał anty-CD20 w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową <u>Interwencje:</u> Rytuksymab, ofatumumab, obinutuzumab	<u>Przeszukano:</u> <i>PubMed, www.clinicaltrials.gov</i> do sierpnia 2012 roku, abstrakty konferencyjne z <i>American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology, European Hematology association, International workshop on CLL</i>	Ofatumumab jest przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym do stosowania w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Monoterapia ofatumumabem jest skuteczna u pacjentów (podwójnie opornych – ang. <i>double-refractory</i>) z przewlekłą białaczką limfocytową. Stosowanie ofatumumabu w skojarzeniu z chemioterapią (fludarabina+cyklofosfamid) wiąże się z uzyskaniem porównywalnych efektów leczenia jak w przypadku	W analizie klinicznej nie uwzględniono żadnego badania z opracowania wtórnego [47], ponieważ w żadnym z badań opisanych w tym przeglądzie nie stosowano ofatumumabu ub obinutuzumab w skojarzeniu z

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		<p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leczenia przeciwciałami anti-CD20 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową</p> <p><u>Badania włączone:</u> Nie włączono żadnych badań klinicznych, w których ofatumumab lub obinutuzumab stosowano w skojarzeniu z chlorambucylem</p>	terapii schematem fludarabina+cyklofosfamid + rytuksymab.	chlorambucylem.
<p>Delgado i wsp. 2014 [48]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 3 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd systematyczny dotyczące nowych opcji terapeutycznych dla chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (w tym ocena ofatumumabu)</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p><u>Interwencje:</u> Ofatumumab, obinutuzumab, ublituximab, lenalidomid, idelalis, inrutinib, IPI-145, GS-9820, CC-292, ABT-199.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> <i>PubMed</i>, abstrakty konferencyjne z 2013 roku z <i>American Society of Hematology</i>, <i>European Hematology Association</i>, <i>American Society of Clinical Oncology</i>, <i>international Conference on Machine Learning</i>, <i>International Workshop on Chornic Lymphocytic Leukemia</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową</p> <p><u>Badania włączone:</u> -z zastosowaniem ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: Complement 1 [1]-[7], -z zastosowaniem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: CLL 11 [8]-[19]</p>	Przytoczone w przeglądzie systematycznym badania wskazują na skuteczność ofatumumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą nawrotową/oporną białaczką limfocytową. Również w badaniu przeprowadzonym u pacjentów wcześniej nie leczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną wykazano, że leczenie ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem wiąże się z uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego odsetka ogólnej odpowiedzi w porównaniu do monoterapii chlorambucylem (82% vs 69%). Również obserwowany czas przeżycia wolnego od progresji był dłuższy w grupie pacjentów stosujących ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem (mediana=22 miesiące) niż w grupie pacjentów leczonych chlorambucylem (mediana=13 miesięcy).	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [48], które dotyczyły stosowania ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów wcześniej nie leczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową.
Przeгляд systematyczny z metaanalizą				
<p>Ladzynski i wsp. 2015 [42]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 7 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Metaanaliza sieciowa pozwalająca na przeprowadzenie porównania skuteczności dostępnych terapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z wcześniej nie leczeni z przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p><u>Interwencje:</u></p>	<p><u>Przeszukano:</u> <i>PubMed</i> i <i>Cochrane Library</i> w okresie do stycznia 2014 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, opublikowane w języku angielskim, w których analizowano ogólne przeżycie (OS)</p>	Do metaanalizy w przypadku oceny skuteczności wybranych terapii w zakresie PFS włączono 9 badań, a w zakresie OS włączono 6 badań. U pacjentów starszych/w złej kondycji fizycznej czas przeżycia wolny od progresji (PFS) wynosił 16, 17, 24, 30 i 60 miesięcy w przypadku terapii odpowiednio: chlorambucylem, fludarabiną, ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem, obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [41], które dotyczyły stosowania ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów wcześniej nie leczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>Fludarabina + chlorambucyl; fludarabina + cyklofosfamid; fludarabina; chlorambucyl; schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab; chlorambucyl + obinutuzumab; chlorambucyl + rytuksymab; alemtuzumab + chlorambucyl; bendamustyna + chlorambucyl; ofatumumab + chlorambucyl.</p>	<p>oraz czas przeżycia wolny od progresji (PFS). <u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: Complement 1 [1]-[7] - z zastosowaniem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: CLL 11 [8]-[19]</p>	<p>Jedyne badanie dotyczące ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem nie zostało uwzględnione w analizie dotyczącej przeżycia ogólnego (OS). W subpopulacji pacjentów starszych/w złej kondycji fizycznej najbardziej skuteczną opcją terapeutyczną pod względem uzyskiwanego PFS był obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Natomiast monoterapii chlorambucylem i fludarabiną charakteryzowała się najkrótszym średnim PFS. Rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem cechował się 6-miesięcy dłuższą średnią przewidywaną medianą PFS w porównaniu do ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, ale średnia przewidywana mediana PFS, była dwa razy krótsza niż w przypadku terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem.</p> <p>Jednak Autorzy opracowania wtórnego wskazują na istotne ograniczenia przeprowadzonego porównania. Włączone do metaanalizy sieciowej badania RCT cechowała ograniczona homogeniczność. Schematy dawkowania poszczególnych leków różniły się pomiędzy badaniami. Charakterystyki badanych grup pacjentów różniły się między sobą, w niektórych przypadkach było to spowodowane heterogenicznością badań, a w innych wynikały z różnic w charakterystykach populacji. Jakość badań włączonych do analizy była zróżnicowana, a ogólnie jakość uwzględnionych badań oceniono jako średnią (zgodnie z oceną przeprowadzoną za pomocą skali Jadad). Żadne z badań nie było podwójnie zaślepienie, co mogło mieć wpływ na uzyskiwane wyniki. Autorzy sprawdzili jedynie ograniczony zestaw możliwych modeli hazardów. Liczba połączeń w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej była ograniczona ze względu na niewielką liczbę dostępnych badań RCT.</p>	
<p>Städler i wsp. 2016 [42] Ocena w skali Amstar: 8 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Metaanaliza sieciowa oparta na wynikach badań RCT porównujących co najmniej dwie terapie u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wcześniej nie leczonych, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na fludarabinie, która pozwala na porównanie skuteczności dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Embase, Medline, Medline In-Process, CDSR, DARE w okresie od stycznia 1992 roku do sierpnia 2015 roku. Dodatkowo przeszukano abstrakty z następujących konferencji: American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology, European Hematology Association w okresie od marca 2010</p>	<p>Do metaanalizy w przypadku oceny skuteczności wybranych terapii w zakresie PFS włączono 9 badań, a w zakresie OS włączono 6 badań. Wyniki metaanalizy w zakresie PFS w przypadku pacjentów w złej kondycji fizycznej wskazują na przewagę obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem (mediana HR=0,43), ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (mediana HR=0,33), fludarabiny (mediana HR=0,20), chlorambucylu</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [42], które dotyczyły stosowania ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów wcześniej nie leczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową.</p>

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z wcześniej nieleczeni z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na fludarabinie.</p> <p><u>Interwencje:</u> Obinutuzumab + chlorambucyl; rytuksymab + chlorambucyl; chlorambucyl; fludarabina; ofatumumab + chlorambucyl; zredukowane dawki rytuksymab+fludarabina + cyklofosamid; rytuksymab+ bendamustyna; bendamustyna; alemtuzumab.</p>	<p>roku do sierpnia 2015 roku. Przeszukano również: <i>ClinicalTrials.gov (US National Institute of Health), the World Health Organization's meta-registry, the International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>) w celu identyfikacji badań będących w trakcie.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w których analizowano ogólne przeżycie (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji (PFS). Włączano również badania umożliwiające porównanie poprzez wspólny komparator.</p> <p><u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: Complement 1 [1]-[7] -z zastosowaniem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: CLL 11 [8]-[19]</p>	<p>(mediana HR=0,19).</p> <p>Wyniki metaanalizy w zakresie OS były zasadniczo zgodne z rezultatami analizy dotyczącymi PFS. Mediana HR wynosiła: 0,43; 0,53 i 0,81 dla obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem względem odpowiednio: chlorambucylu, ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem, rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Autorzy jednak zaznaczają, że wyniki dotyczące OS są obciążone wysoką niepewnością. Uzyskane wyniki wskazują na prawdopodobieństwo większej skuteczności obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do pozostałych dostępnych terapii.</p> <p>Jednak Autorzy opracowania wtórnego wskazują na istotne ograniczenia przeprowadzonego porównania. Zidentyfikowano niewielką liczbę badań spełniających kryteria włączenia do analizy. Większość porównań oparto na wynikach pochodzących tylko z jednego badania, co ogranicza statystyczną ocenę heterogeniczności i niespójności, a także uniemożliwia przeprowadzenie bardziej skomplikowanych analiz. Okresy obserwacji w przypadku OS były stosunkowo krótkie. Dłuższy okres obserwacji prawdopodobnie miałby wpływ na wielkość obserwowanego efektu. Schematy dawkowania poszczególnych leków różniły się pomiędzy badaniami. Dodatkowo badanie było finansowane przez F. Hoffmann-La Roche Ltd.</p>	
Przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim				
<p>Waterboer i wsp. 2014 (abstrakt konferencyjny) [44]</p> <p>Ocena w skali Amstar: 1 pkt</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> Porównanie pośrednie terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem względem terapii bendamustyną i względem terapii ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z wcześniej nieleczeni z przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p><u>Interwencje:</u> Obinutuzumab + chlorambucyl; ofatumumab + chlorambucyl; bendamustyna.</p>	<p><u>Przeszukano:</u> Brak informacji na temat przeszukanych baz danych (wyszukiwano manuskrypty w okresie od stycznia 1992 roku do marca 2013 roku, abstrakty konferencyjne w okresie od stycznia 2010 roku do marca 2013 roku, oraz rejestry badań klinicznych).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Badania RCT oraz badania bez randomizacji dotyczące stosowania obinutuzumabu + chlorambucyl,</p>	<p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego sugerują większą skuteczność obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do terapii bendamustyną (HR=0,53; 95%CI: 0,35-0,77) czy ofatumumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (HR=0,33; 95%CI: 0,22; 0,47) w zakresie obserwowanej poprawy PFS.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [44], które dotyczyły stosowania ofatumumabu lub obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów wcześniej nie leczonych, z przewlekłą białaczką limfocytową.</p>

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
		ofatumumabu + chlorambucyl, bendamustyny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. <u>Badania włączone:</u> - z zastosowaniem ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: Complement 1 [1]-[7] -z zastosowaniem obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem: CLL 11 [8]-[19]		

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.8. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) ZA POMOCĄ NARZĘDZIA ZALECANEGO PRZEZ COCHRANE COLABORATION- OCENA OPARTA NA KATEGORIACH

Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania COMPLEMENT 1 [1]–[7].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Cytat: „Pacjentów przydzielono losowo (1:1)” Komentarz: Zastosowano randomizację blokową (2 bloki) ze stratyfikacją pod względem wieku, stadium choroby i stanu sprawności.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Cytat: „Zastosowano alokację centralną z wykorzystaniem interaktywnego systemu rozpoznawania głosów” Komentarz: zastosowana metoda randomizacji była odpowiednia.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte (ang. „open label”)
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: Zaślepienie zastosowano w przypadku niezależnego komitetu oceniającego (IRC), który przeprowadził ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego badania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) (okres obserwacji 54 miesiące – mediana 29,3 miesiąca)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	W grupie badanej z 221 pacjentów, 4 osoby utracono z okresu obserwacji. W grupie kontrolnej z 226 pacjentów 2 osoby utracono z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Protokół z badania jest dostępny, a wszystkie ustalone z góry (główne i dodatkowe) punkty końcowe badania zostały zaraportowane w ustalony z góry sposób.

Tabela 36. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania CLL11 [8]–[19].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Cytat: „Pacjentów przydzielono losowo (1:2:2)” Komentarz: Zastosowano randomizację ze stratyfikacją poz względem regionu geograficznego i stadium choroby wg Bineta.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak informacji o utajnieniu randomizacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte (ang. „open label”)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: brak informacji o zaślepieniu osób oceniających.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) (okres obserwacji około 59 tygodni tygodni)	Niejasny wpływ na ryzyko błędu systematycznego.	Komentarz: nie podano informacji o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Protokół z badania jest dostępny, a wszystkie ustalone z góry (główne i dodatkowe) punkty końcowe badania zostały zaraportowane w ustalony z góry sposób.

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.

Tabela 37. Ocena jakości badań Offner i wsp. 2013 [20]–[23] i badania GREEN [24]–[26] zgodnie z kryteriami NICE [83].

Oceniane kryterium	Offner i wsp. 2013 [20]–[23] (opisane w oparciu o poster i dane z rejestru badań klinicznych)	badanie GREEN [24]–[26] (opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne i dane z rejestru badań klinicznych)
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt)*	TAK (1 punkt)**
Ocena maksymalna	7 punktów	7 punktów

* analizowano wpływ zastosowanej terapii na efekty leczenia u pacjentów wcześniej nie leczonych lub u pacjentów z nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową; ** analizowano wpływ zastosowanej terapii na efekty leczenia u pacjentów wcześniej nie leczonych lub u pacjentów z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową i w zależności od zastosowanego rodzaju chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z obinutuzumabem.

15.10. OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 38. Ocena jakości metodologii przeglądu systematycznego Korycka-Wołowiec i wsp. 2015 [41] i przeglądu systematycznego z metaanalizą Ladyzynski i wsp. 2015 [42] w skali AMSTAR.

Oceniane kryterium	Korycka-Wołowiec i wsp. 2015 [41]	Ladyzynski i wsp. 2015 [42]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	NIE – przeszukano jedynie Medline oraz sprawozdania the American Society of Hematology (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Nie - nie przedstawiono charakterystyk (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Nie dotyczy	Brak możliwości oceny – nie przedstawiono metody oceny homogenności badań. (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	1 punkt	7 punktów

Tabela 39. Ocena jakości metodologii przeglądu systematycznego z metaanalizą Stadler i wsp. 2016 [42] i przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim Waterboer i wsp. 2014 [44].

Oceniane kryterium	Stadler i wsp. 2016 [42]	Waterboer i wsp. 2014 [44] (abstrakt konferencyjny)
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny – nie podano jakie bazy danych przeszukano (0 punktów)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE – nie przedstawiono listy badań wykluczonych (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	TAK (1 punkt)	NIE - badanie przedstawione w postaci abstraktu konferencyjnego (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	TAK (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	NIE (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Ocena maksymalna	8 punktów	1 punkt

Tabela 40. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Gadi i wsp. 2016 [45] i Robak i wsp. 2015 [46].

Oceniane kryterium	Gadi i wsp. 2016 [45]	Robak i wsp. 2015 [46]
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	TAK (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK (1 punkt)	NIE – przeszukano tylko jedną bazę
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE (0 punktów) Abstrakt konferencyjny	NIE (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE (0 punktów) Abstrakt konferencyjny	NIE (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową	NIE (0 punktów)	Brak możliwości oceny

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



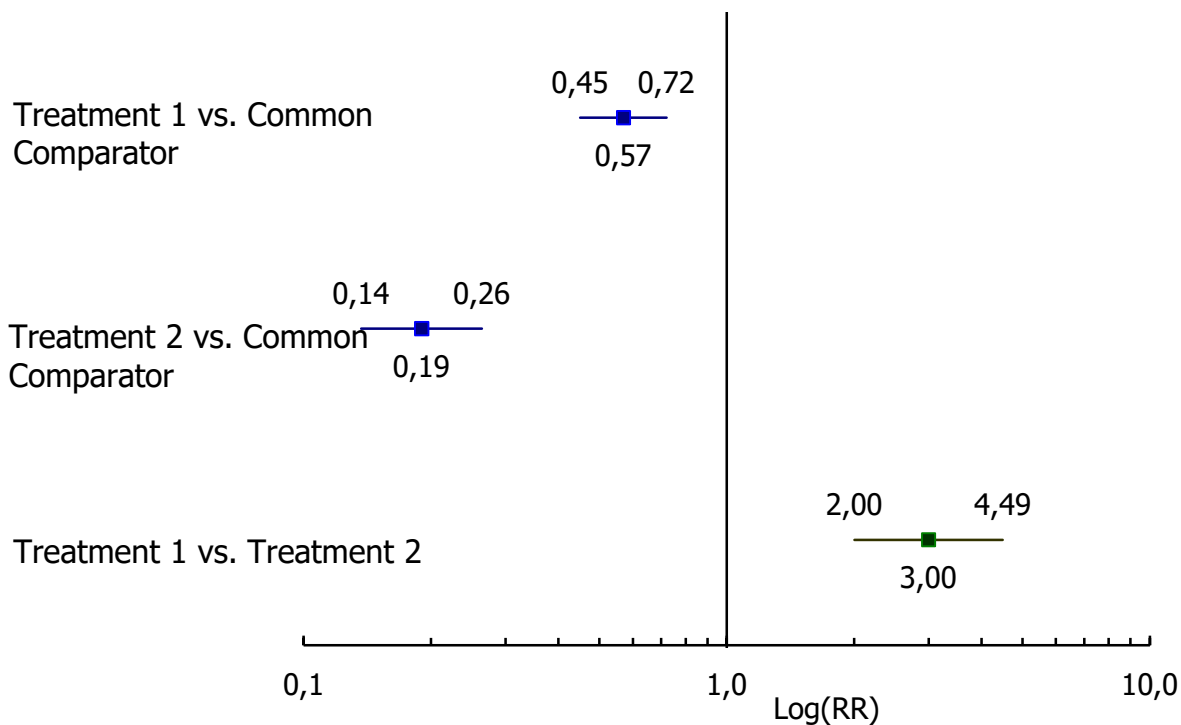
jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Abstrakt konferencyjny	(0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	3 punkty	2 punkty

Tabela 41. Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych Jain i O'Brien 2012 [47] i Delgado i wsp. 2014 [48].

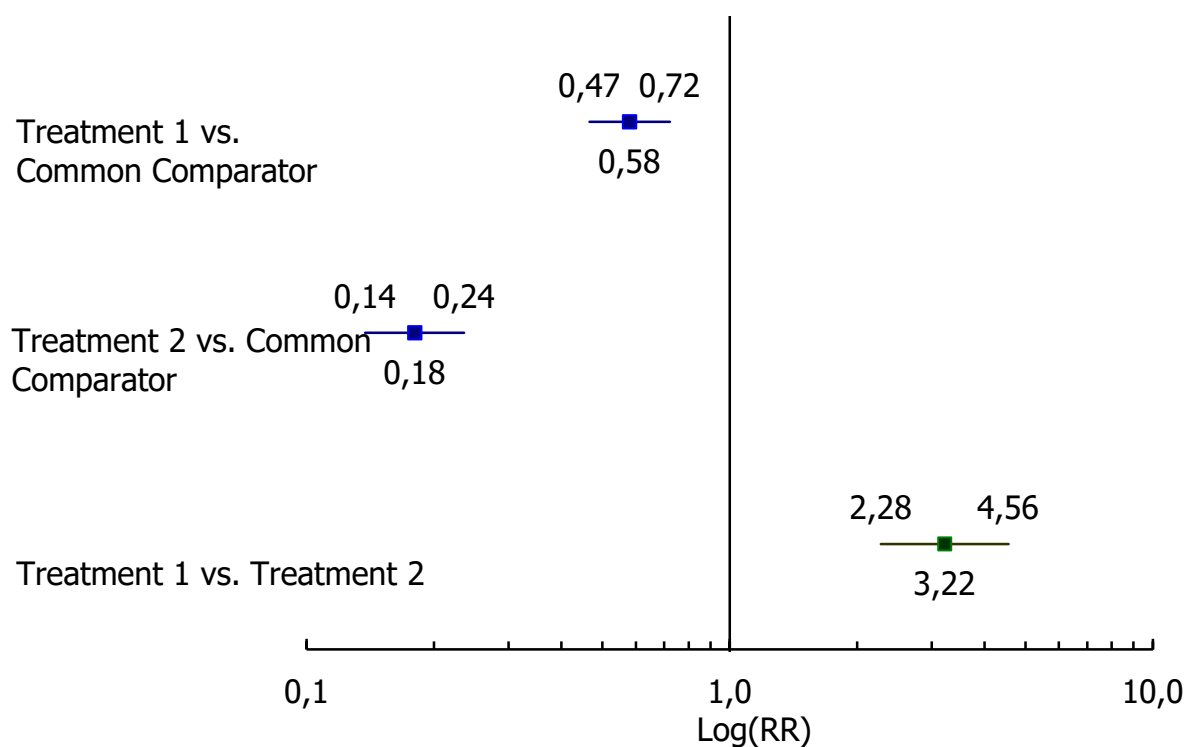
Oceniane kryterium	Jain i O'Brien 2012 [47]	Delgado i wsp. 2014 [48].
	Odpowiedź/Punkty	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	3 punkty	3 punkty

15.11. WYKRESY UZUPEŁNIAJĄCE ANALIZĘ KLINICZNĄ

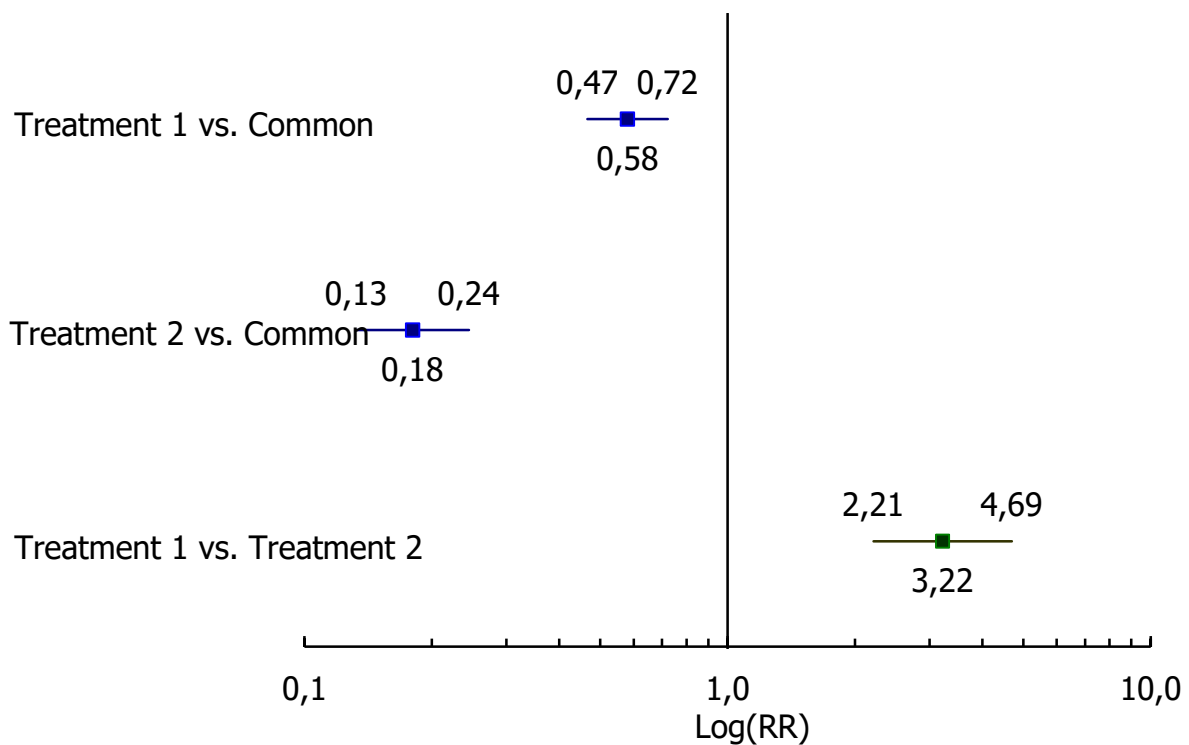
Porównanie pośrednie ofatumumab z chlorambucylem vs obinutuzumab z chlorambucylem



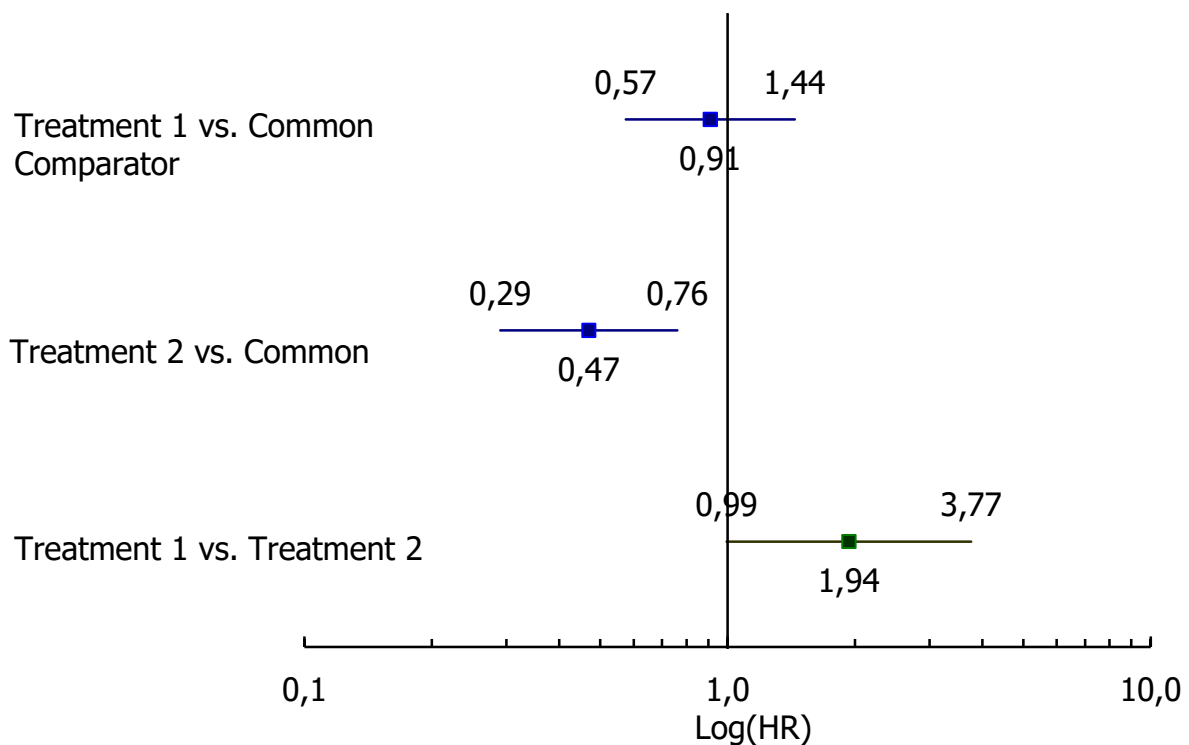
Wykres 1. Wynik porównania pośredniego: czas przeżycia wolny od progresji– PFS, oceniany przez niezależny komitet oceniający; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



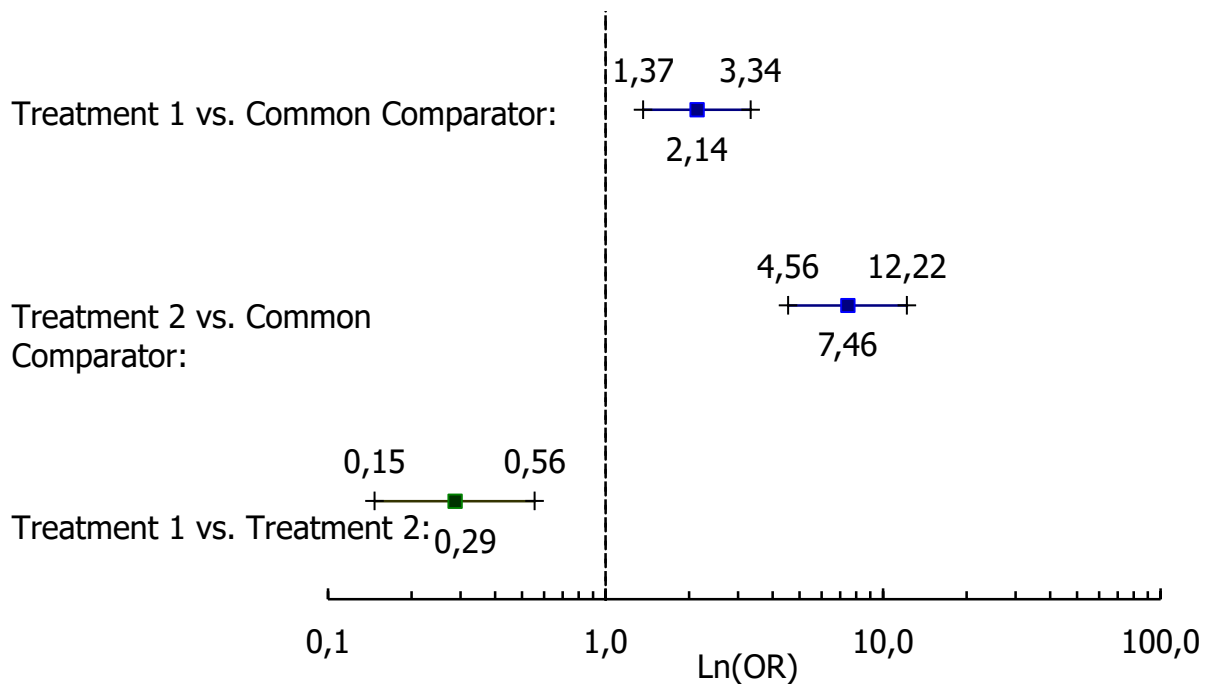
Wykres 2. Wynik porównania pośredniego: czas przeżycia wolny od progresji– PFS, oceniany przez badacza; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [19].



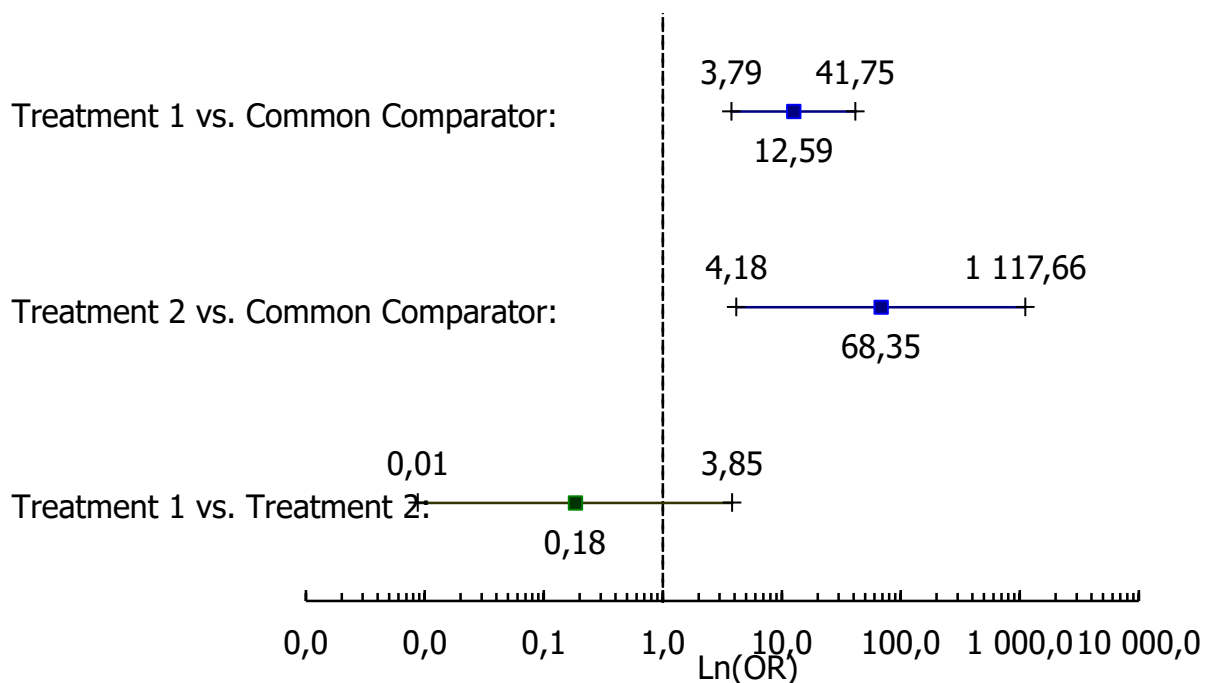
Wykres 3. Wynik porównania pośredniego: czas przeżycia wolny od progresji– PFS, oceniany przez badacza; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



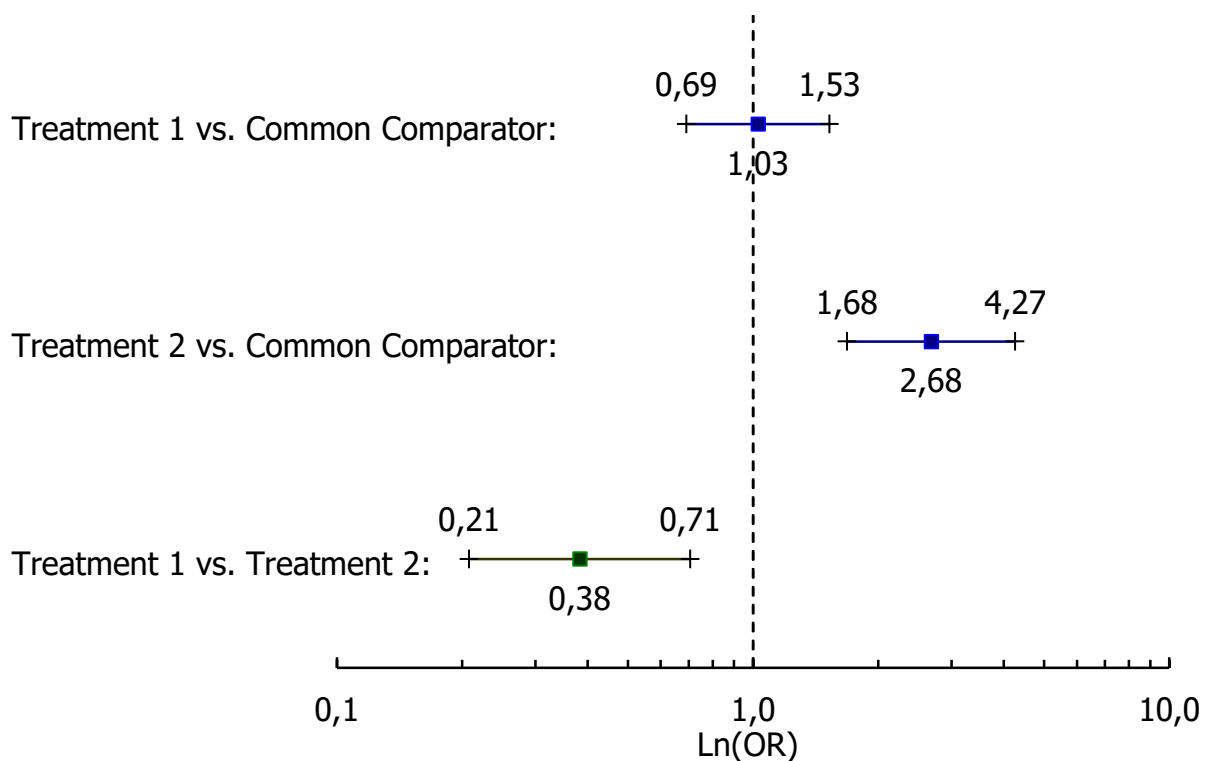
Wykres 4. Wynik porównania pośredniego: całkowity czas przeżycia – OS, oceniany przez badacza; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [19].



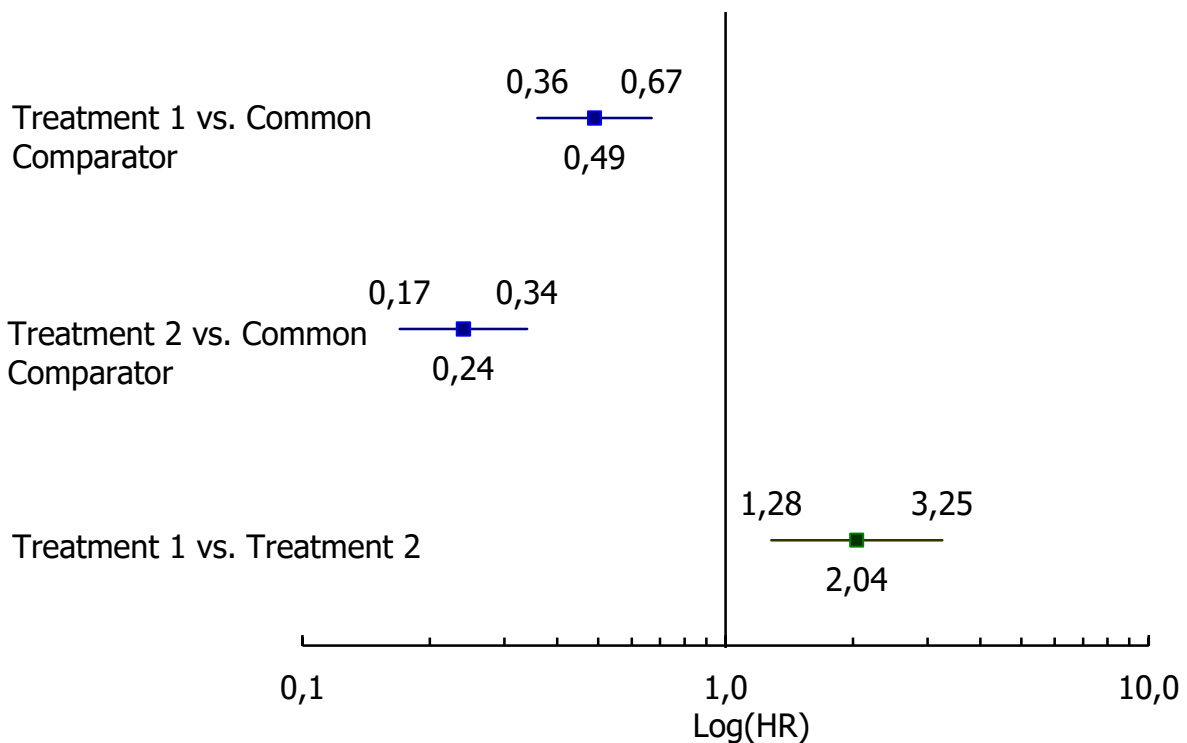
Wykres 5. Wynik porównania pośredniego: całkowity odsetek odpowiedzi - ORR (dychotomiczne punkty końcowe, n, (%)) ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



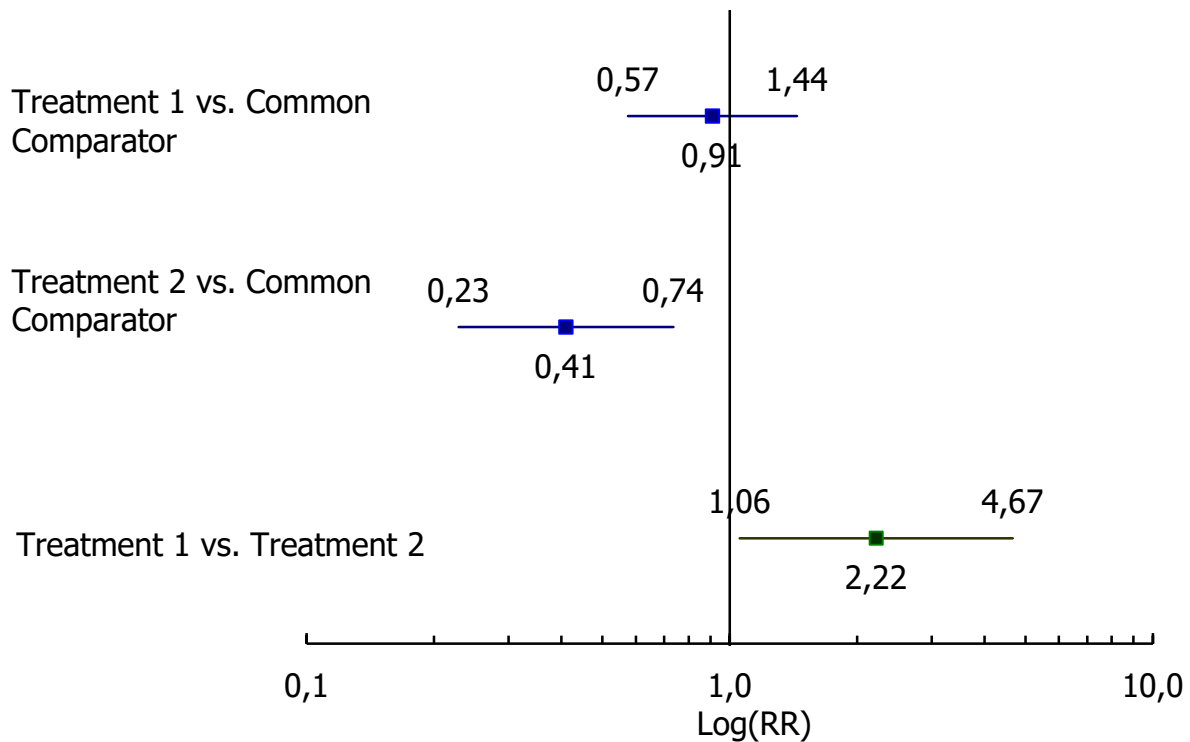
Wykres 6. Wynik porównania pośredniego: odsetek odpowiedzi całkowitej - CRR (dychotomiczne punkty końcowe, n, (%)) ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



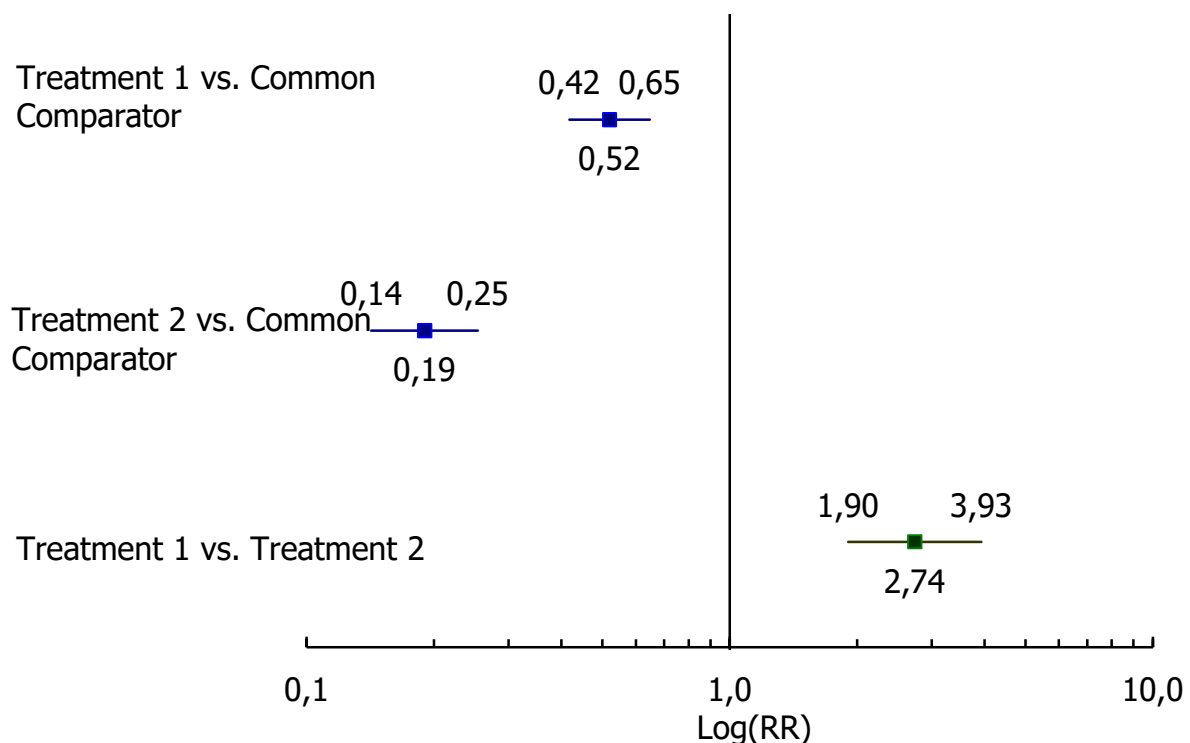
Wykres 7. Wynik porównania pośredniego: odsetek odpowiedzi częściowej - PRR (dychotomiczne punkty końcowe, n, (%)) ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



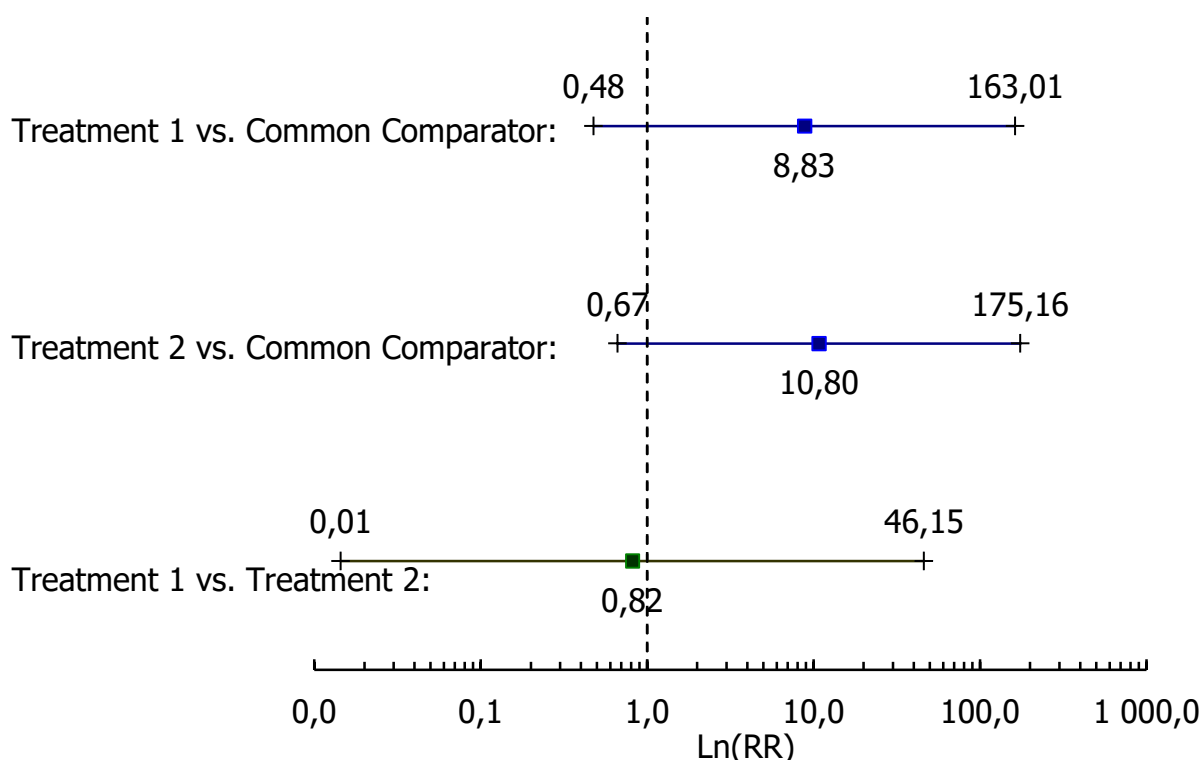
Wykres 8. Wynik porównania pośredniego: HR dla czasu do wprowadzenia następnej terapii; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [17].



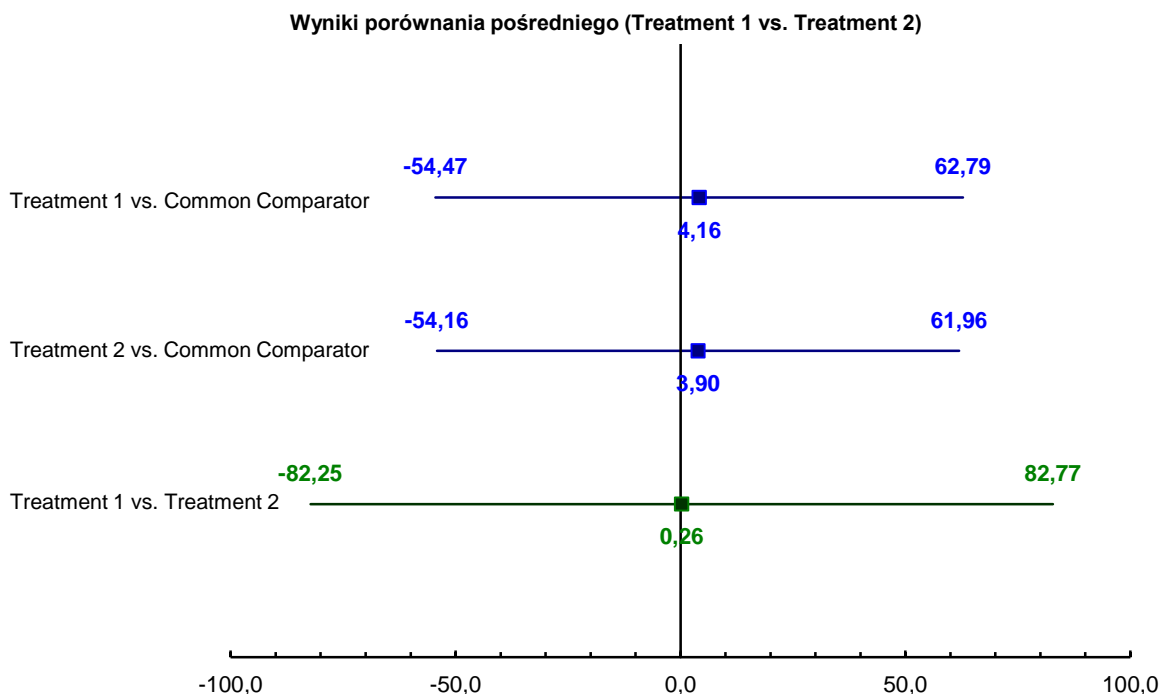
Wykres 9. Wynik porównania pośredniego: HR dla zgonów; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



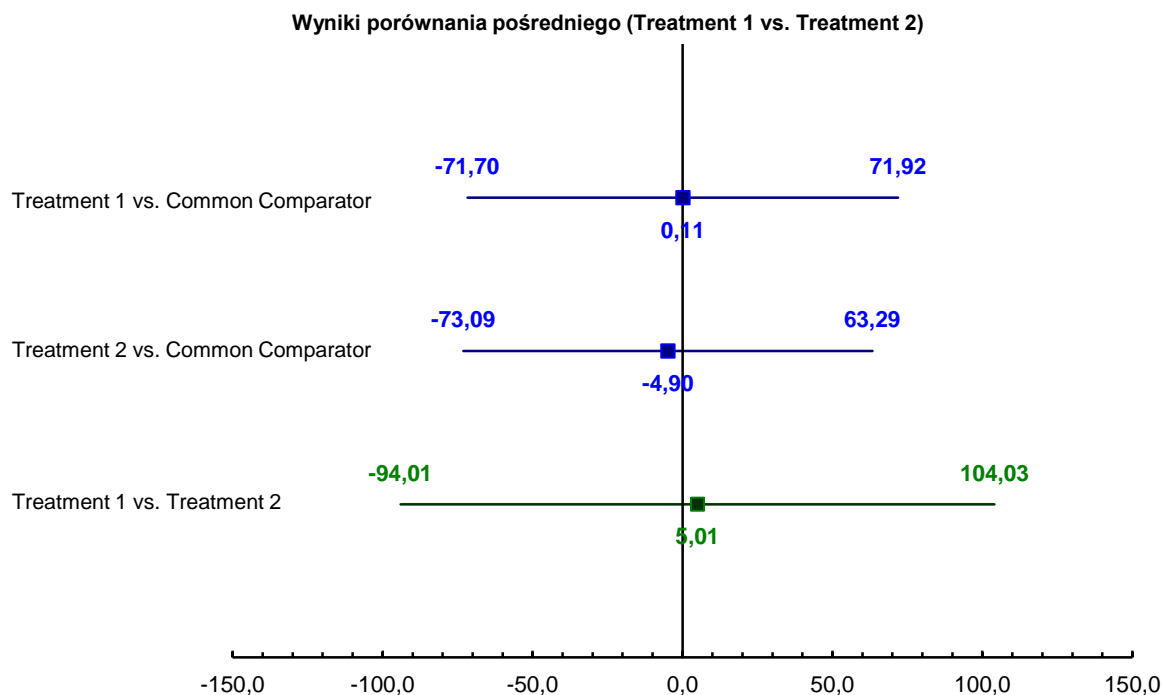
Wykres 10. Wynik porównania pośredniego: HR dla przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



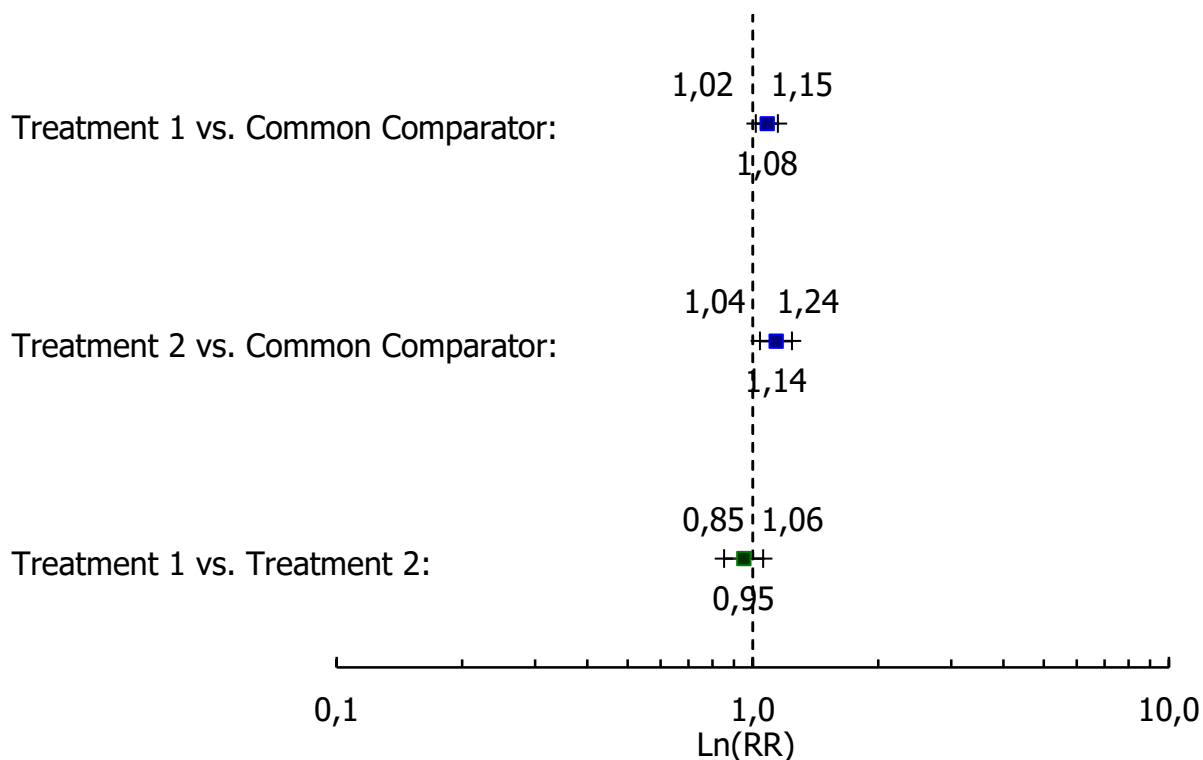
Wykres 11. Wynik porównania pośredniego pod względem ujemnej choroby resztkowej w szpiku kostnym (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



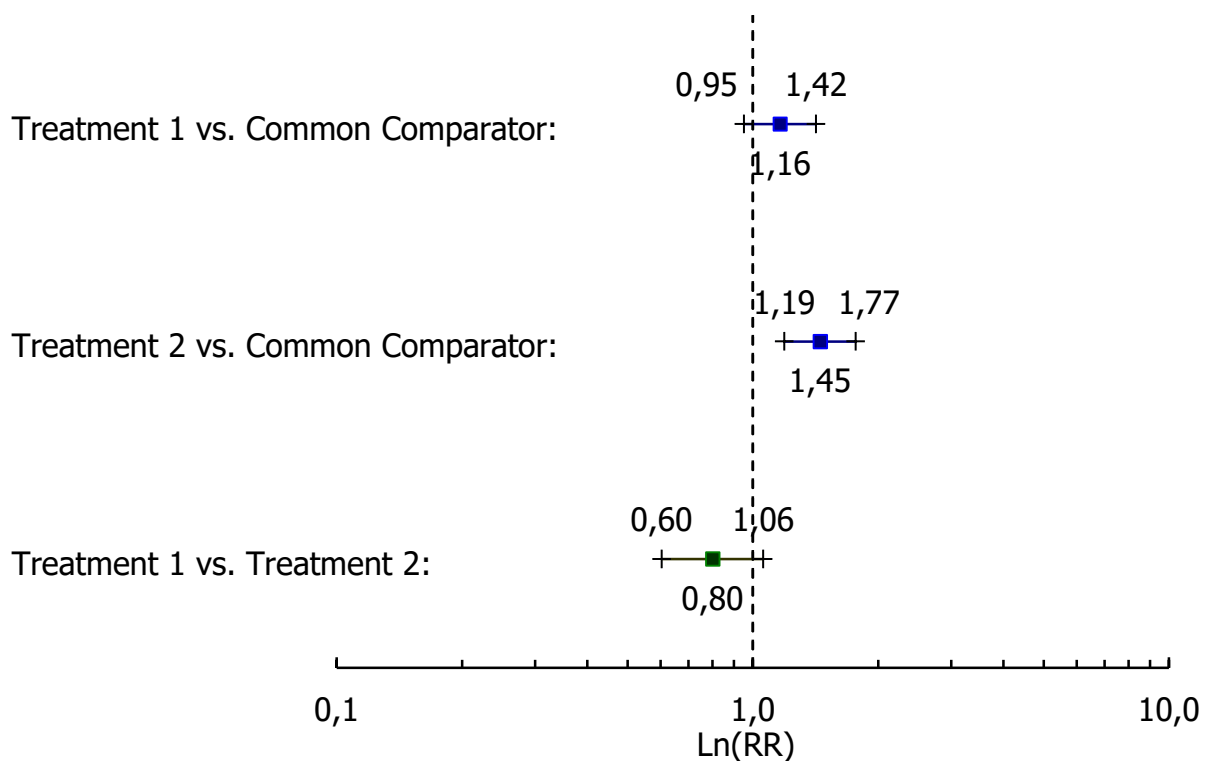
Wykres 12. Wynik porównania pośredniego pod względem zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia, względem wartości początkowych (ciągłe punkty końcowe, średnia ±SD); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



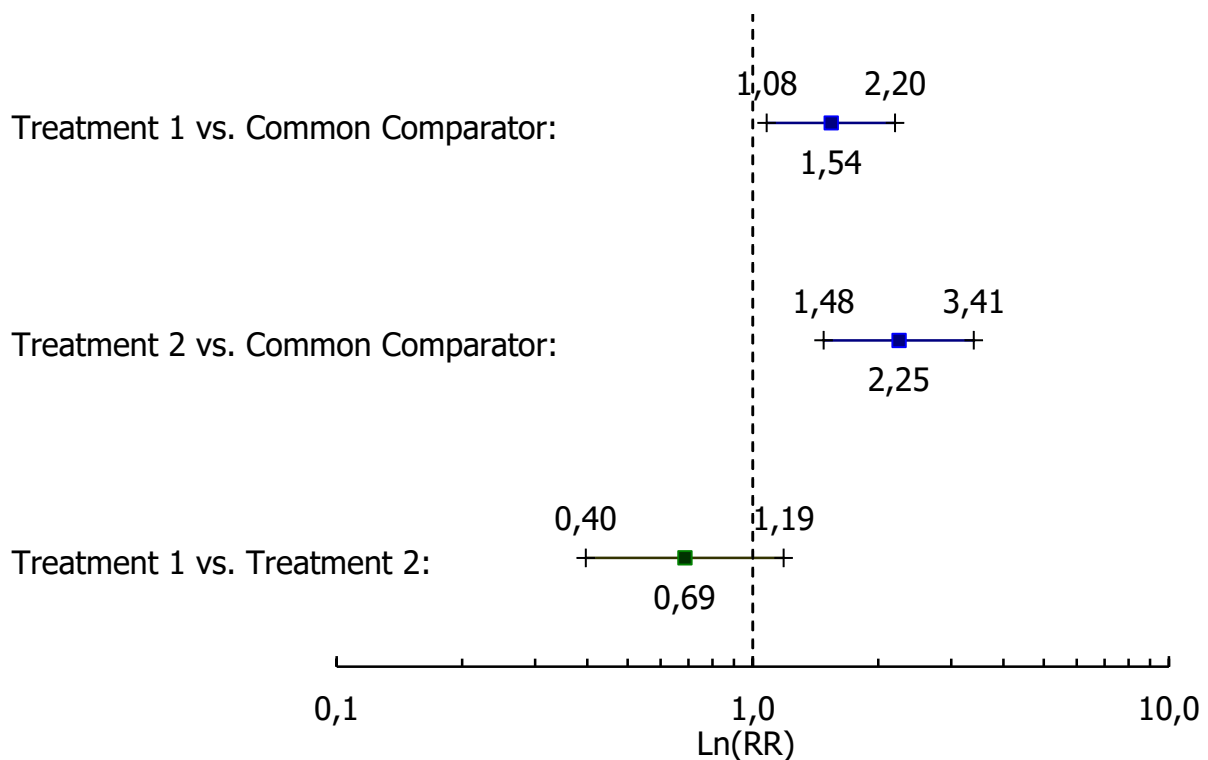
Wykres 13. Wynik porównania pośredniego pod względem zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza QLQ-CLL16 w zakresie zmęczenia, względem wartości początkowych (ciągłe punkty końcowe, średnia \pm SD); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



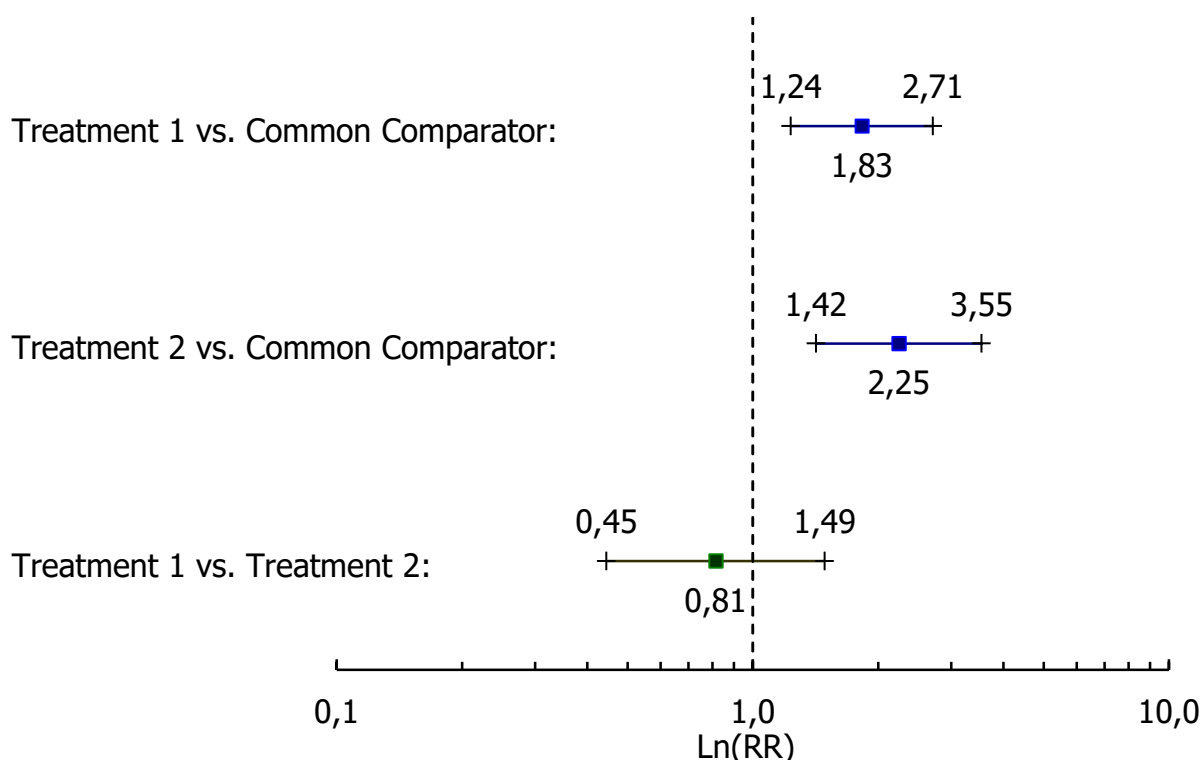
Wykres 14. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



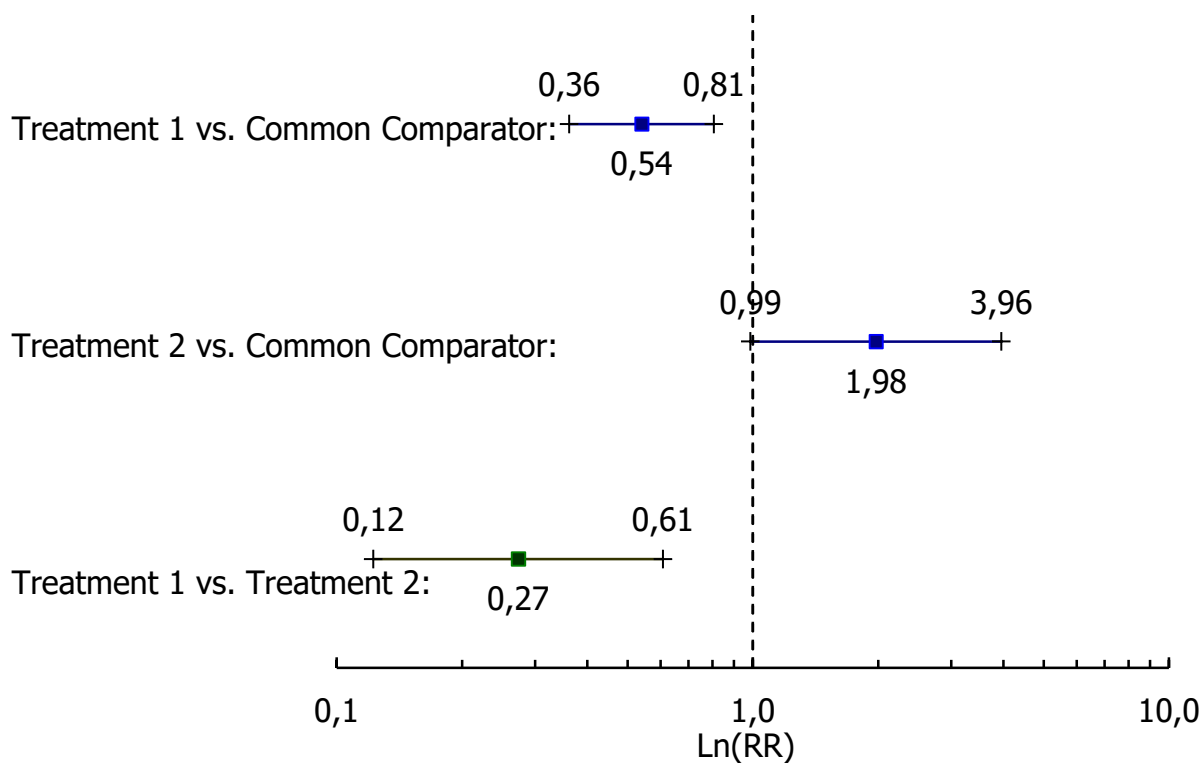
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



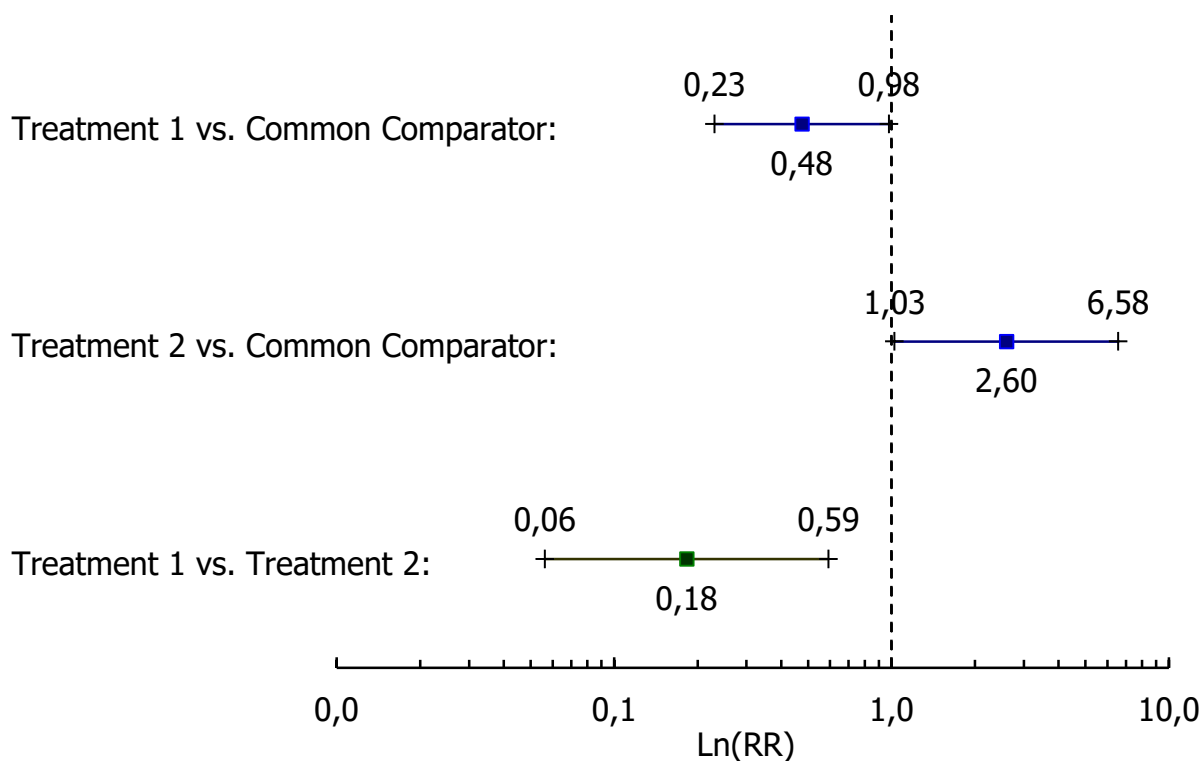
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego: neutropenia; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



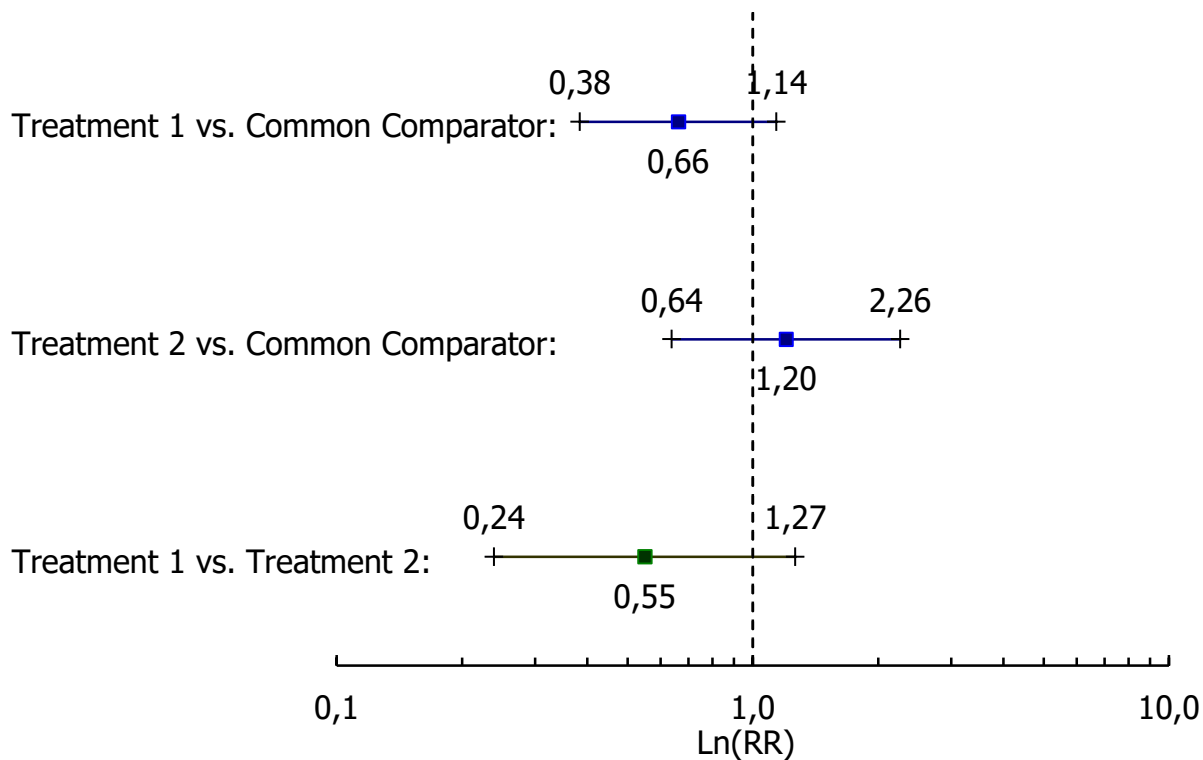
Wykres 17. Wynik porównania pośredniego: neutropenia stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



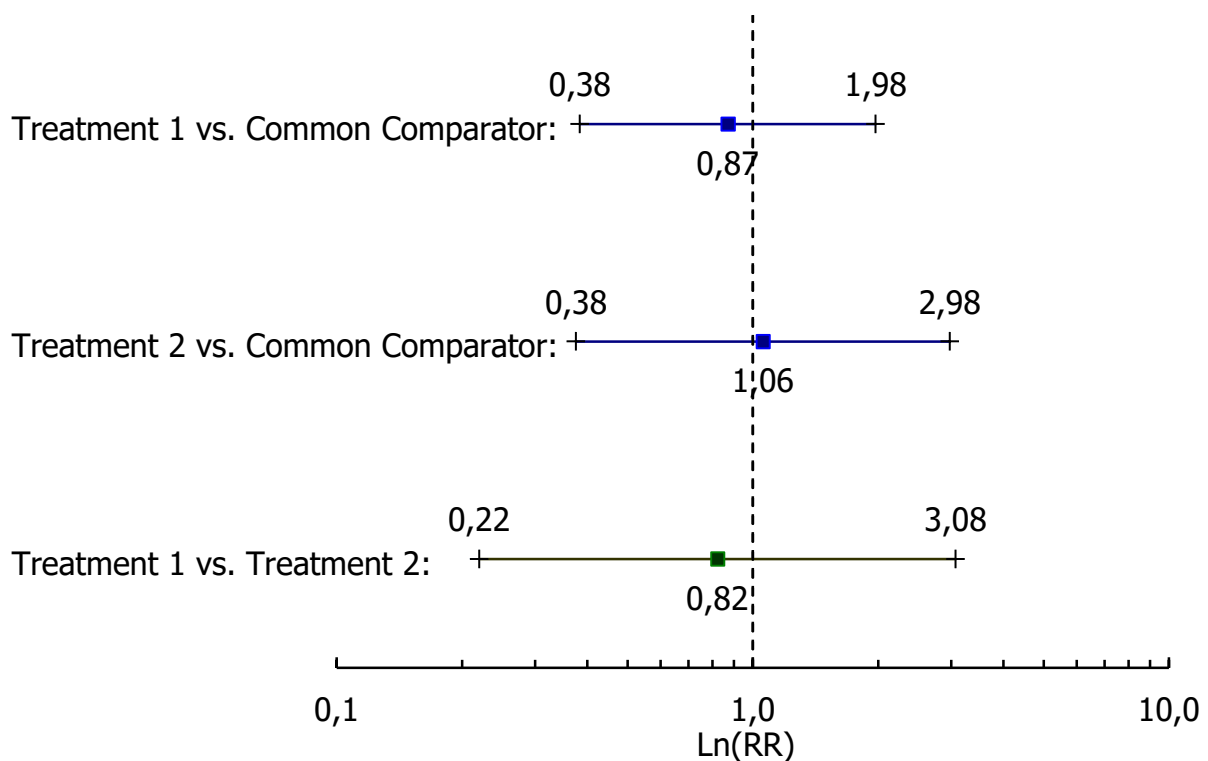
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego: trombocytopenia; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



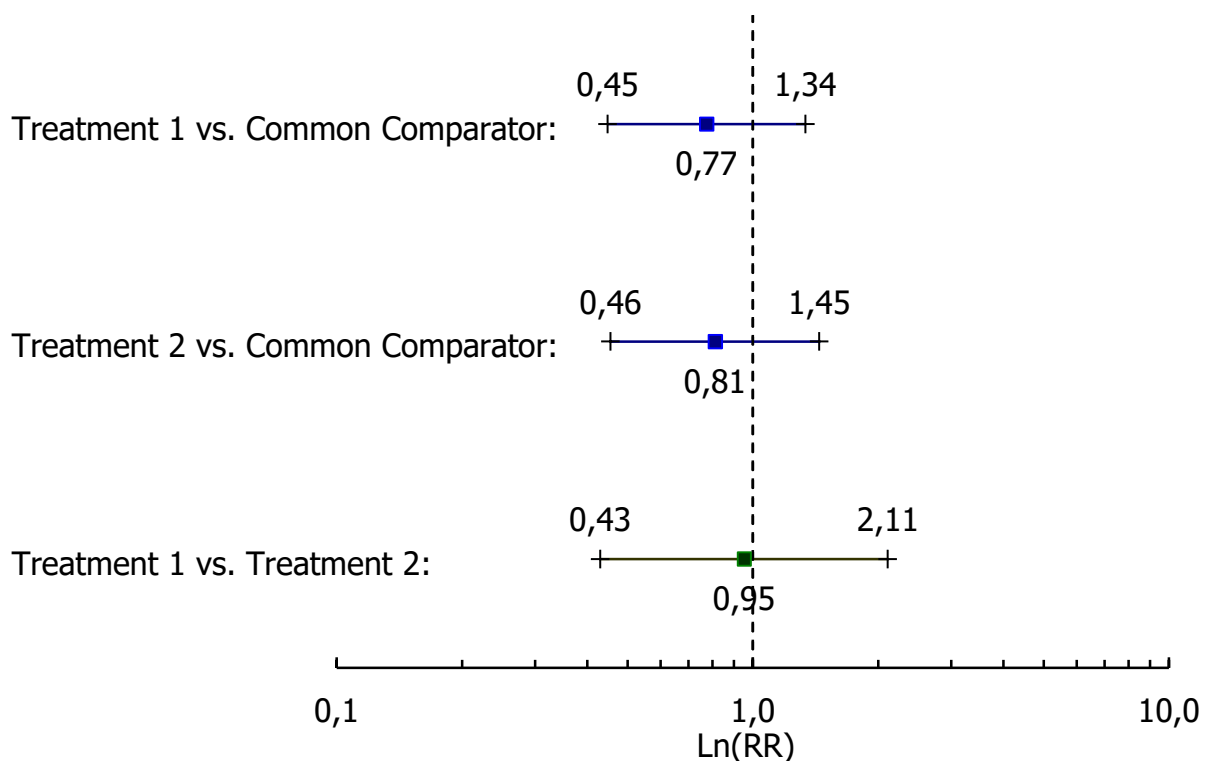
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego: trombocytopenia stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



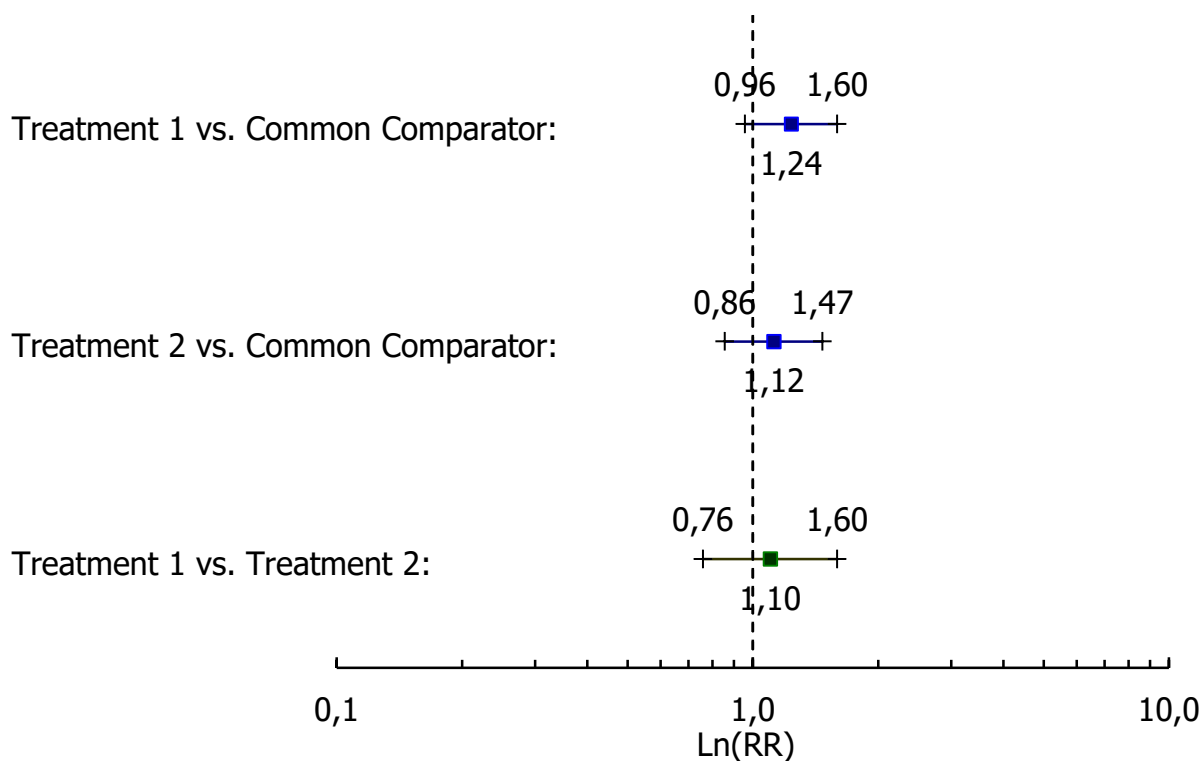
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego: anemia; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



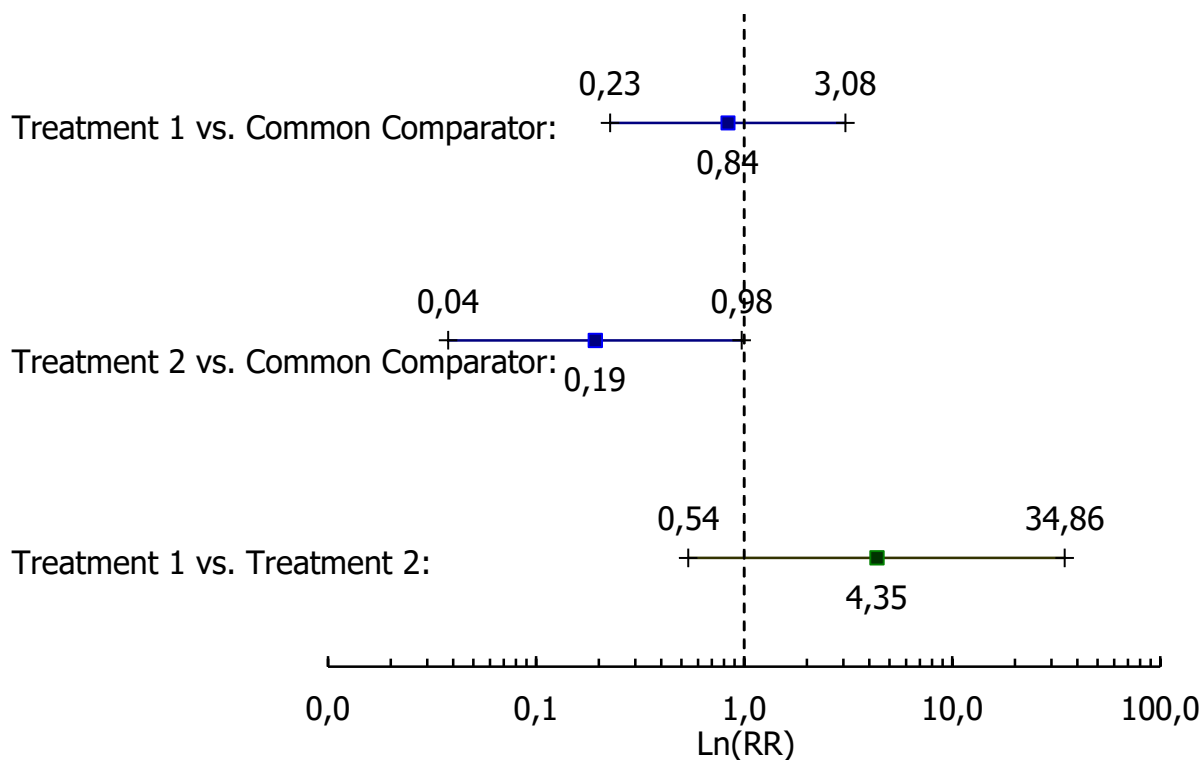
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego: anemia stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji



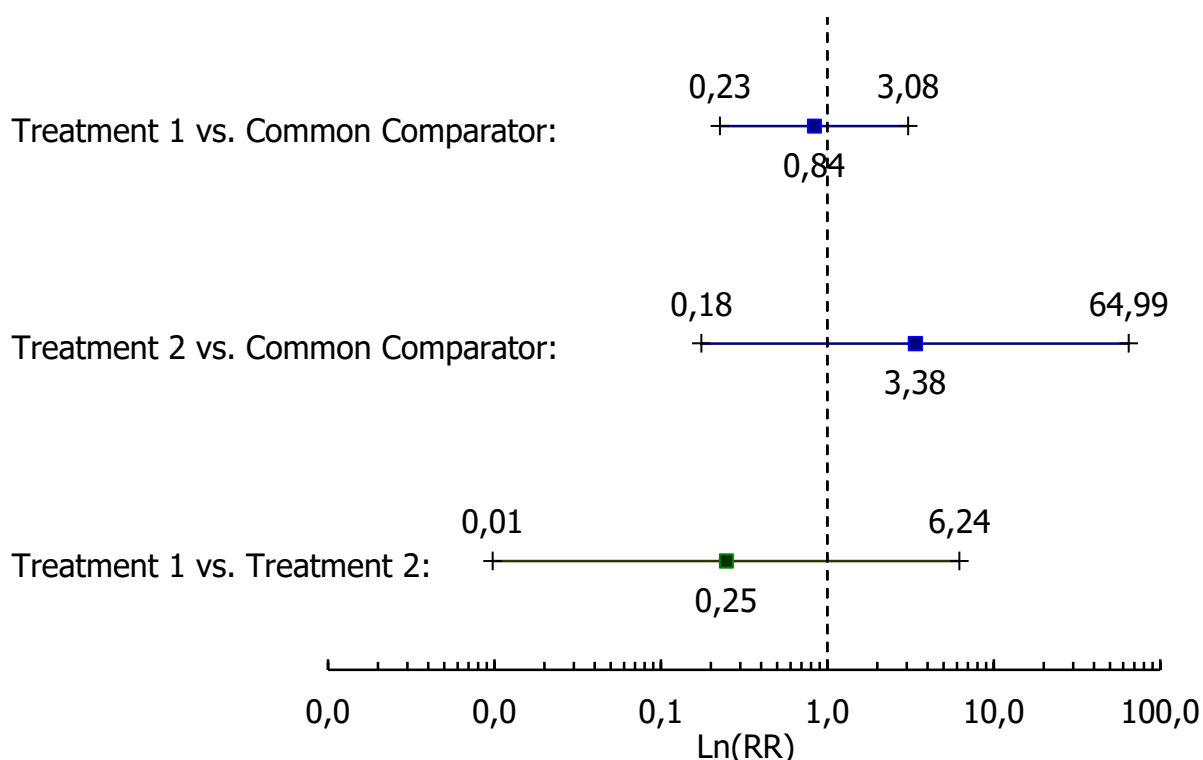
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego: infekcje stopnia ≥ 3 ; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].



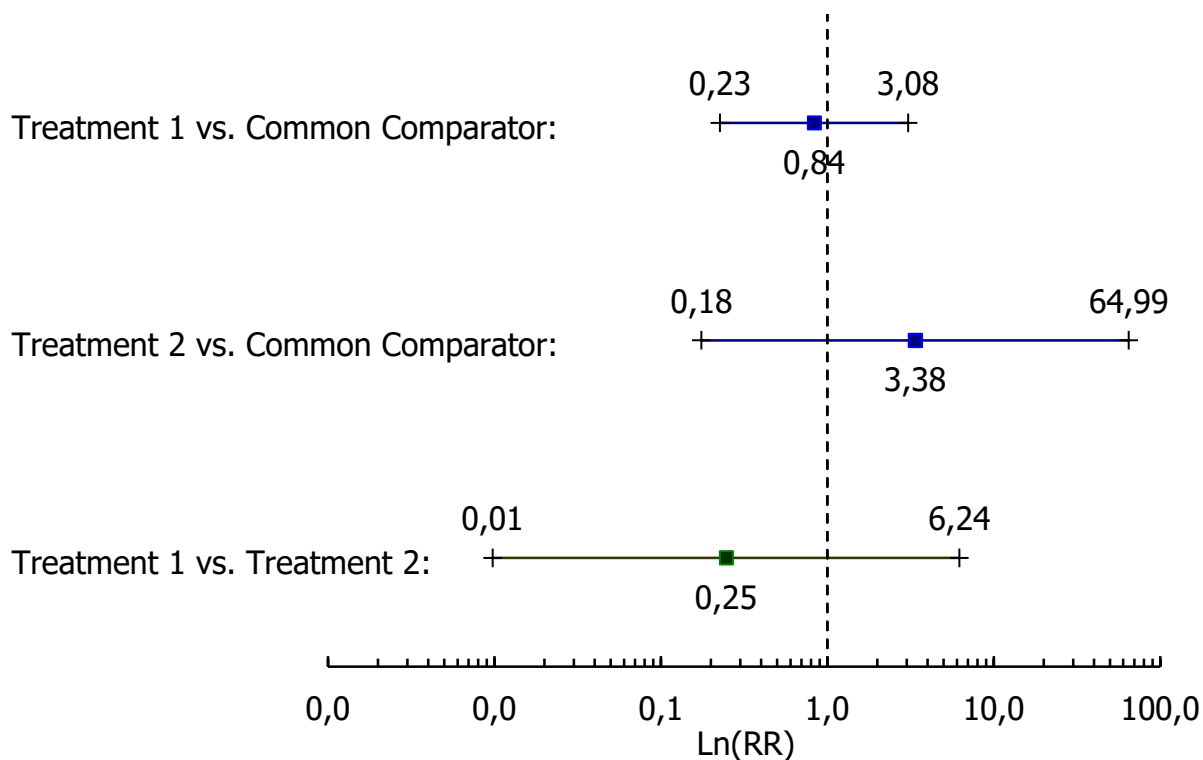
Wykres 23. Wynik porównania pośredniego: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



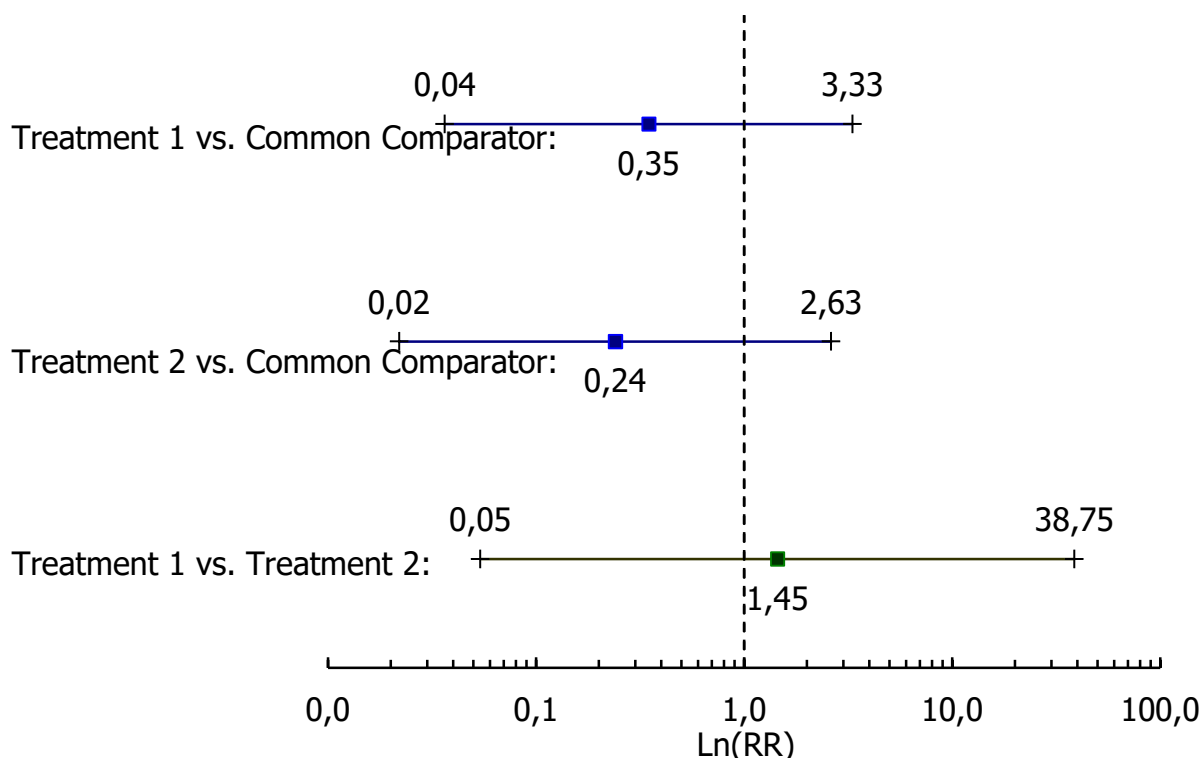
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - neutropenia z gorączką (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



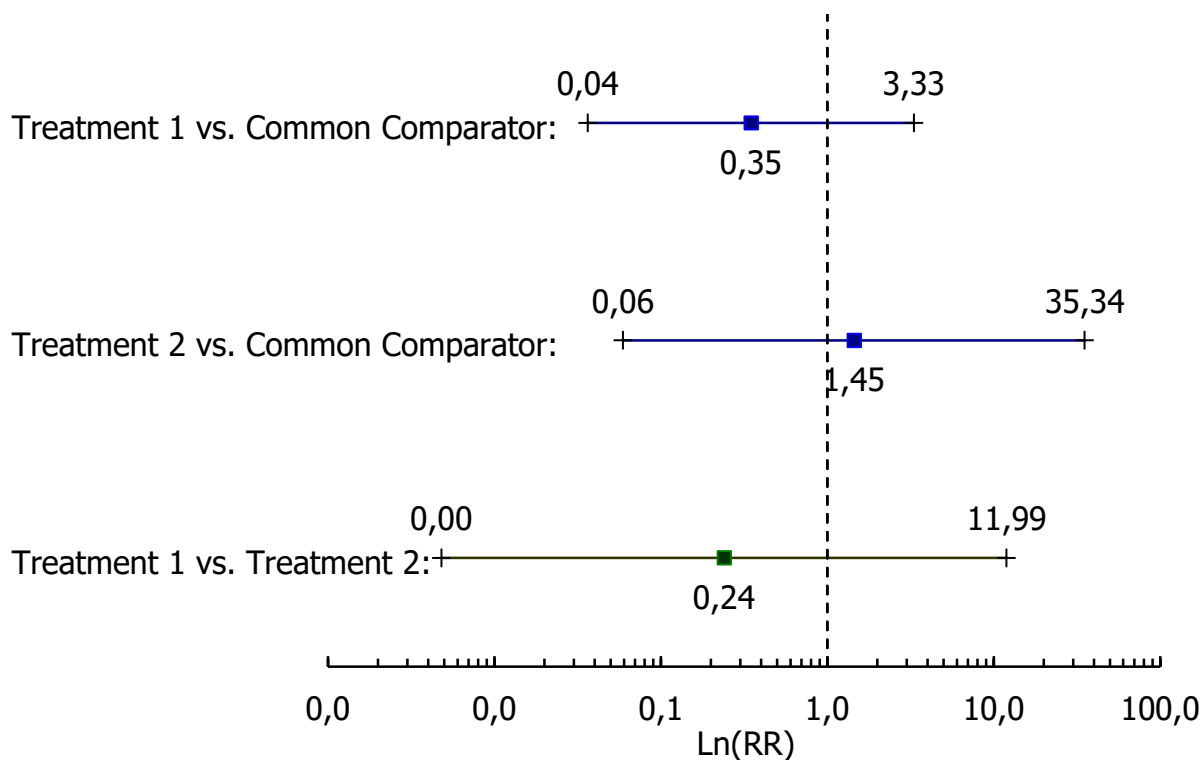
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - neutropenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



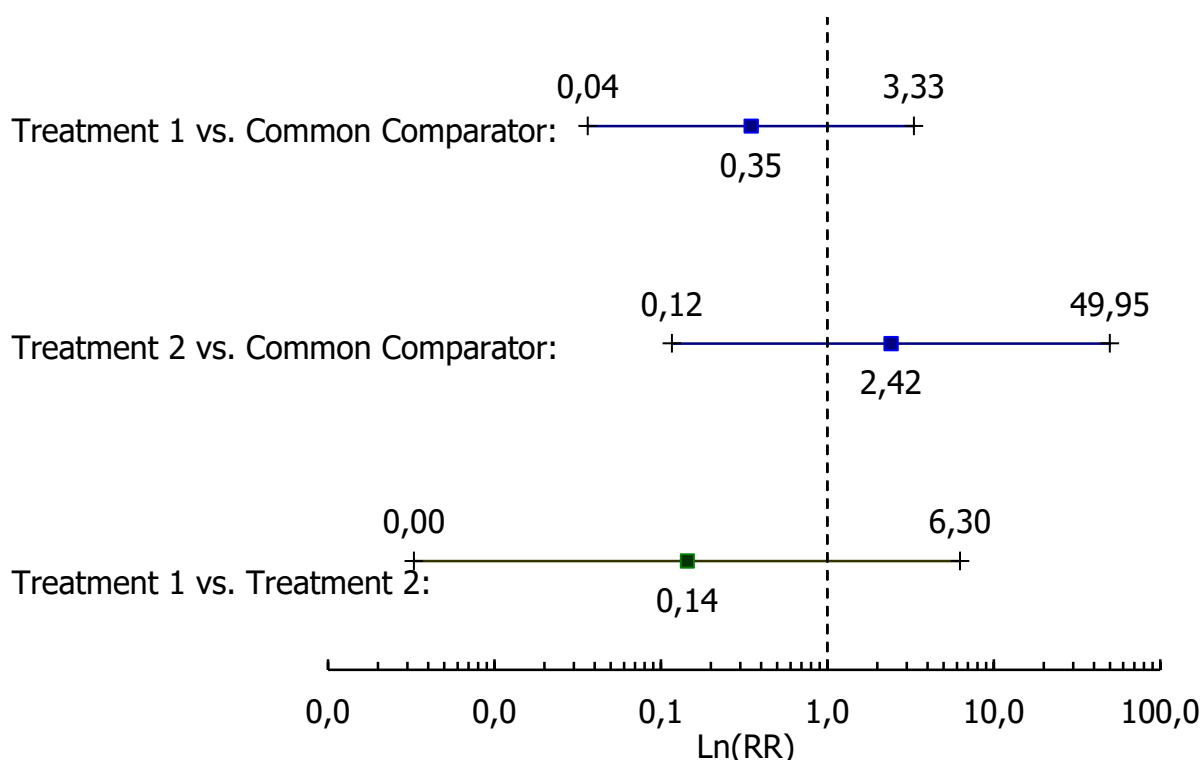
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - anemia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



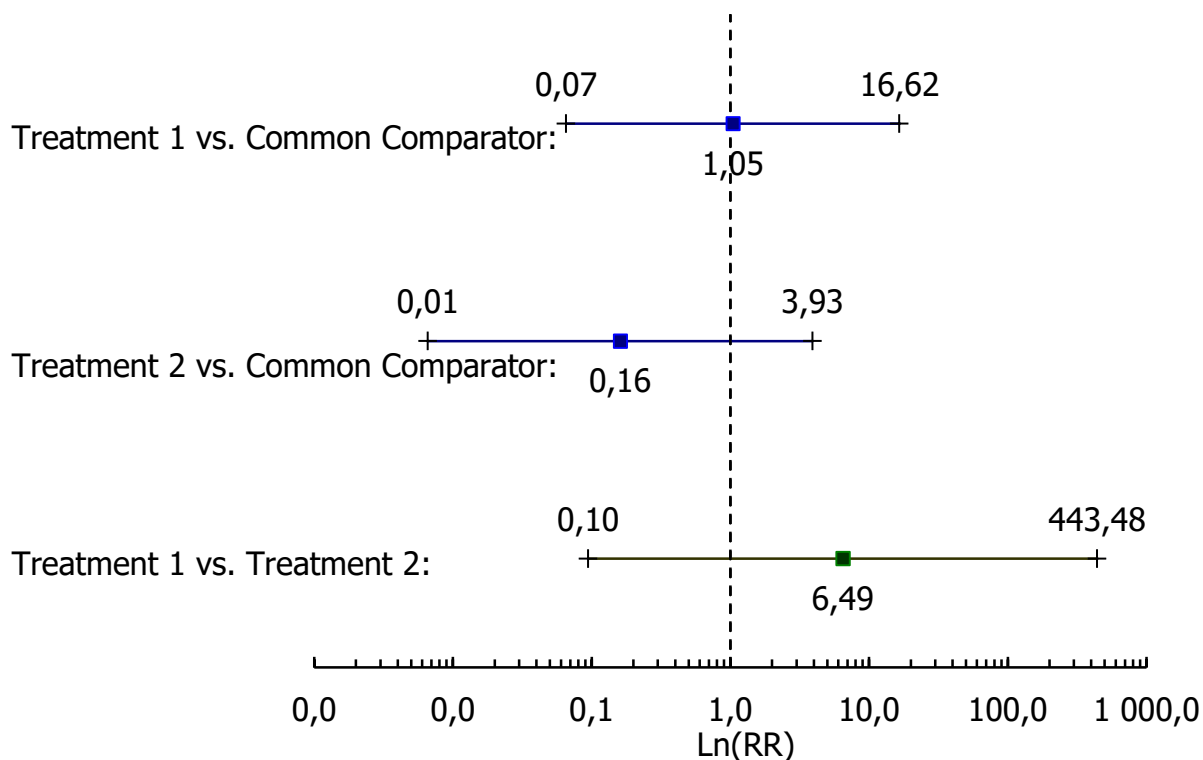
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - autoimmunologiczna niedokrwistość hematologiczna (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



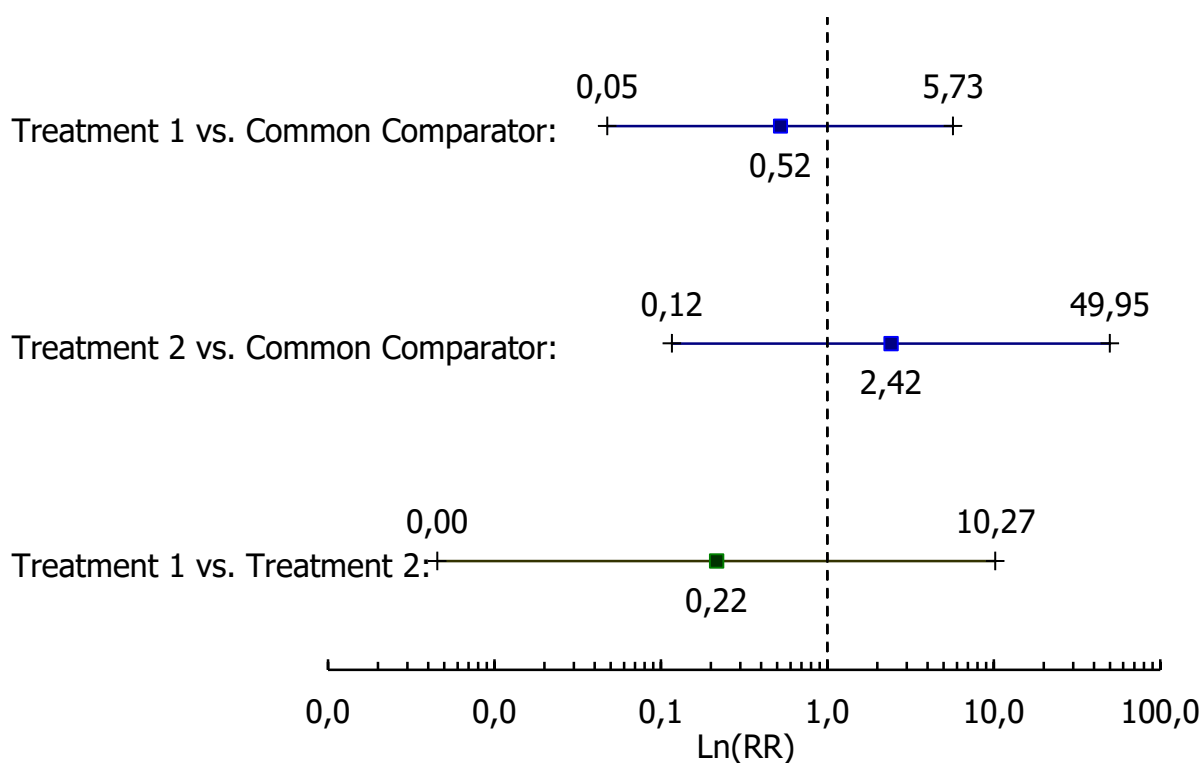
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - niedokrwistość hemolityczna (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



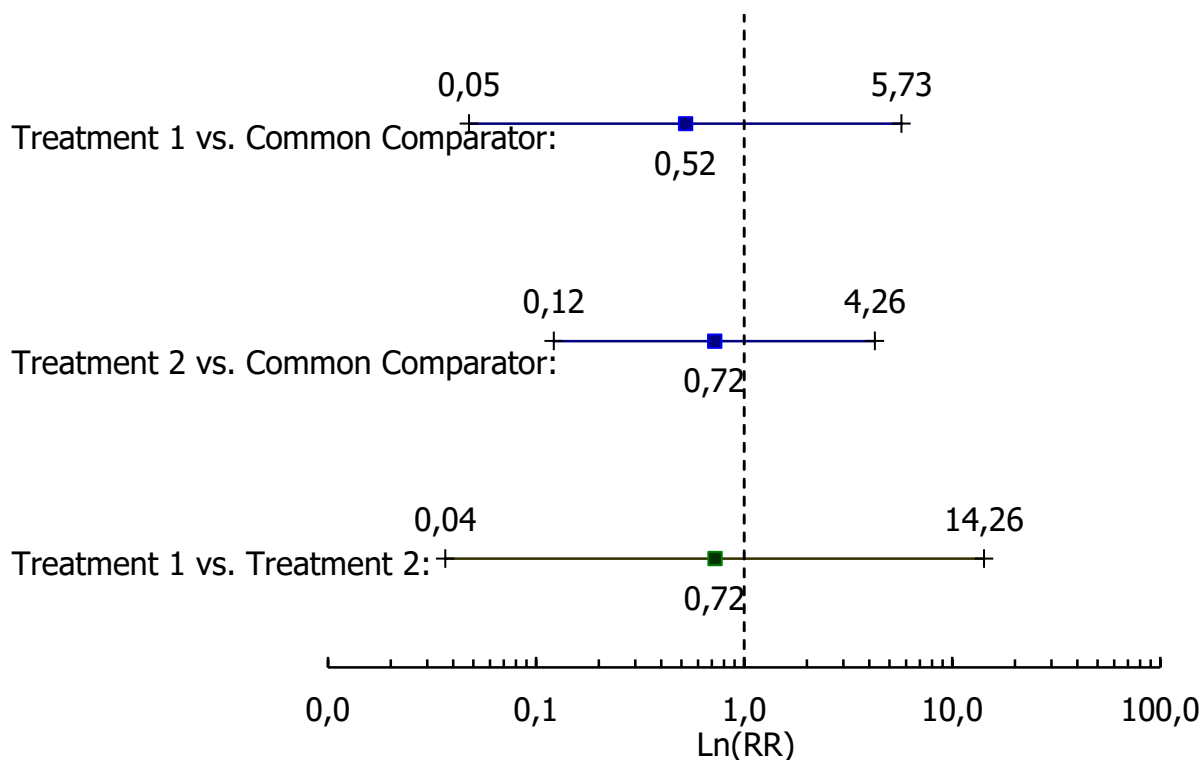
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - trombocytopenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



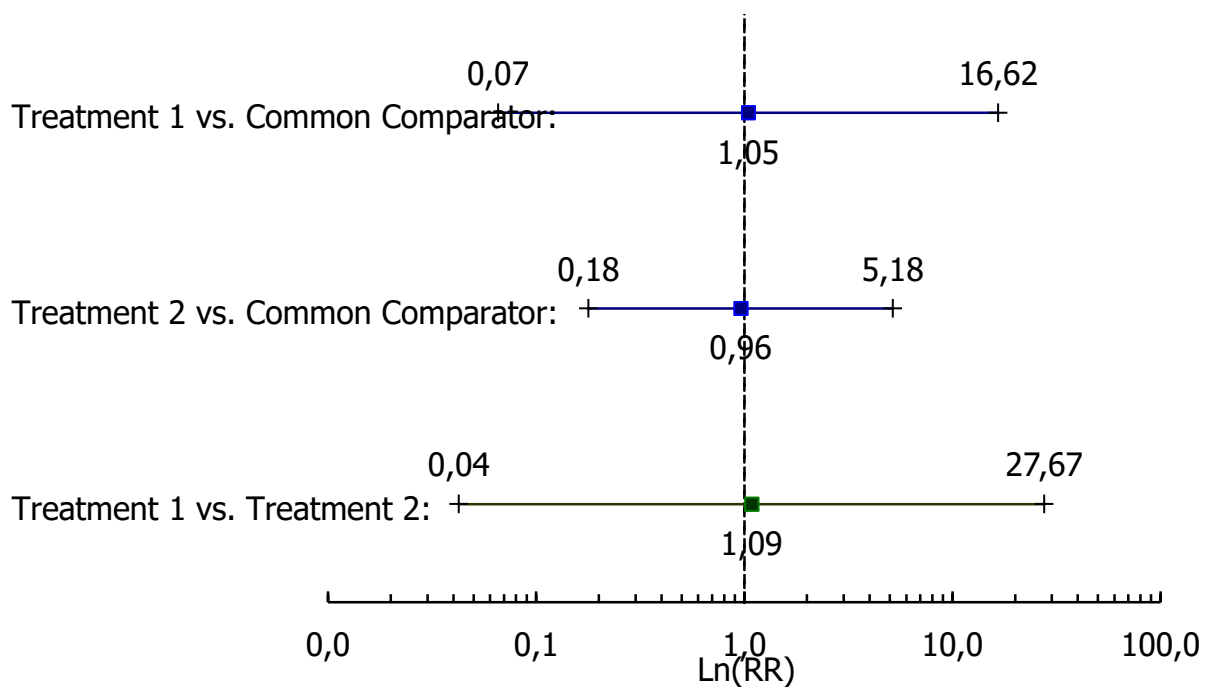
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE - hemoliza (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



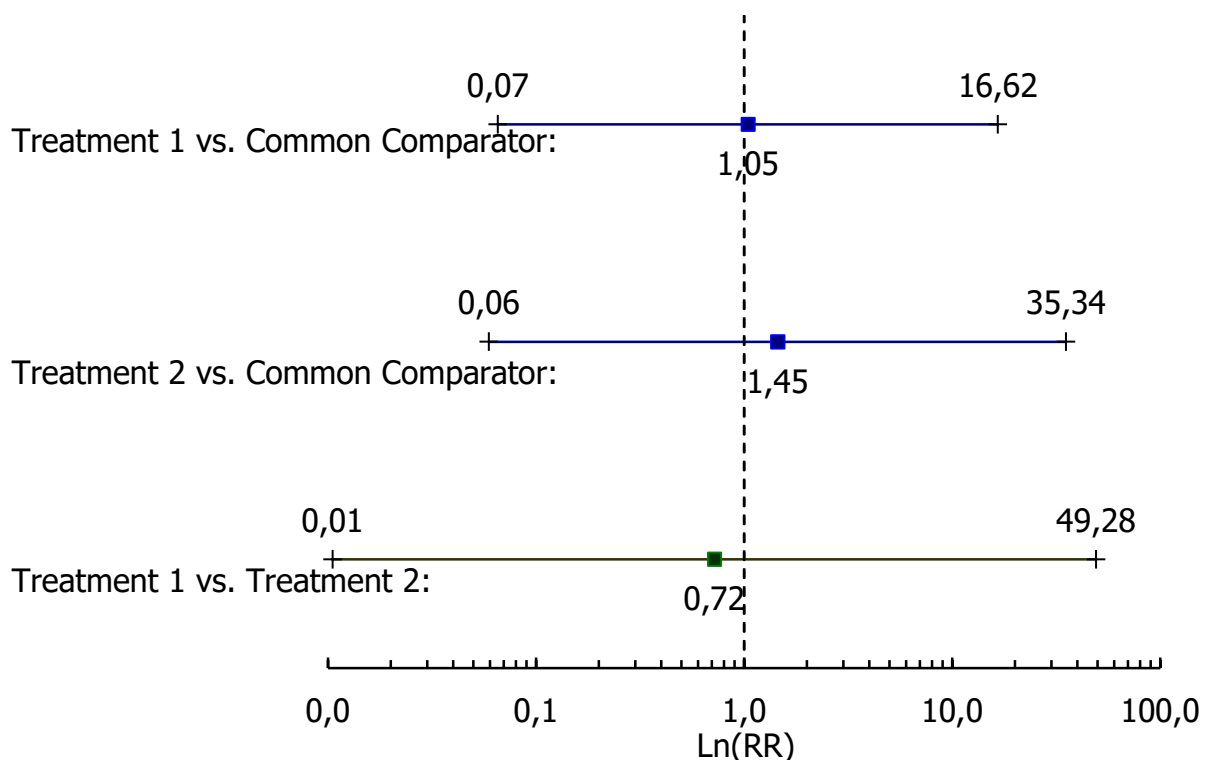
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – migotanie przedsionków (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



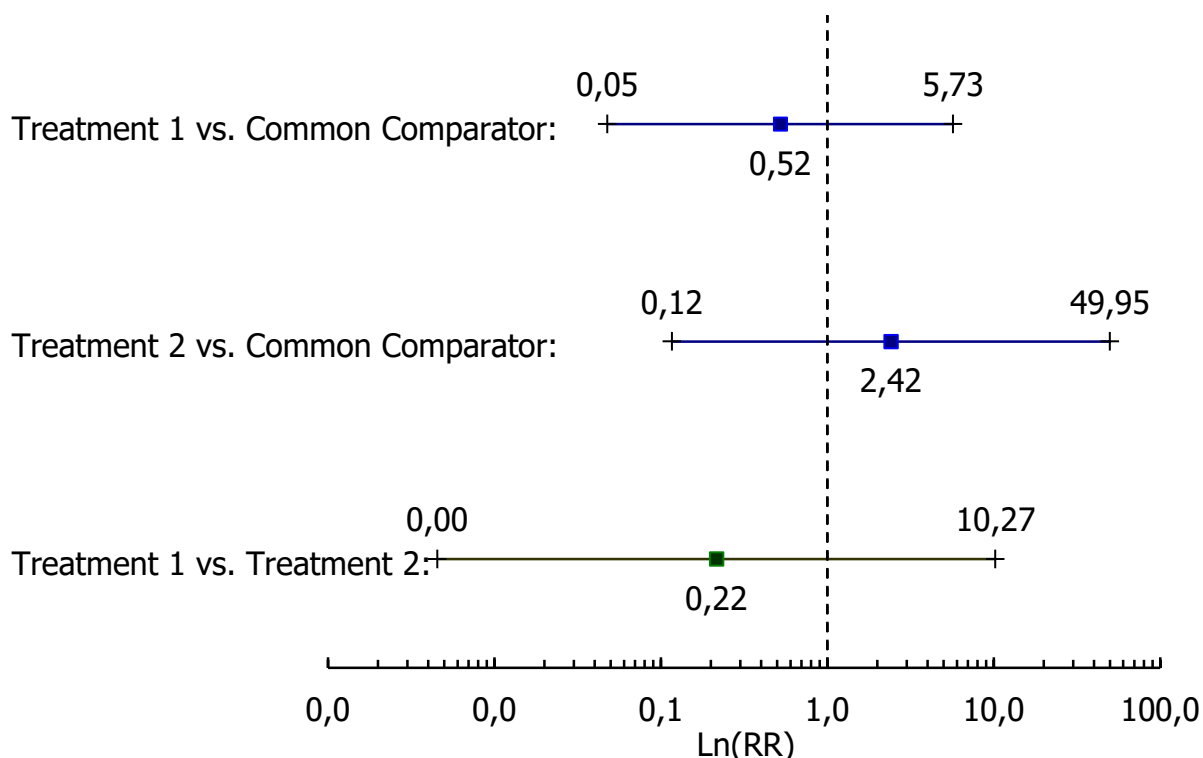
Wykres 32. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – niewydolność serca (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



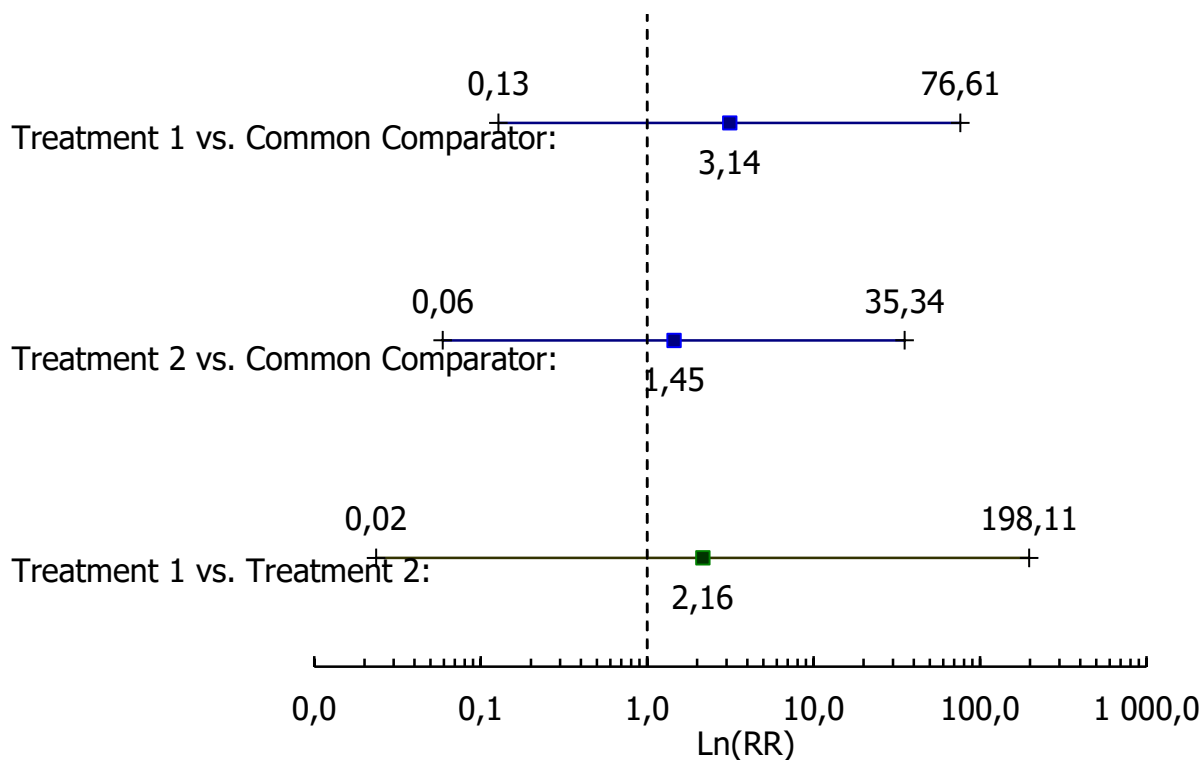
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zawał mięśnia sercowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



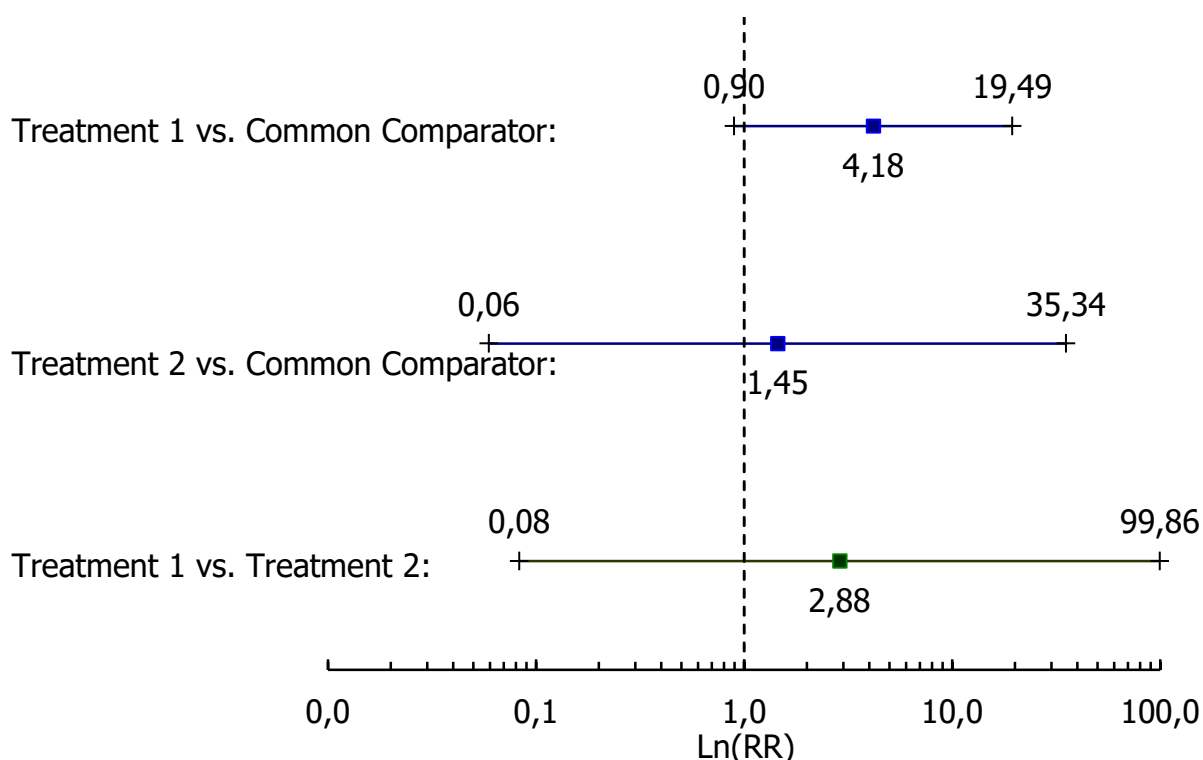
Wykres 34. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zastoinowa niewydolność serca (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



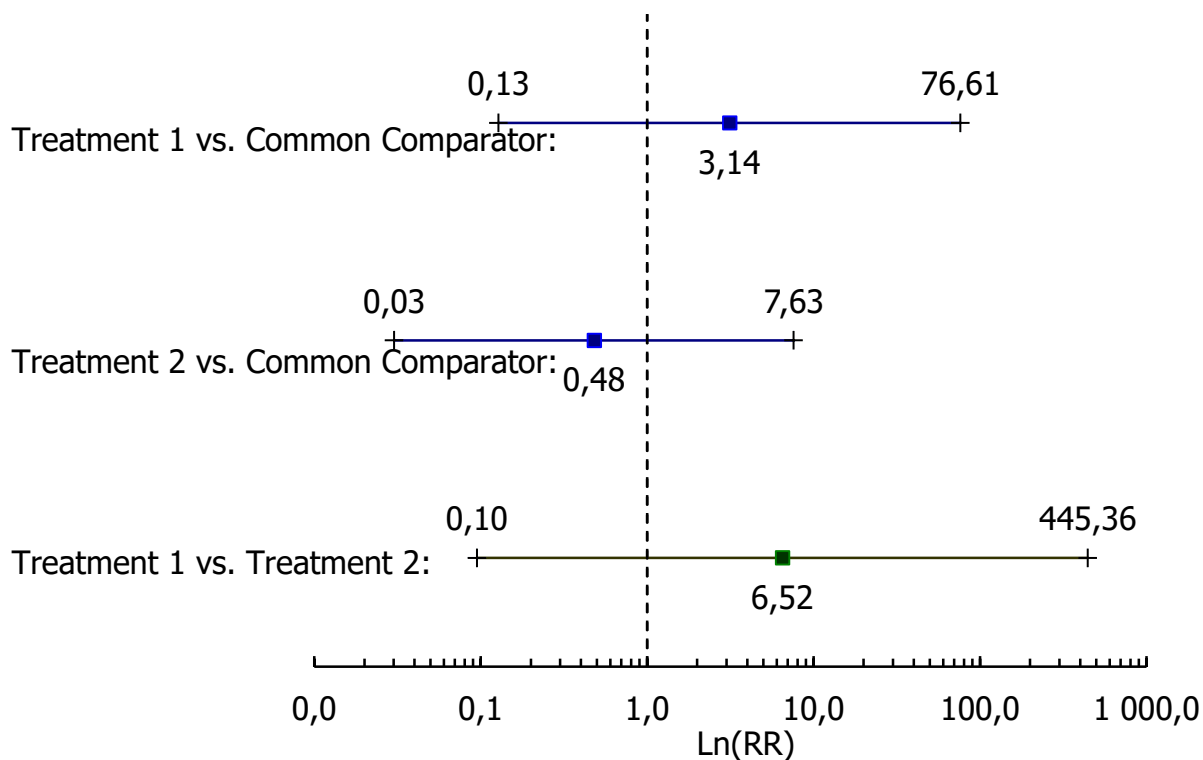
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – biegunka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



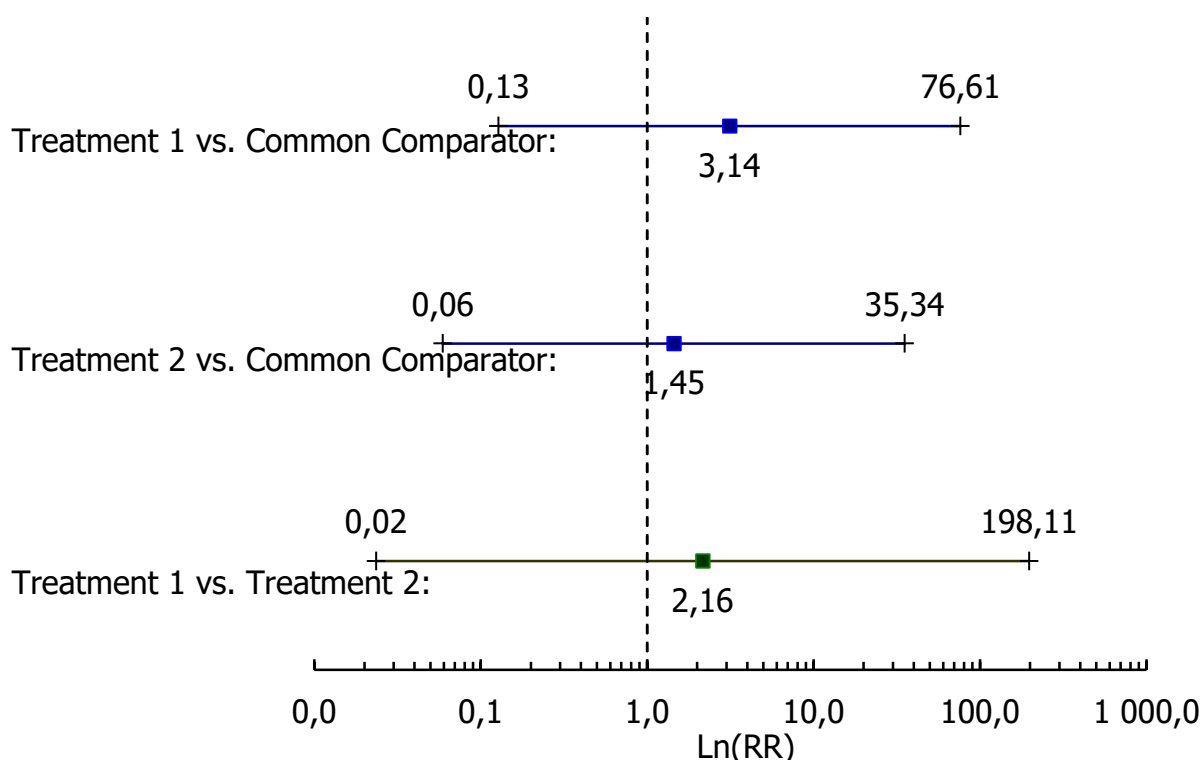
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – nieżyt żołądka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



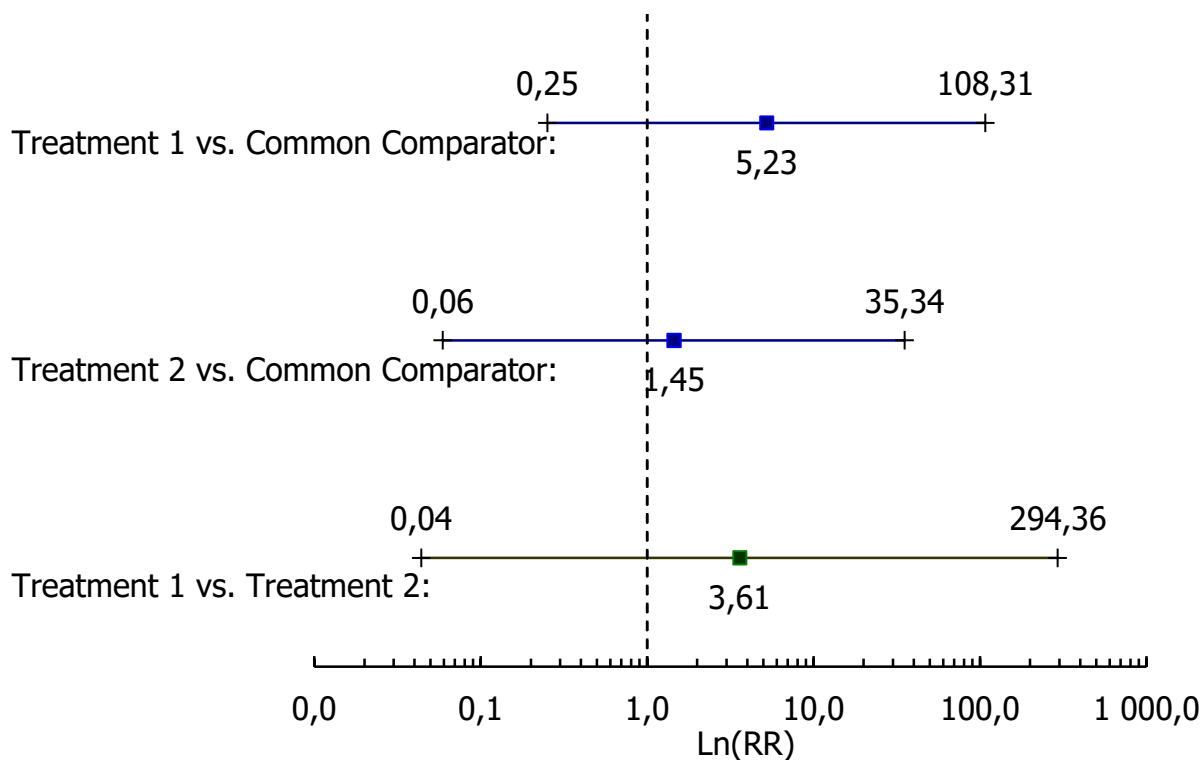
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – gorączka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



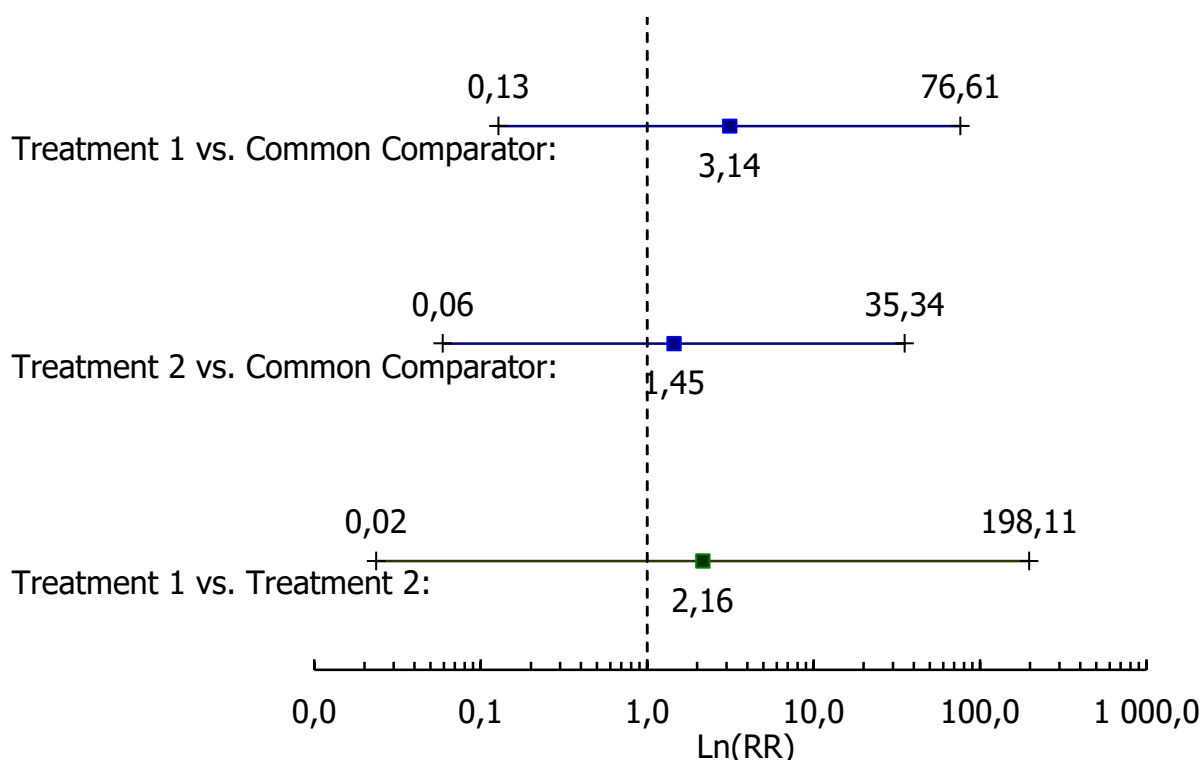
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – ból w klatce piersiowej (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



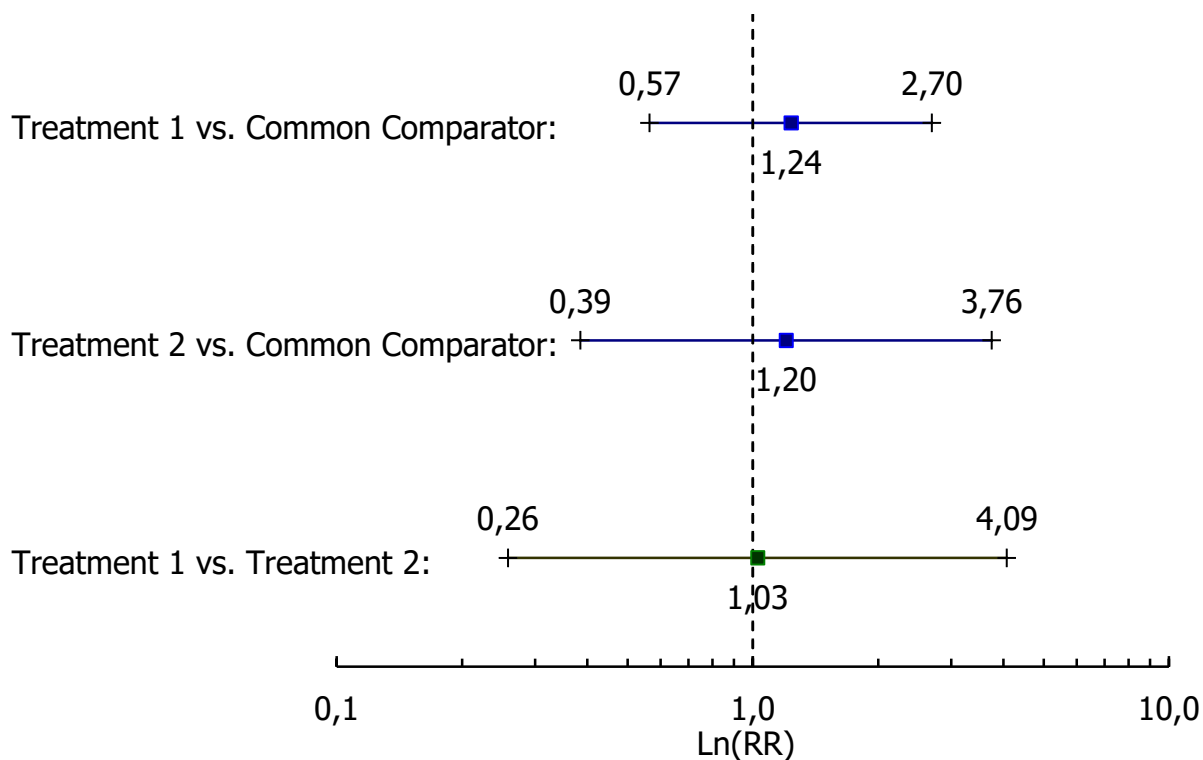
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zgon (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



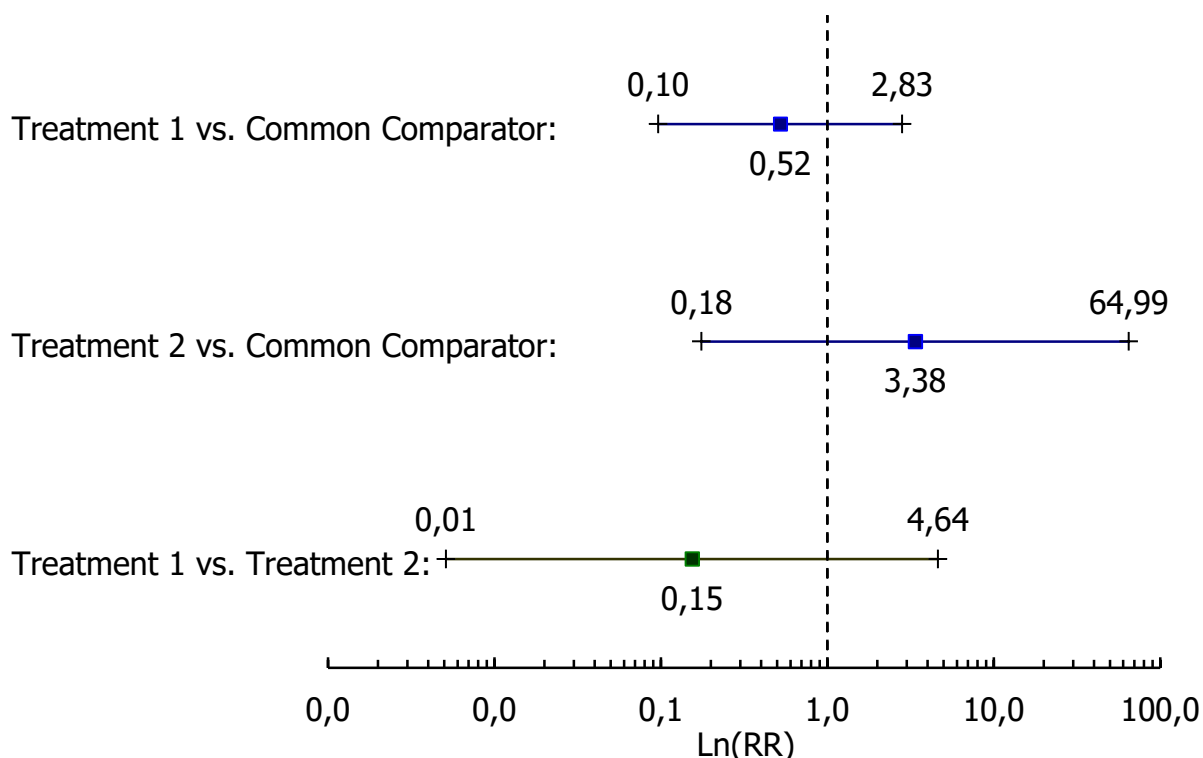
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie pęcherzyka żółciowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



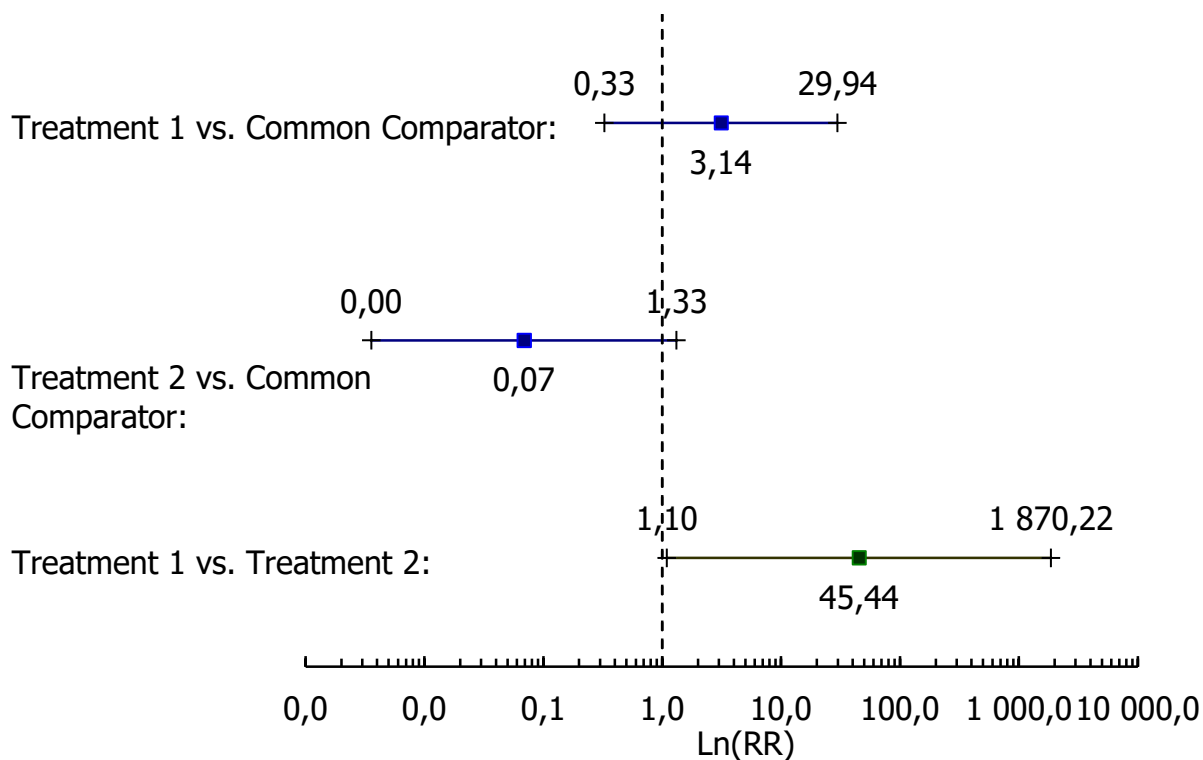
Wykres 41. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – reakcje anafilaktyczne (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



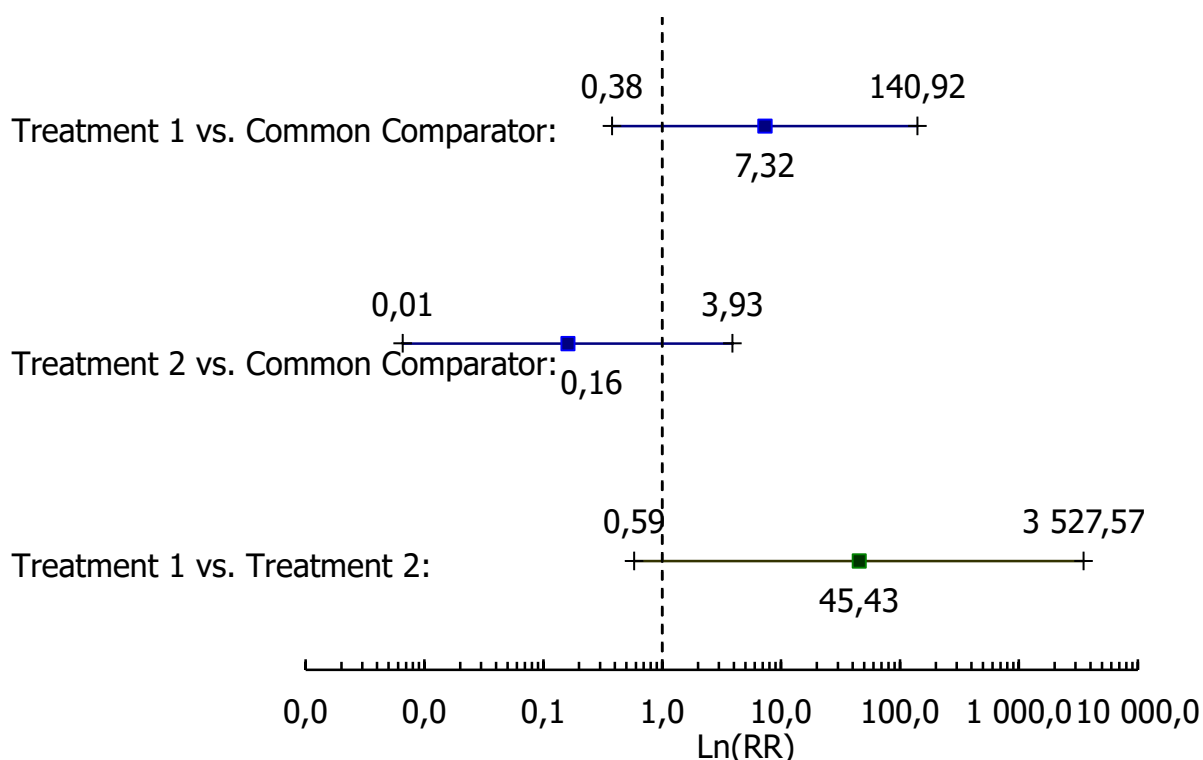
Wykres 42. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



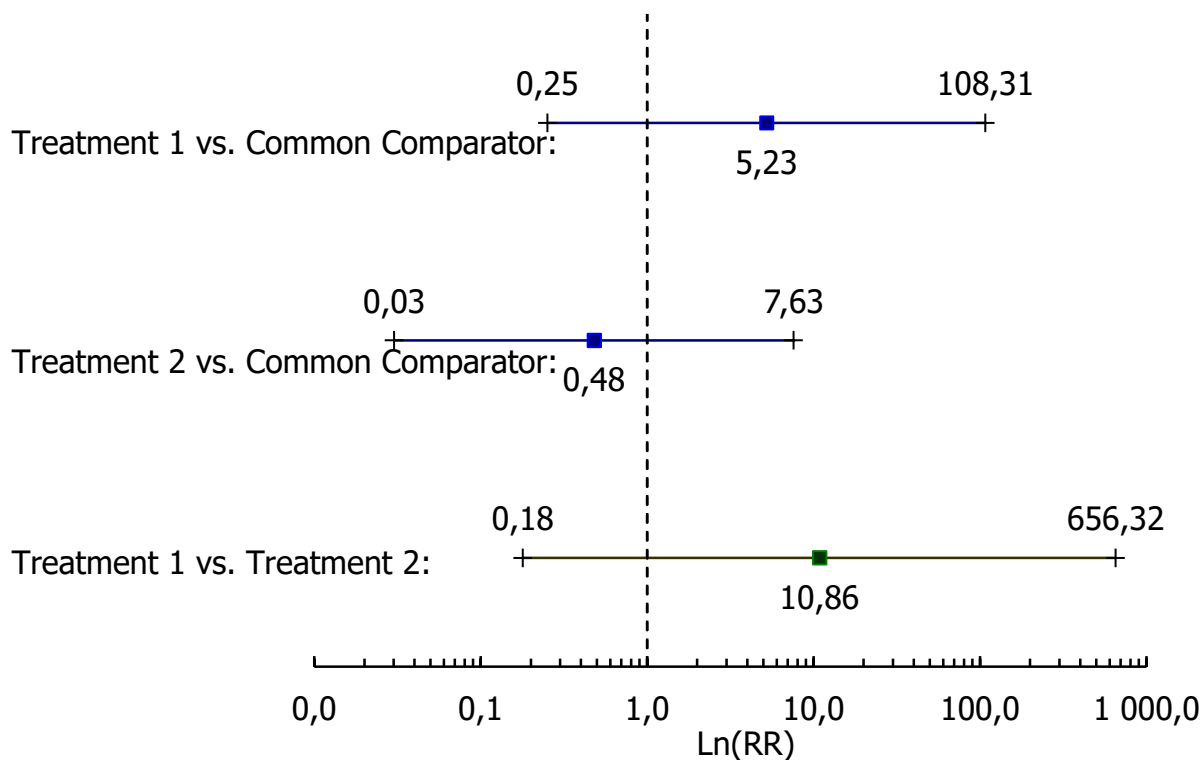
Wykres 43. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – neutropenia z posocznicą (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



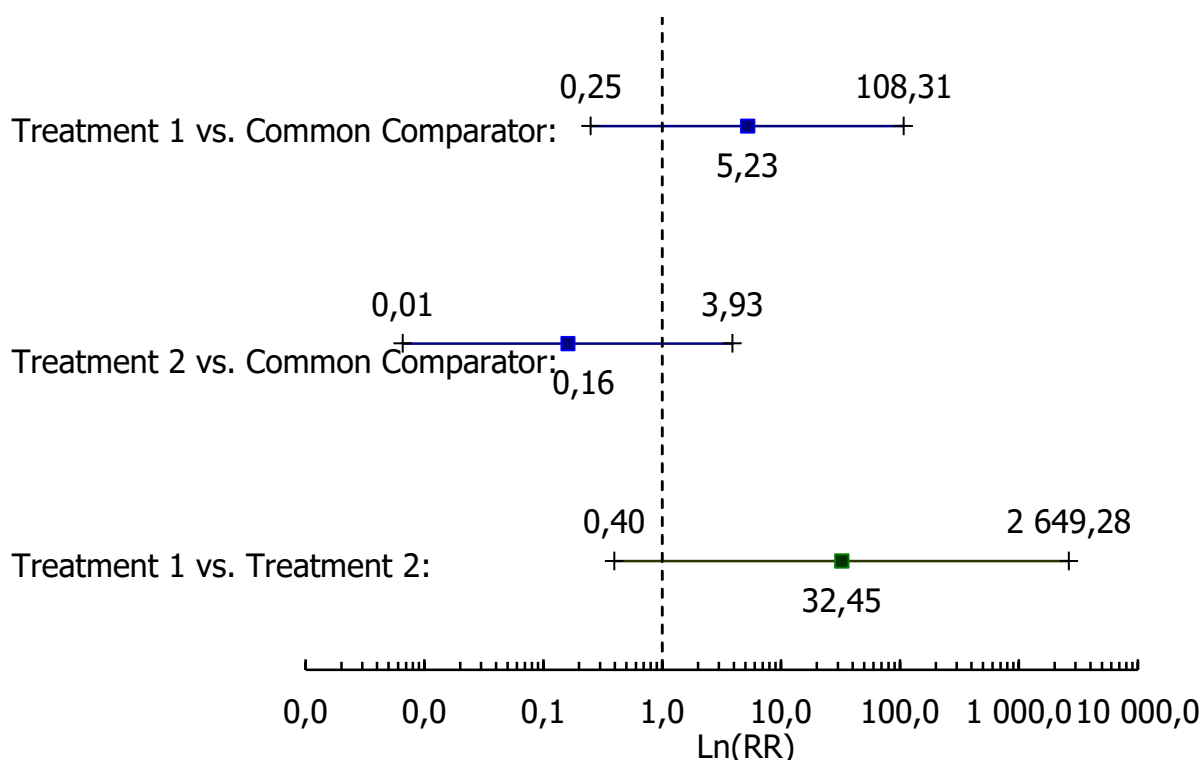
Wykres 44. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – sepsa (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



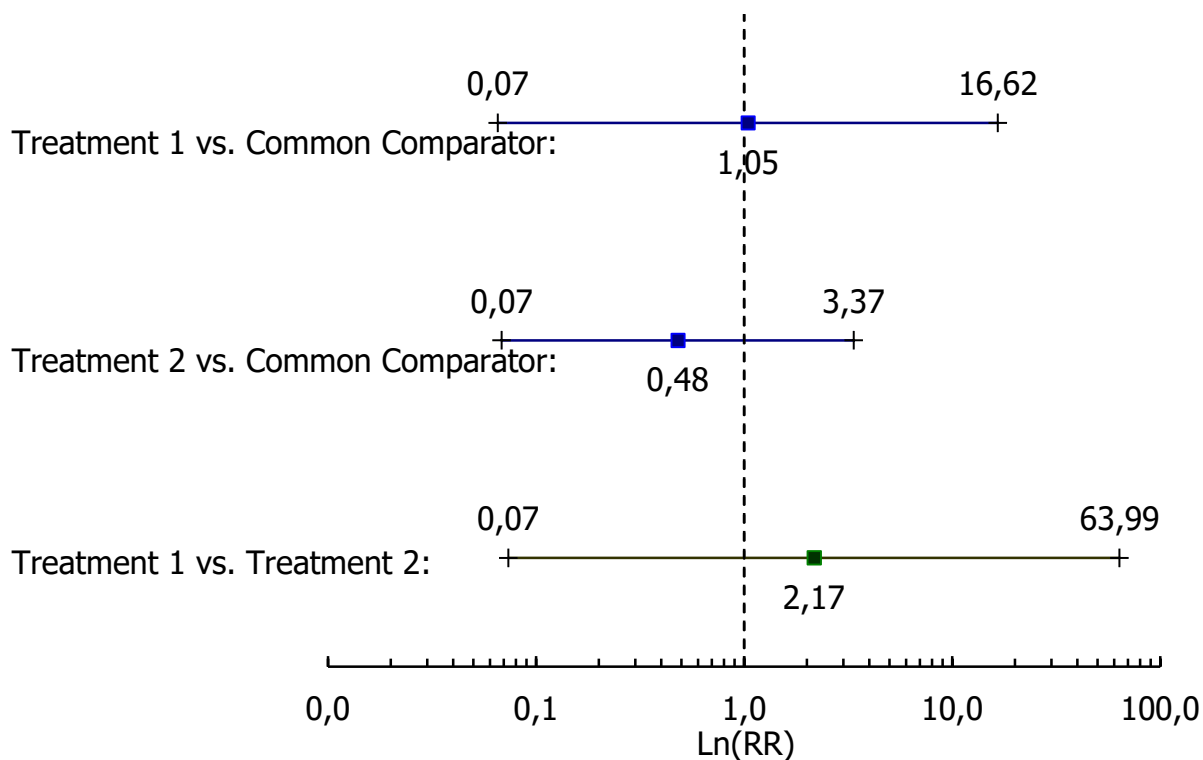
Wykres 45. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie tkanki łącznej (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



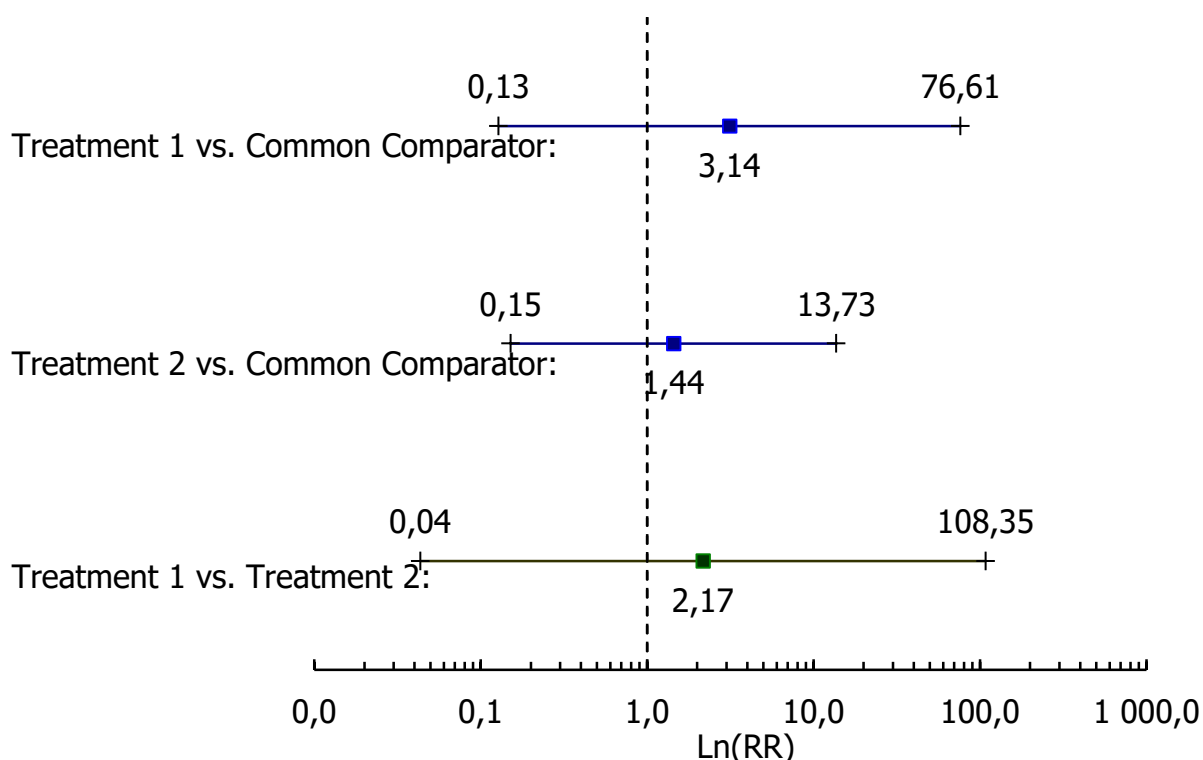
Wykres 46. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – infekcje (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



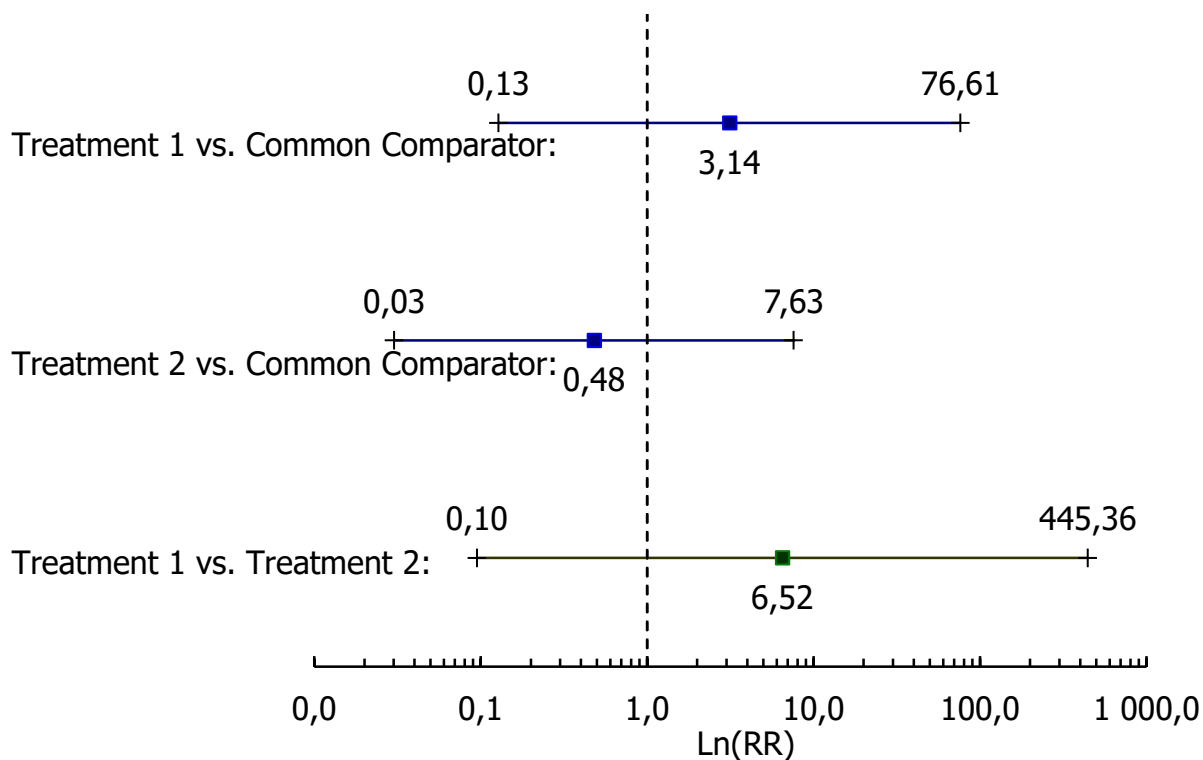
Wykres 47. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – infekcje płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



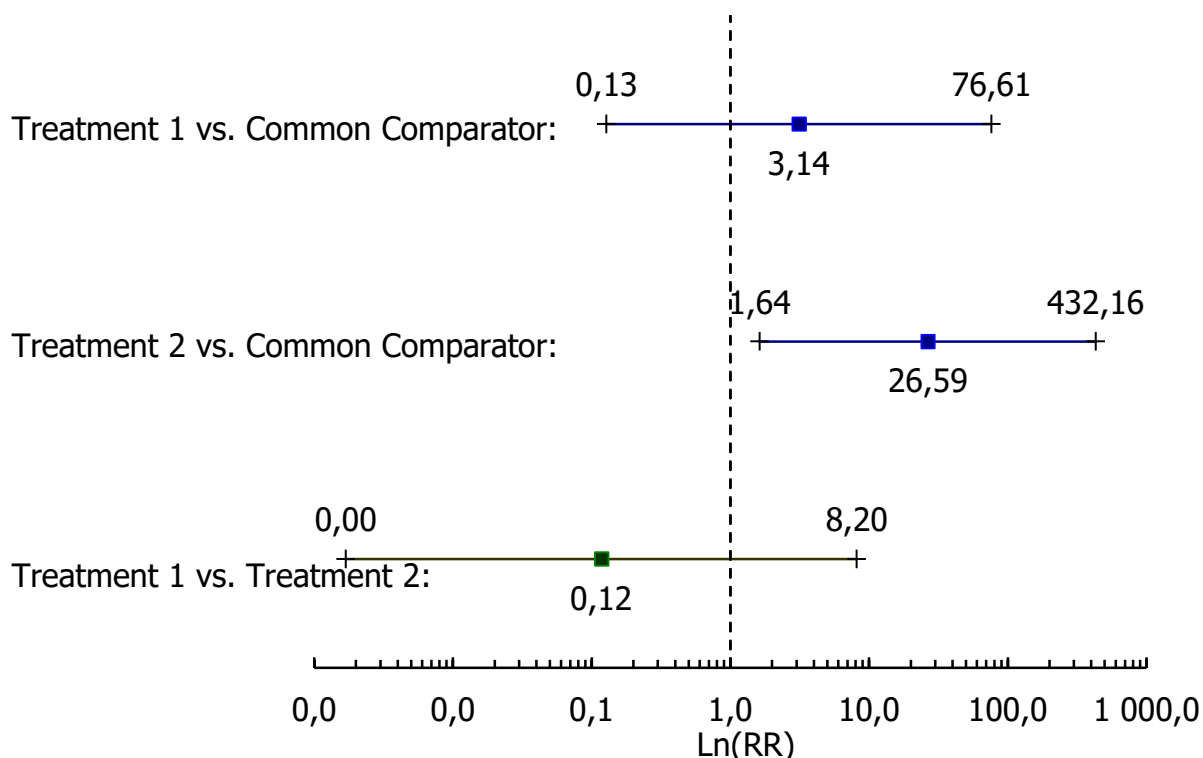
Wykres 48. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – infekcje płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



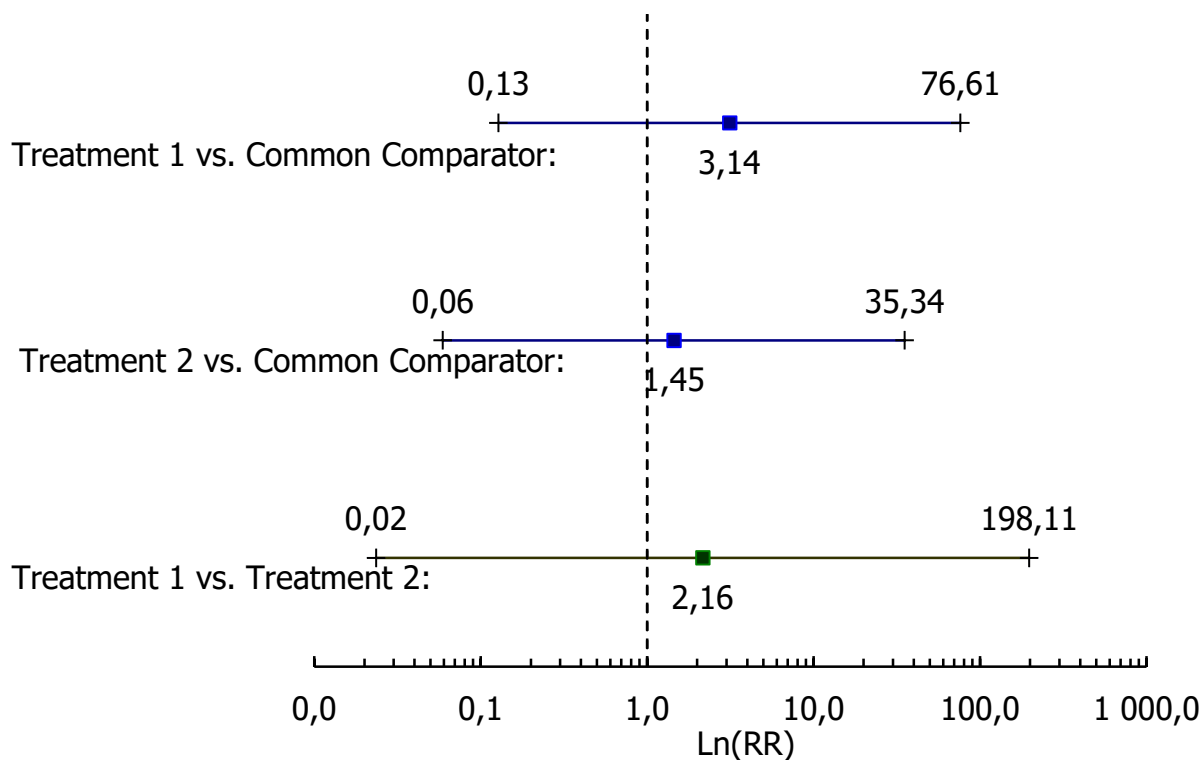
Wykres 49. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zakażenie dróg moczowych (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



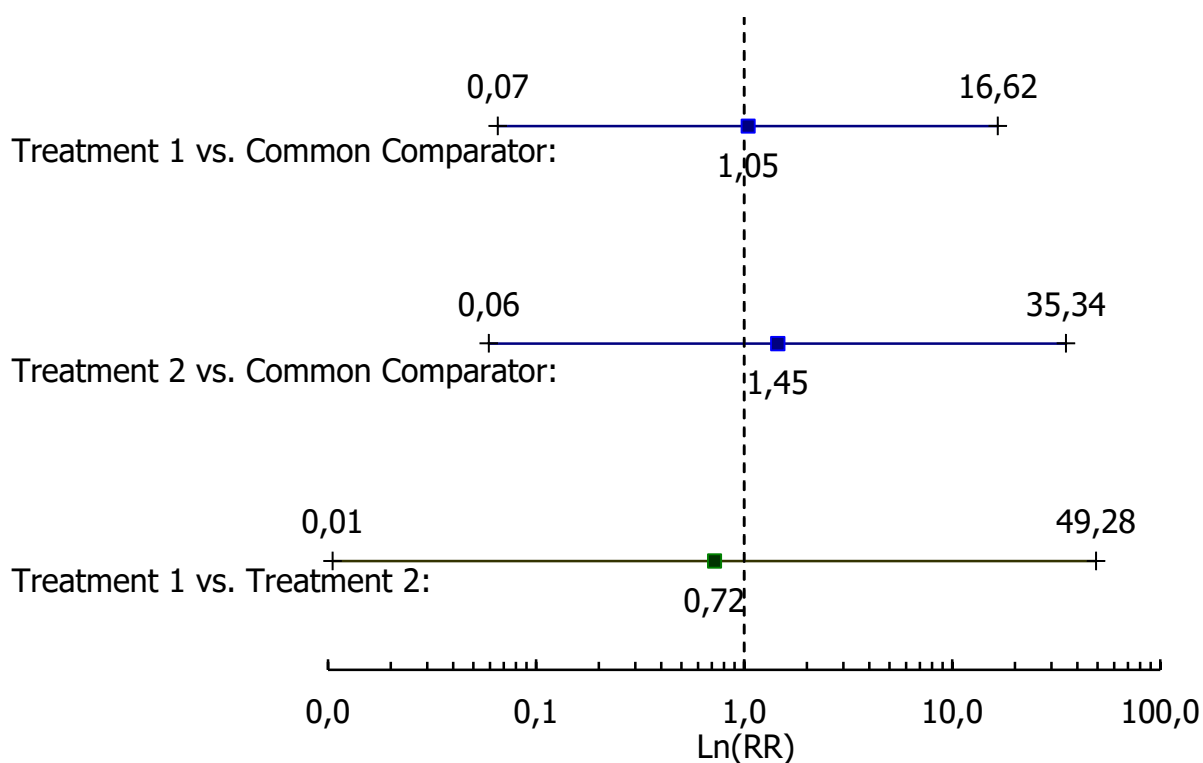
Wykres 50. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zakażenia górnych dróg oddechowych (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



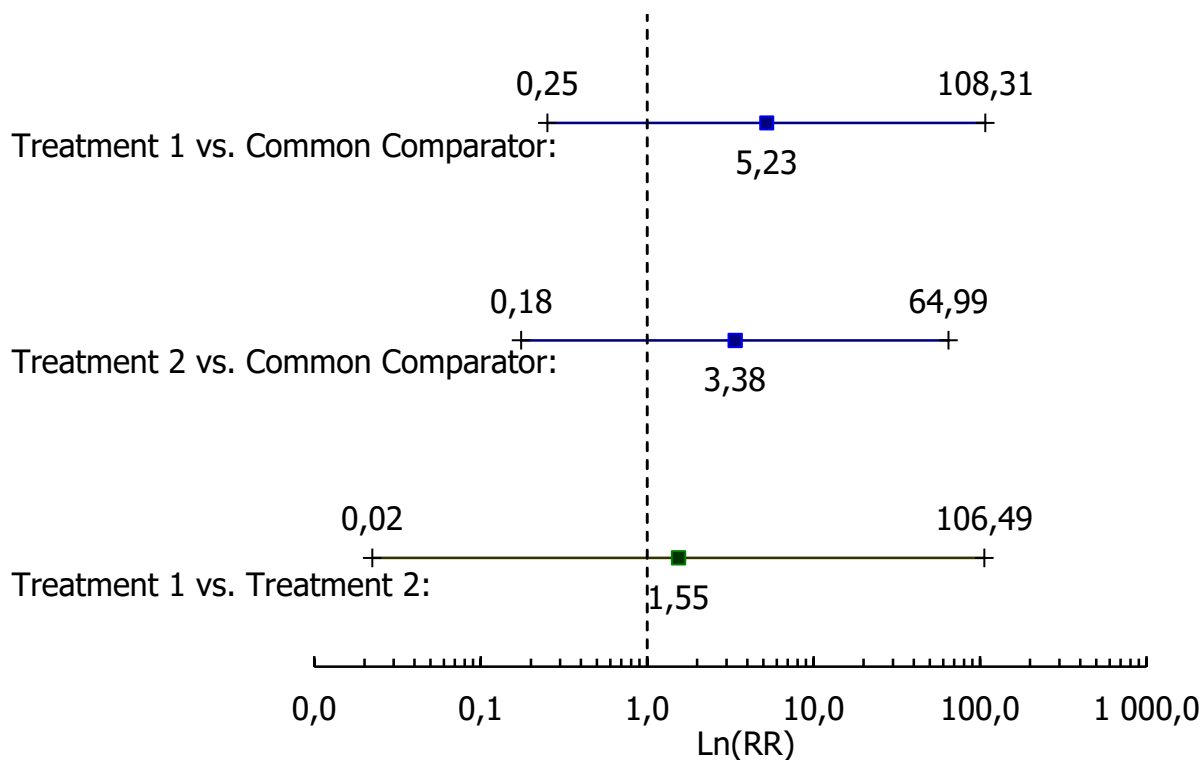
Wykres 51. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – reakcje związane z wlewem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



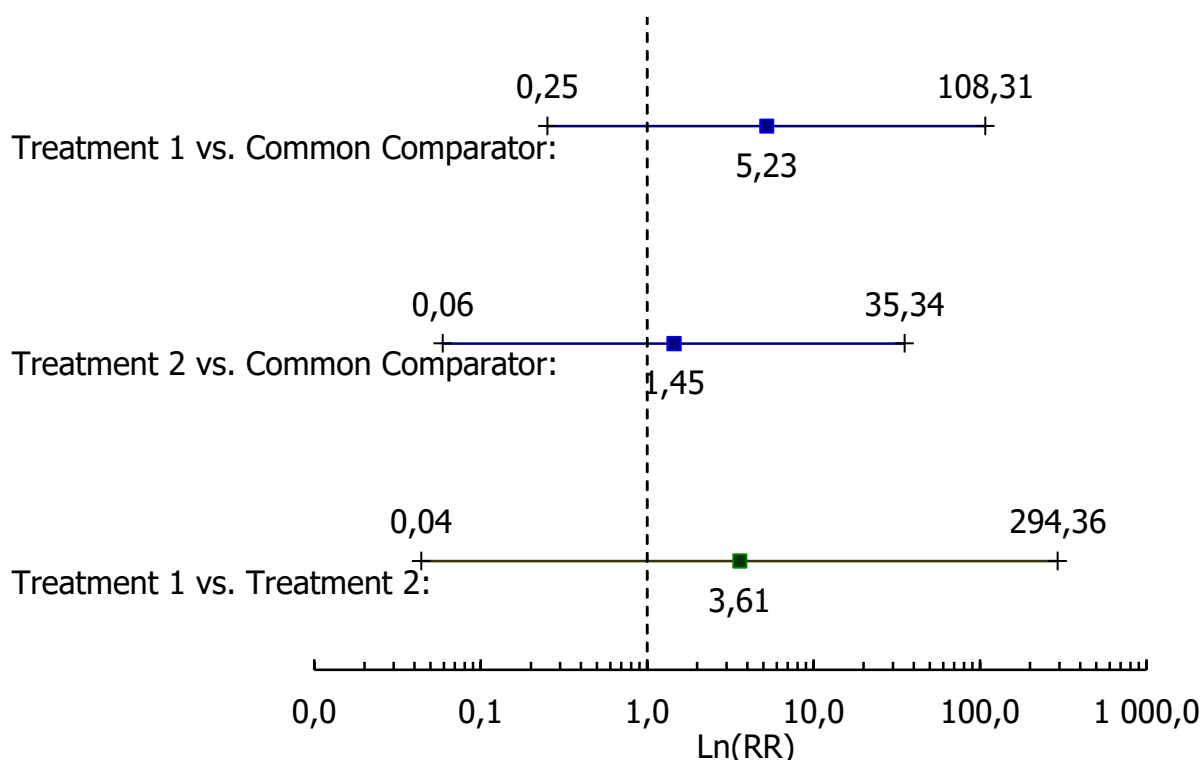
Wykres 52. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – krwiak podtwardówkowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



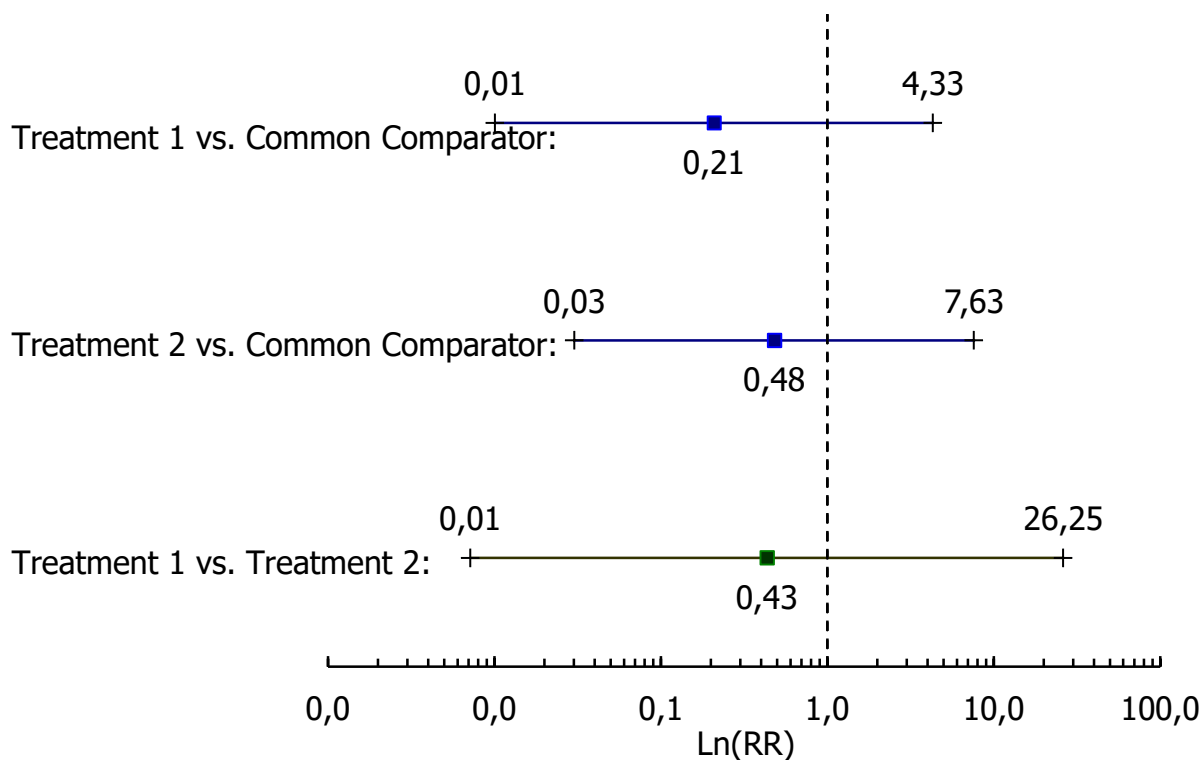
Wykres 53. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – hiperglikemia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



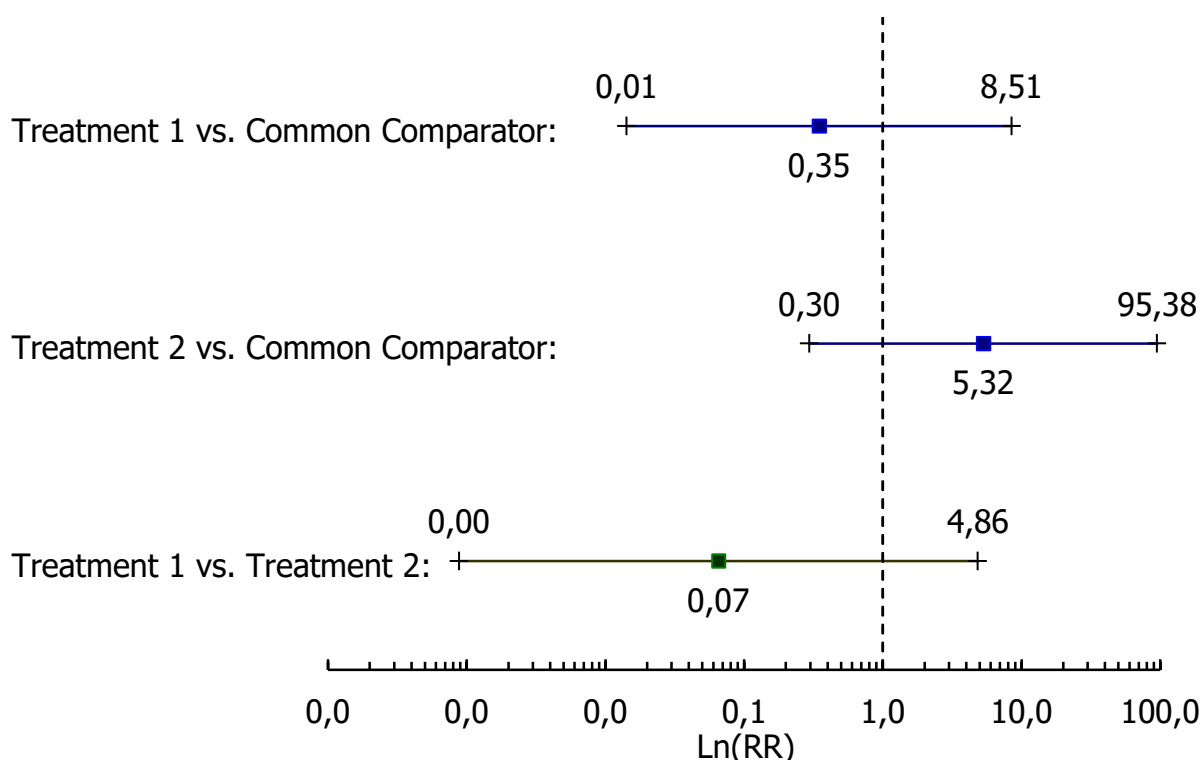
Wykres 54. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zespół lizy guza (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



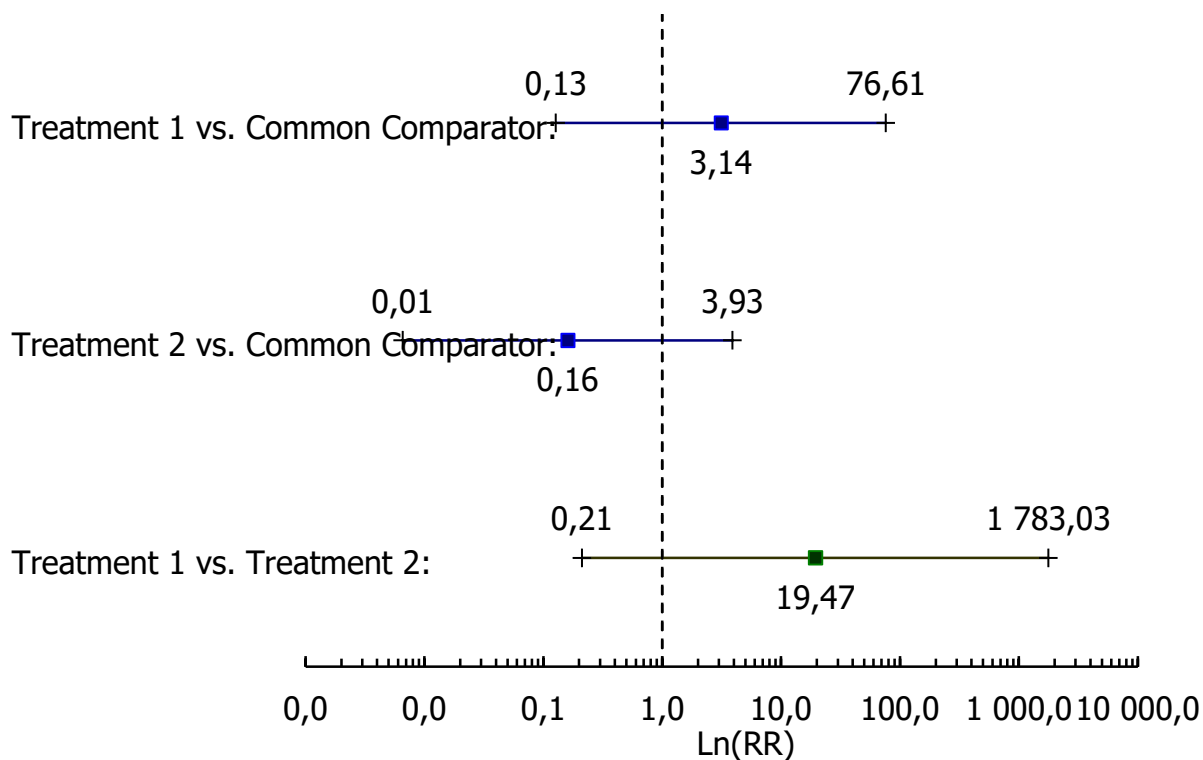
Wykres 55. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak jelita grubego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



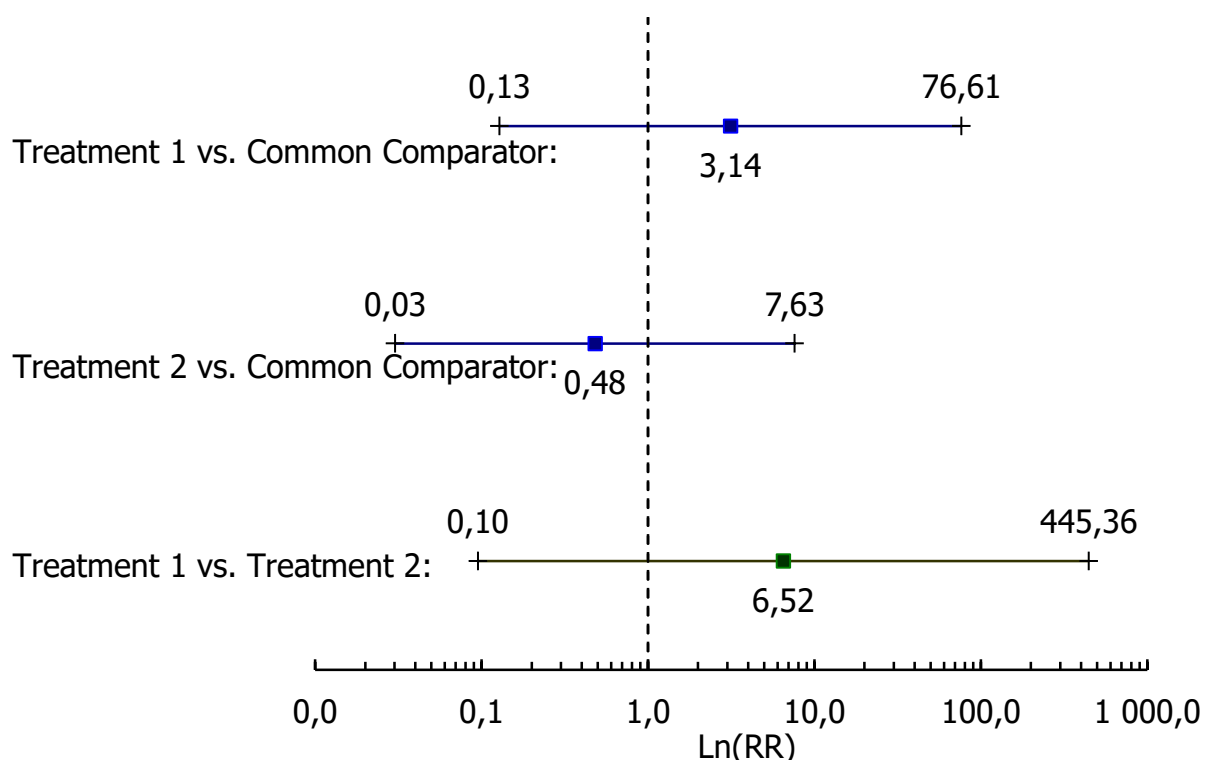
Wykres 56. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak płaskonabłonkowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



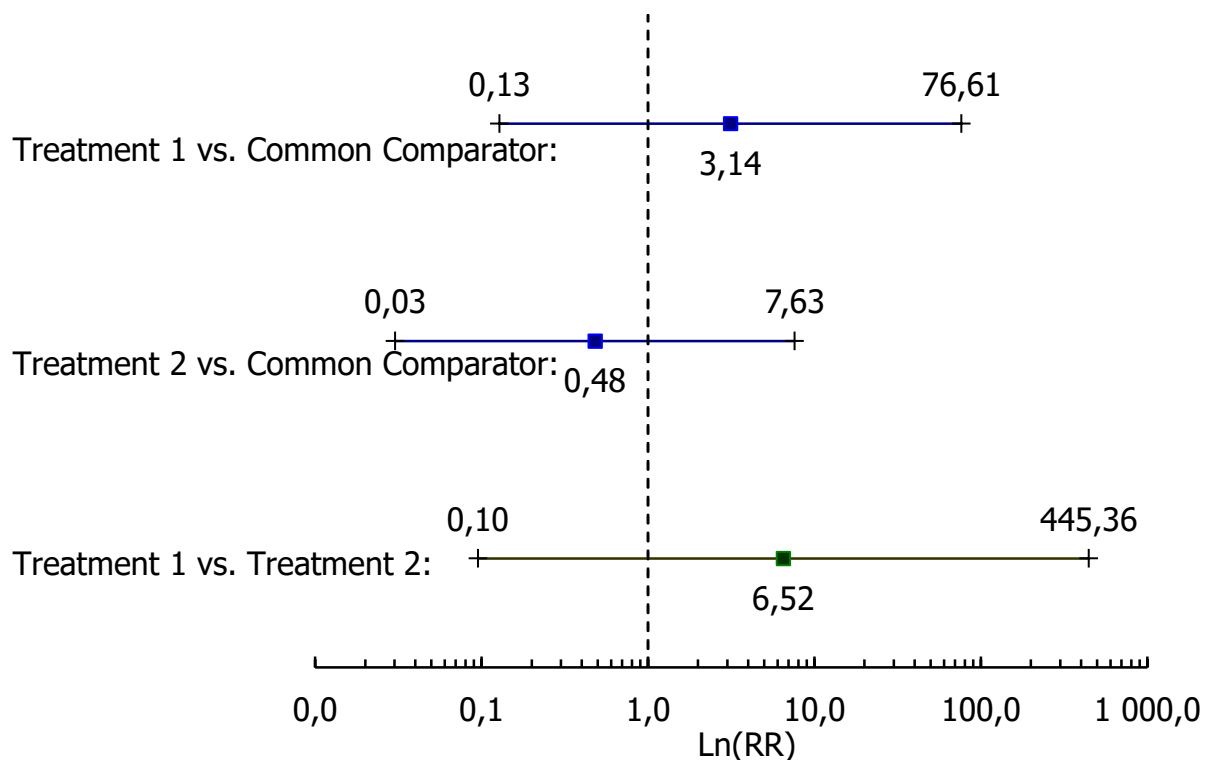
Wykres 57. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak podstawnomórkowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



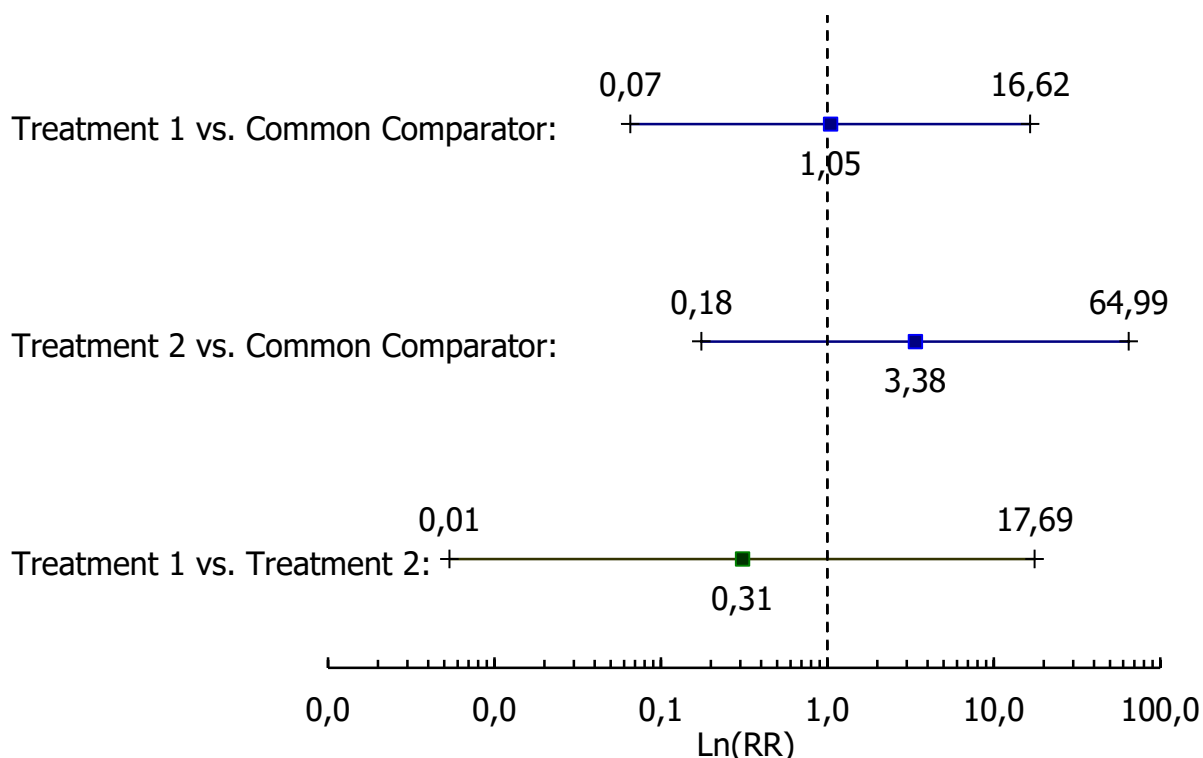
Wykres 58. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



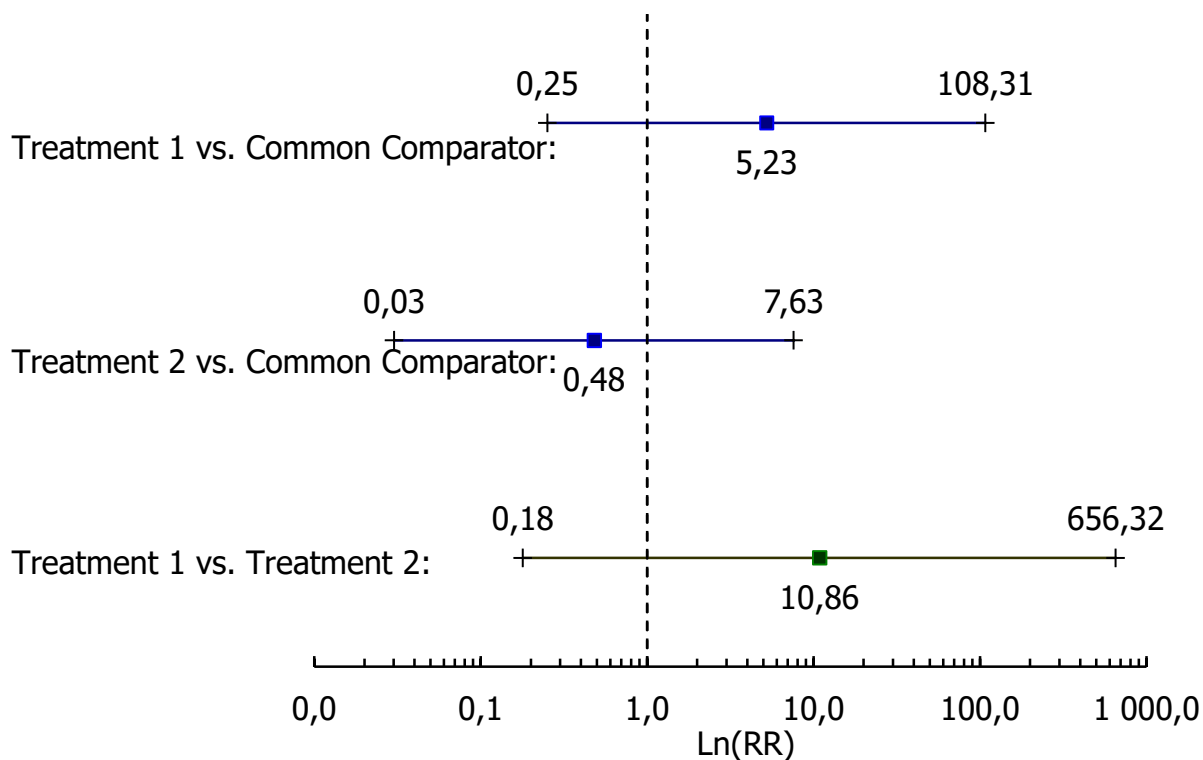
Wykres 59. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – gruźlica płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



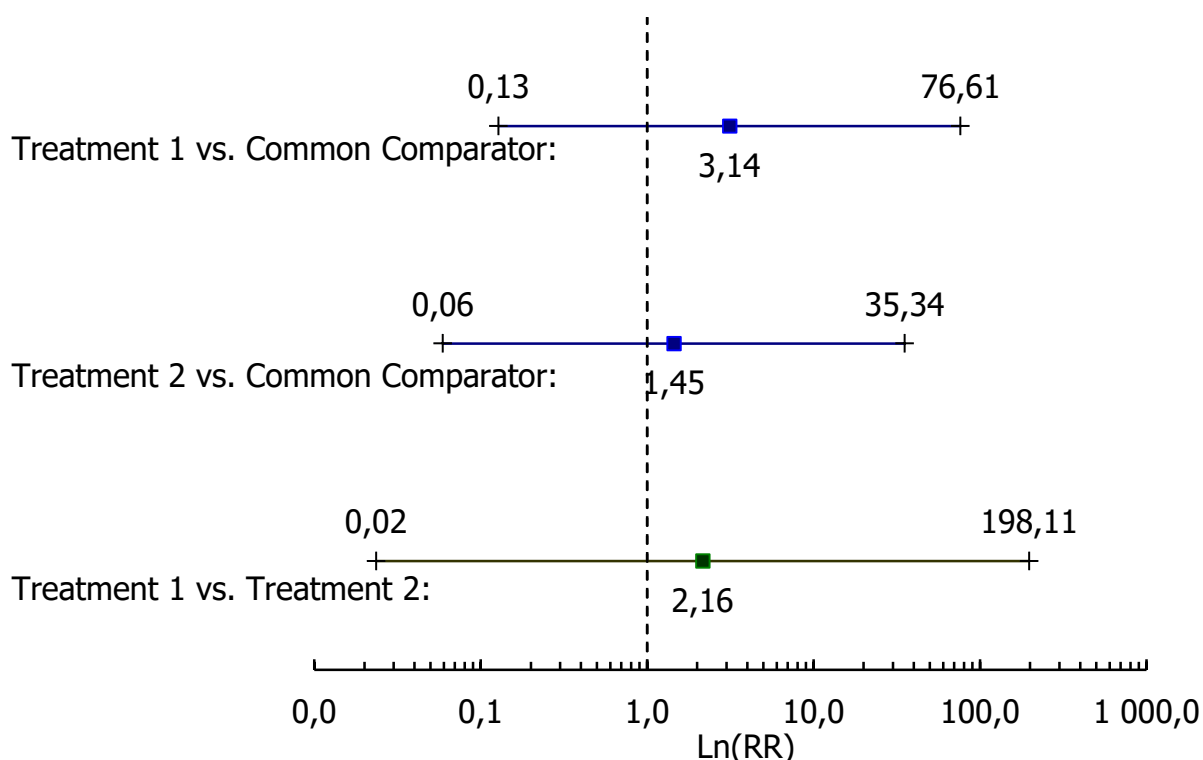
Wykres 60. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – rak prostaty (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



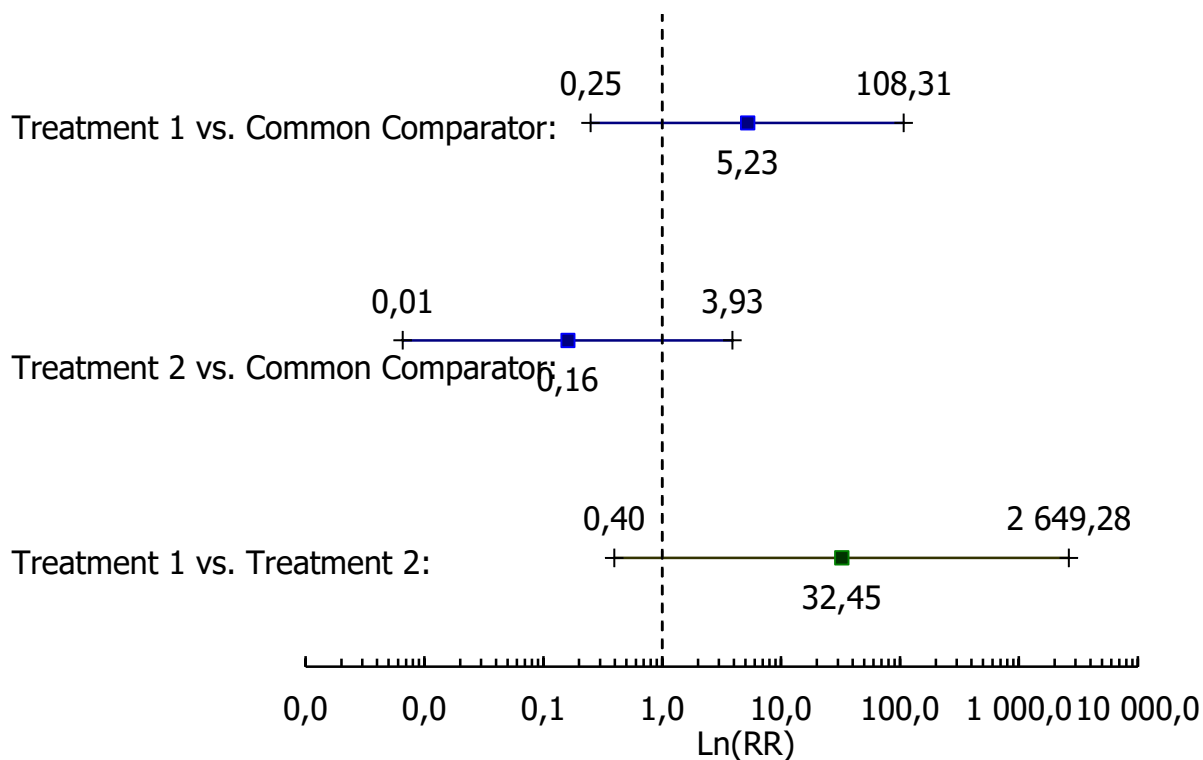
Wykres 61. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – udar mózgu (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



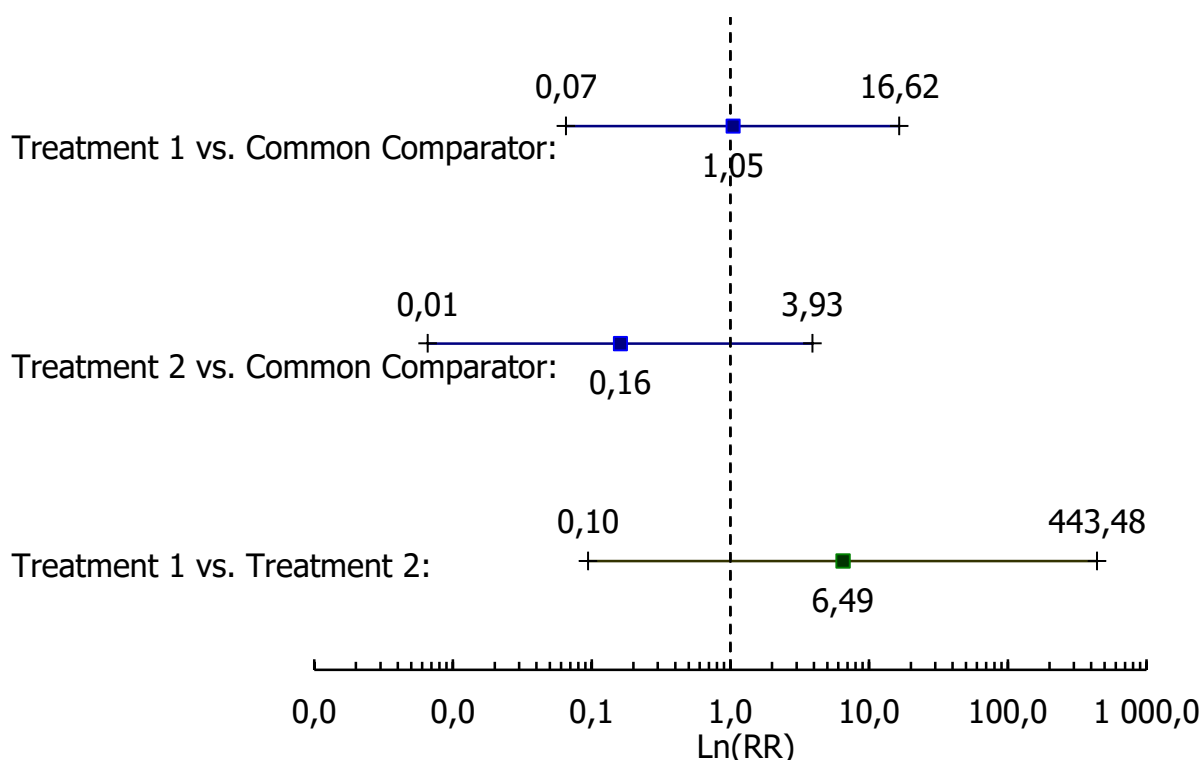
Wykres 62. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – omdlenie (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



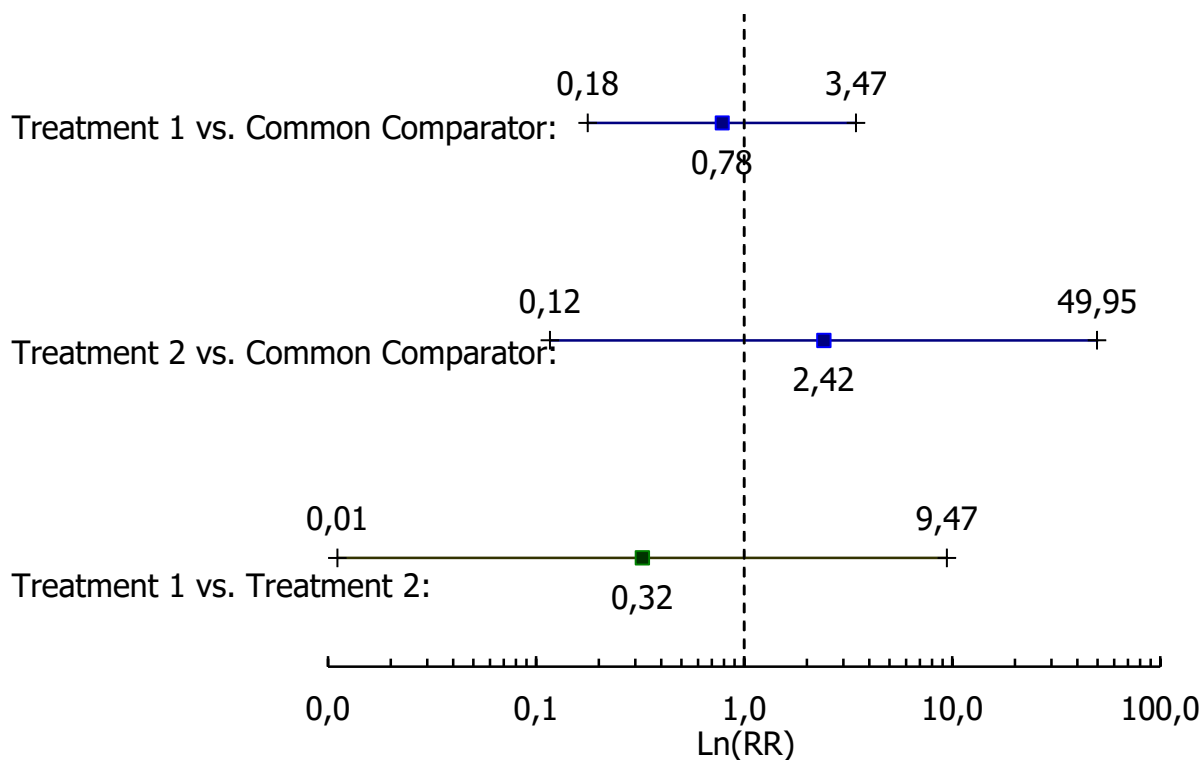
Wykres 63. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



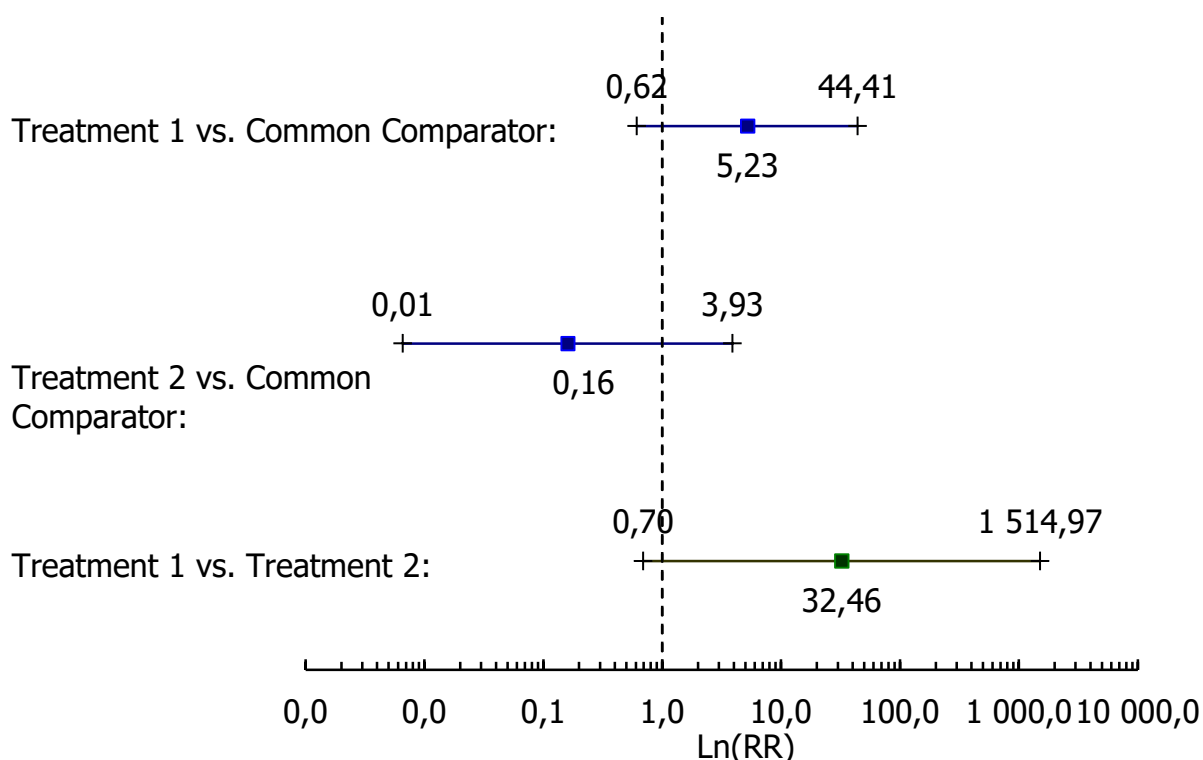
Wykres 64. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – krwimocz (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



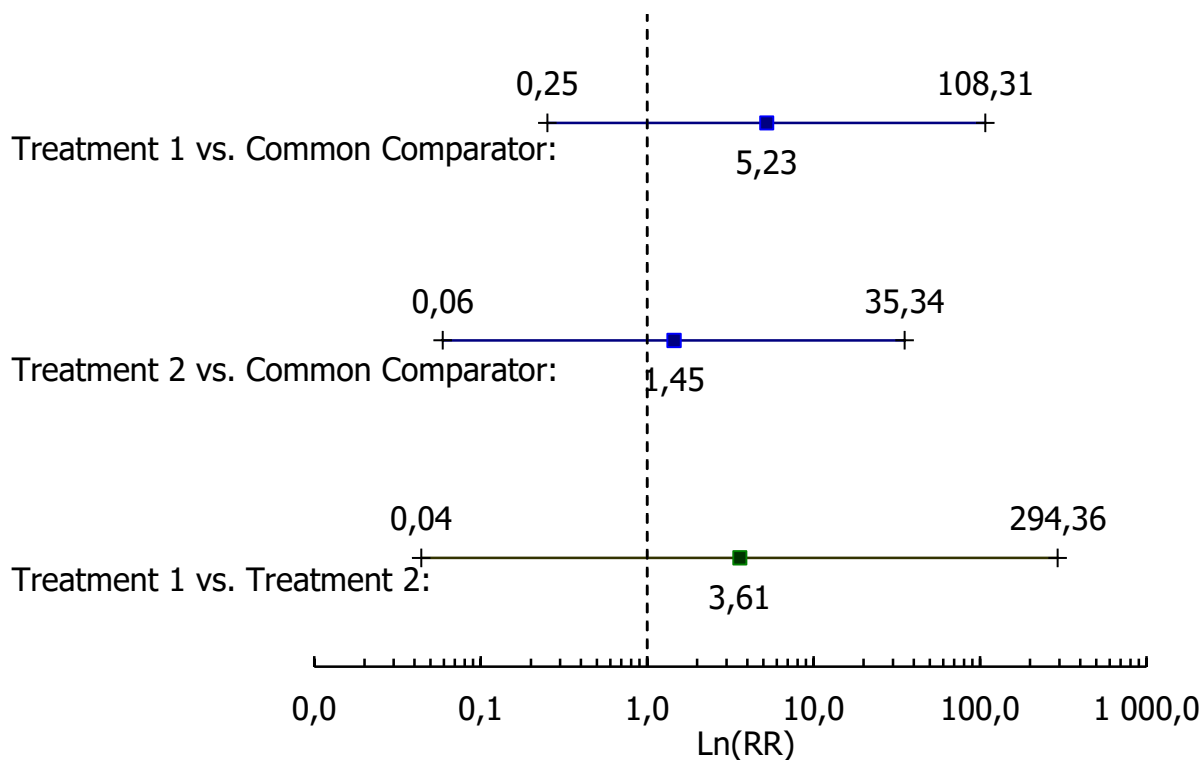
Wykres 65. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – niewydolność nerek (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



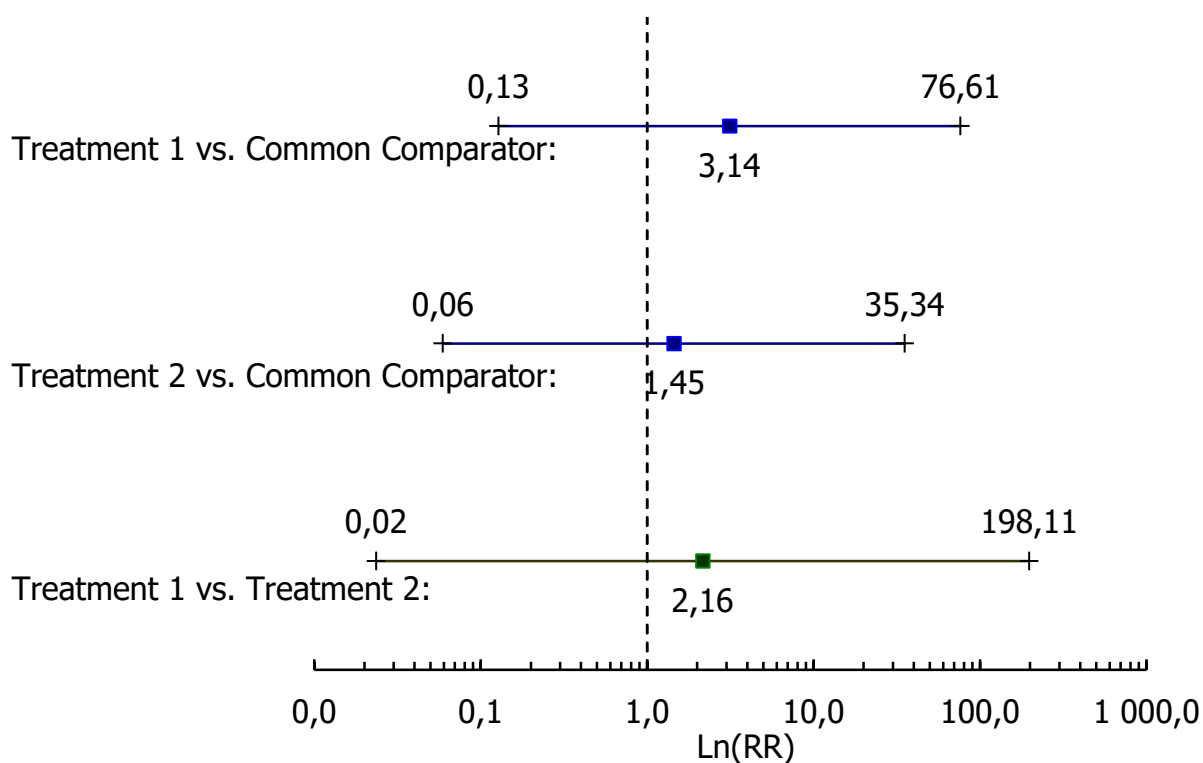
Wykres 66. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – wysięk (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



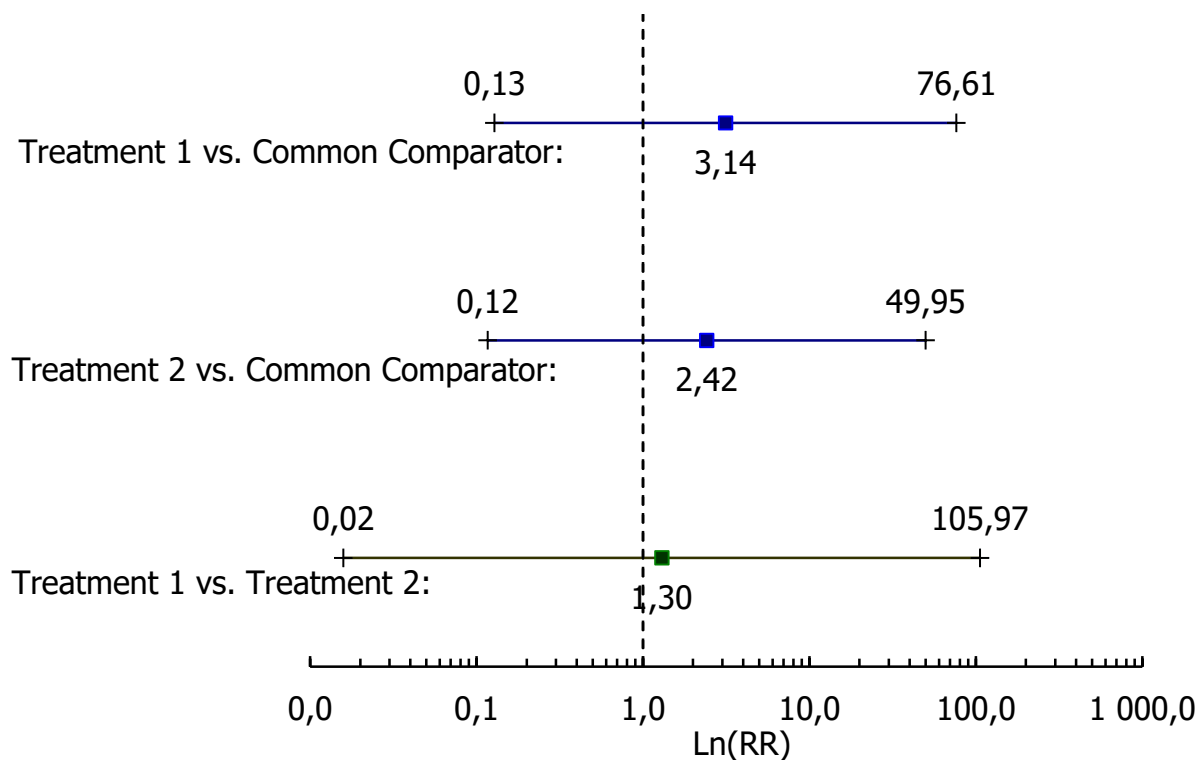
Wykres 67. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – niewydolność oddechowa (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



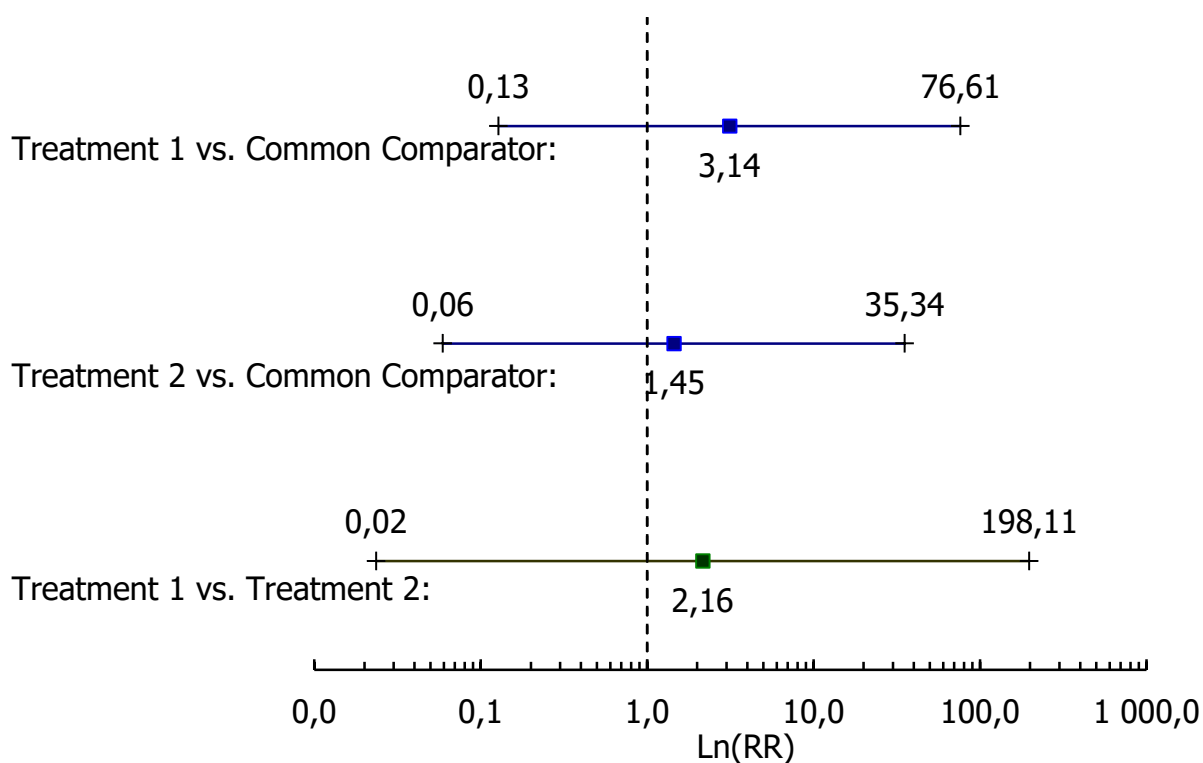
Wykres 68. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – obrzęk płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



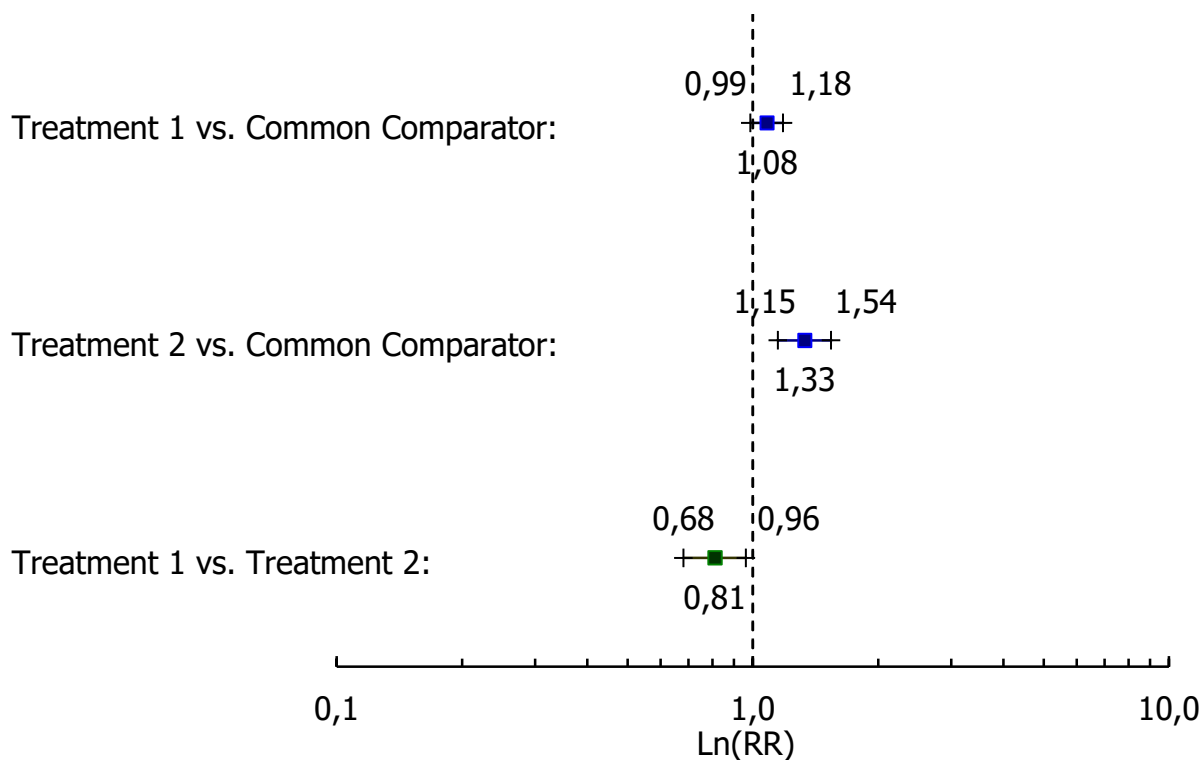
Wykres 69. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zapalenie płuc (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



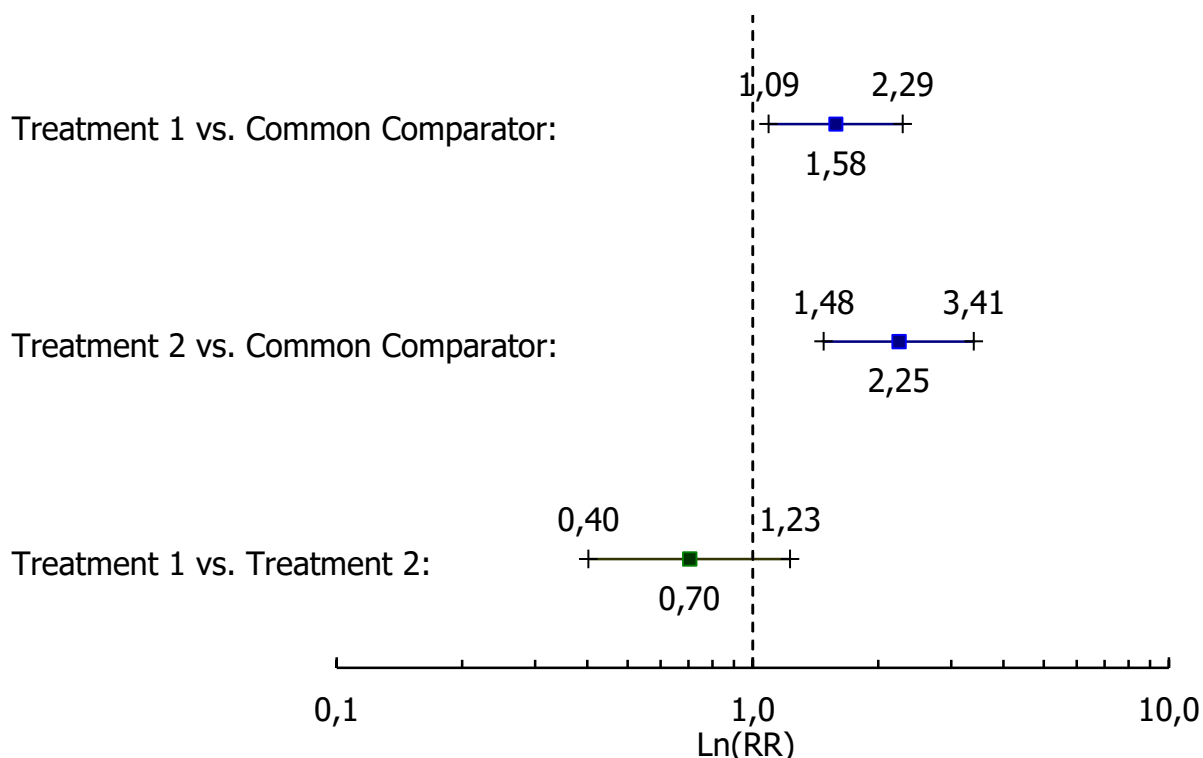
Wykres 70. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – zatorowość płucna (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



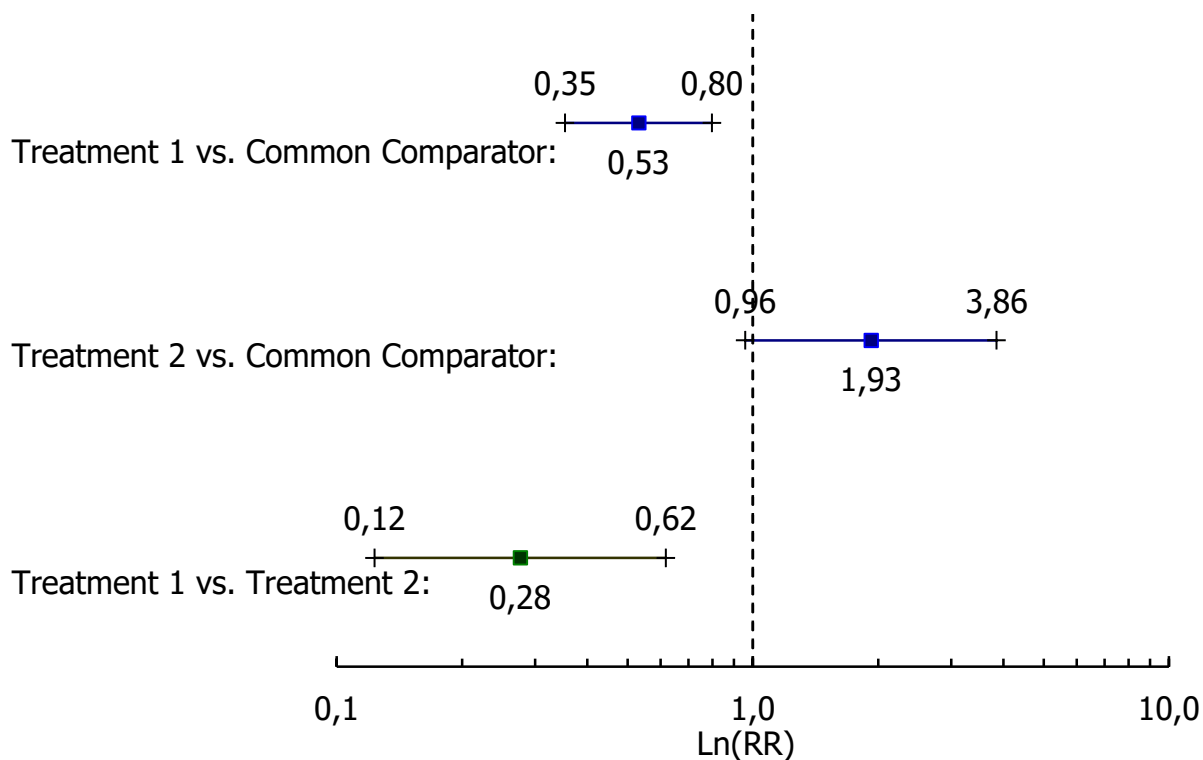
Wykres 71. Wynik porównania pośredniego: poszczególne SAE – wysypka grudkowo plamista (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



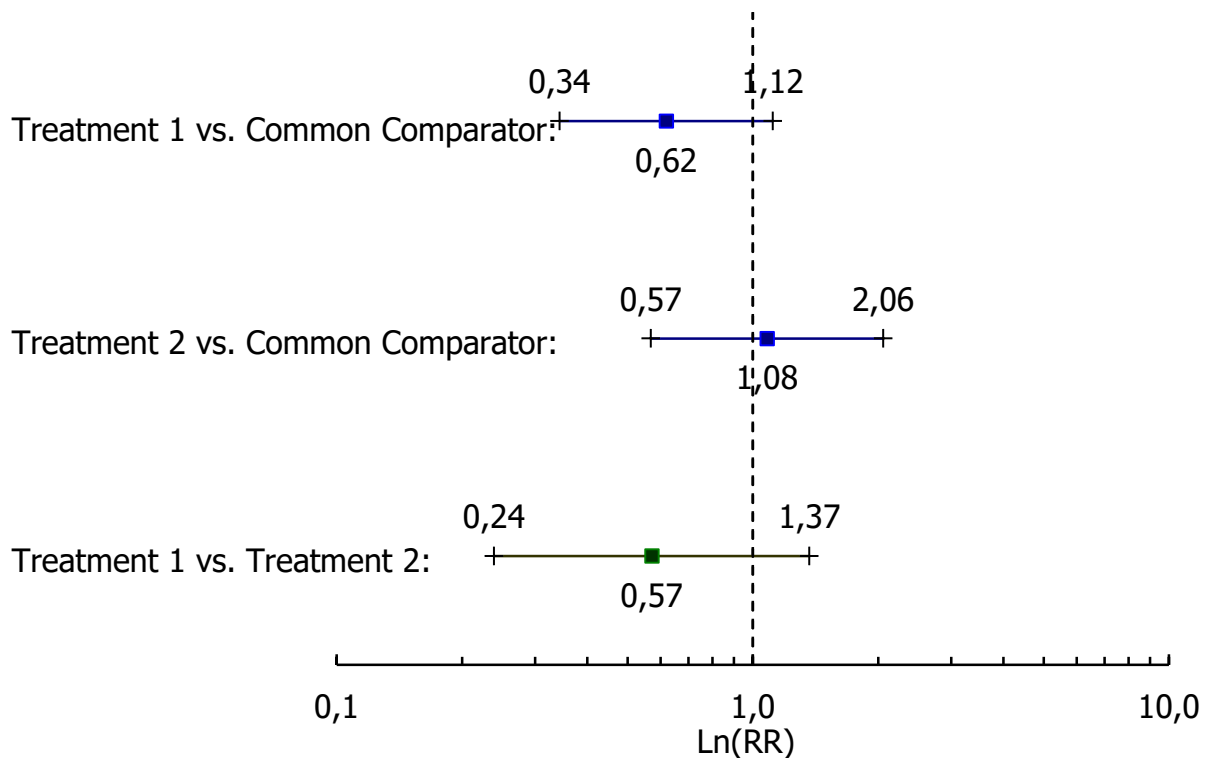
Wykres 72. Wynik porównania pośredniego: nieciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



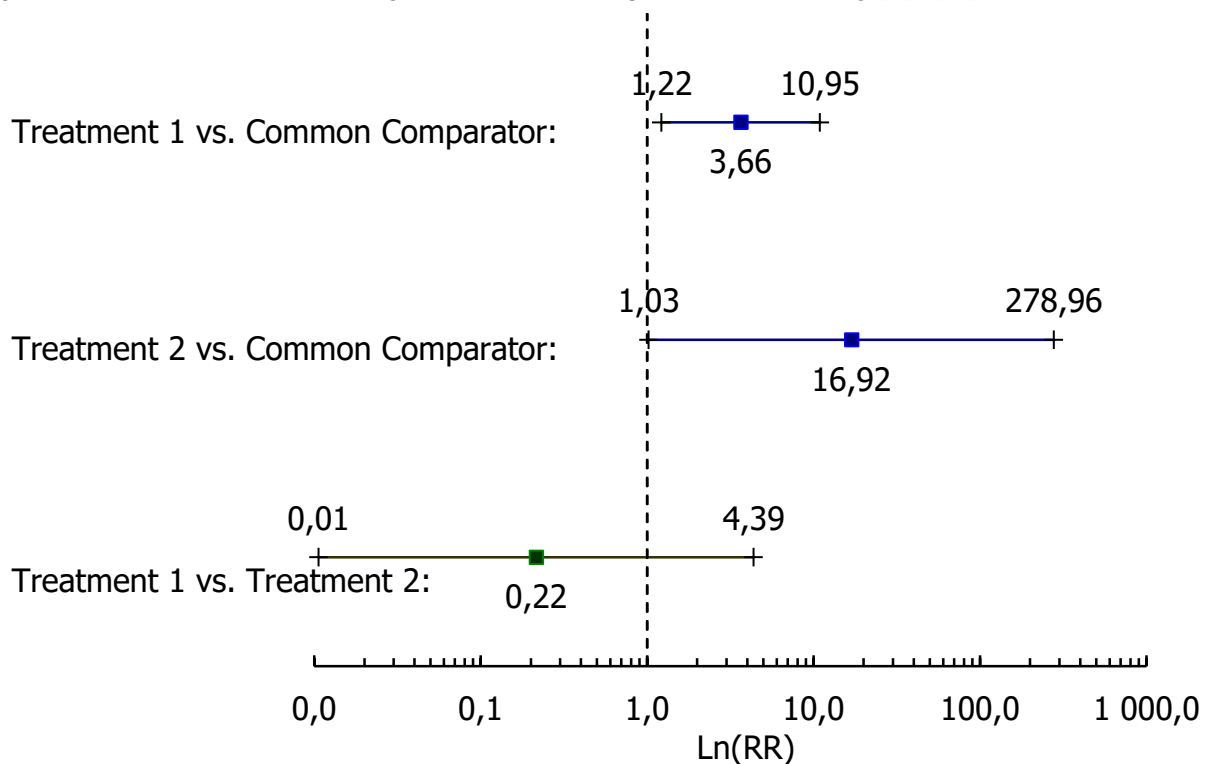
Wykres 73. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – neutropenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



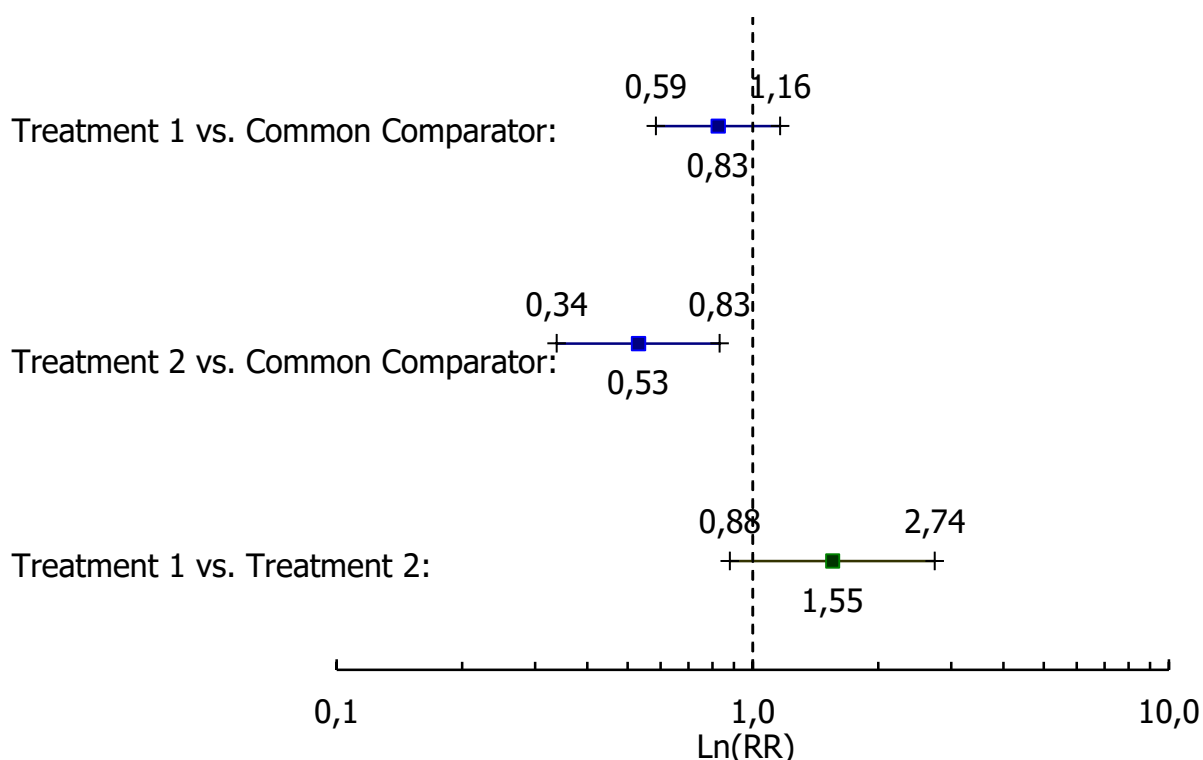
Wykres 74. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – trombocytopenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



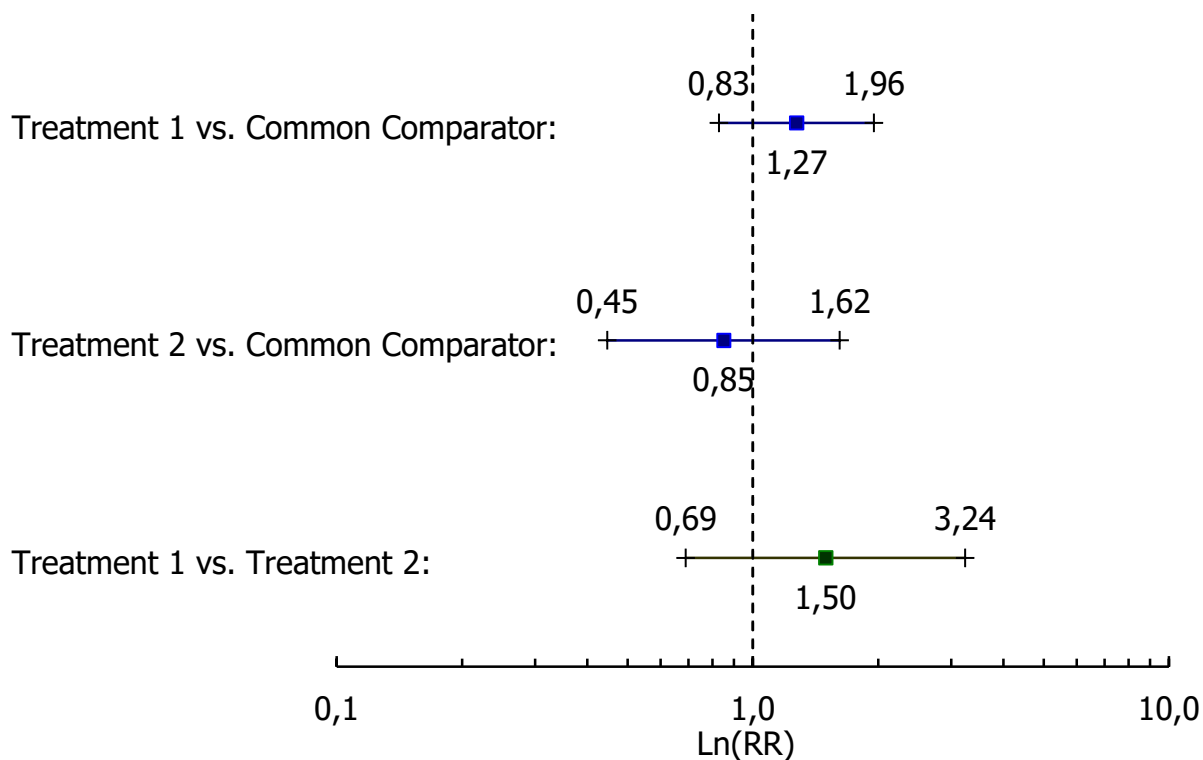
Wykres 75. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – anemia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



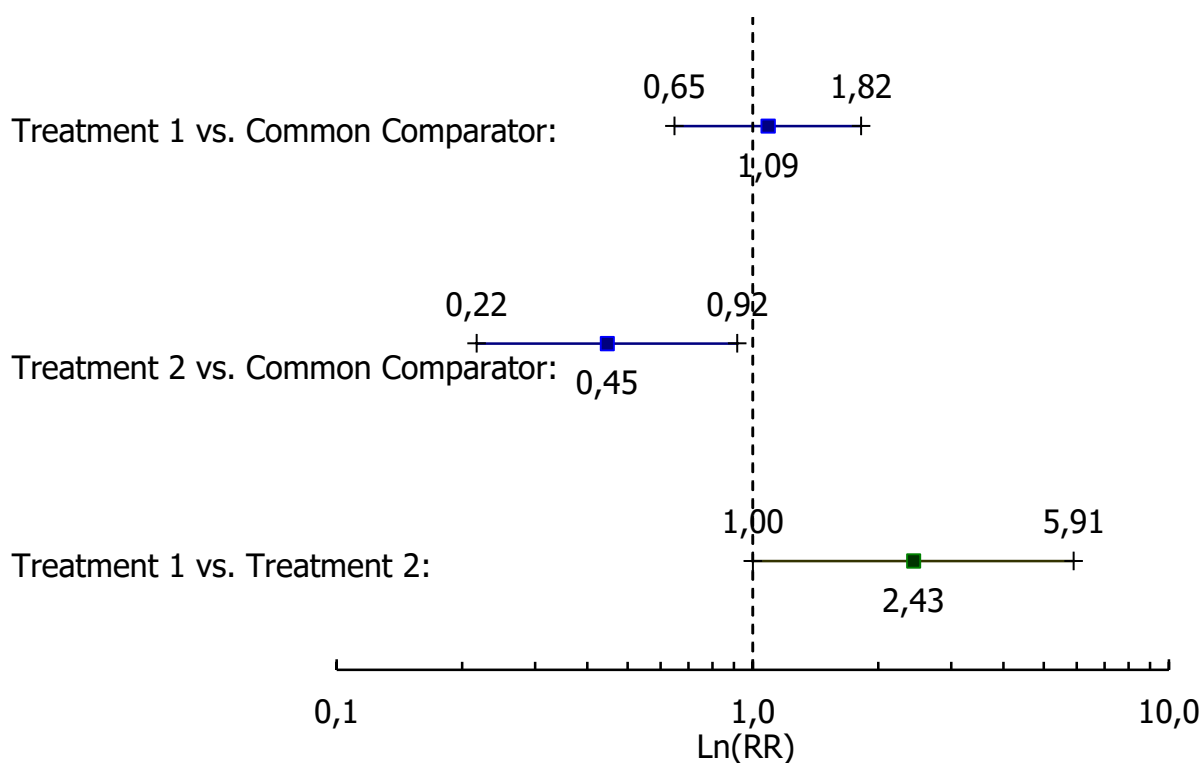
Wykres 76. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – leukopenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



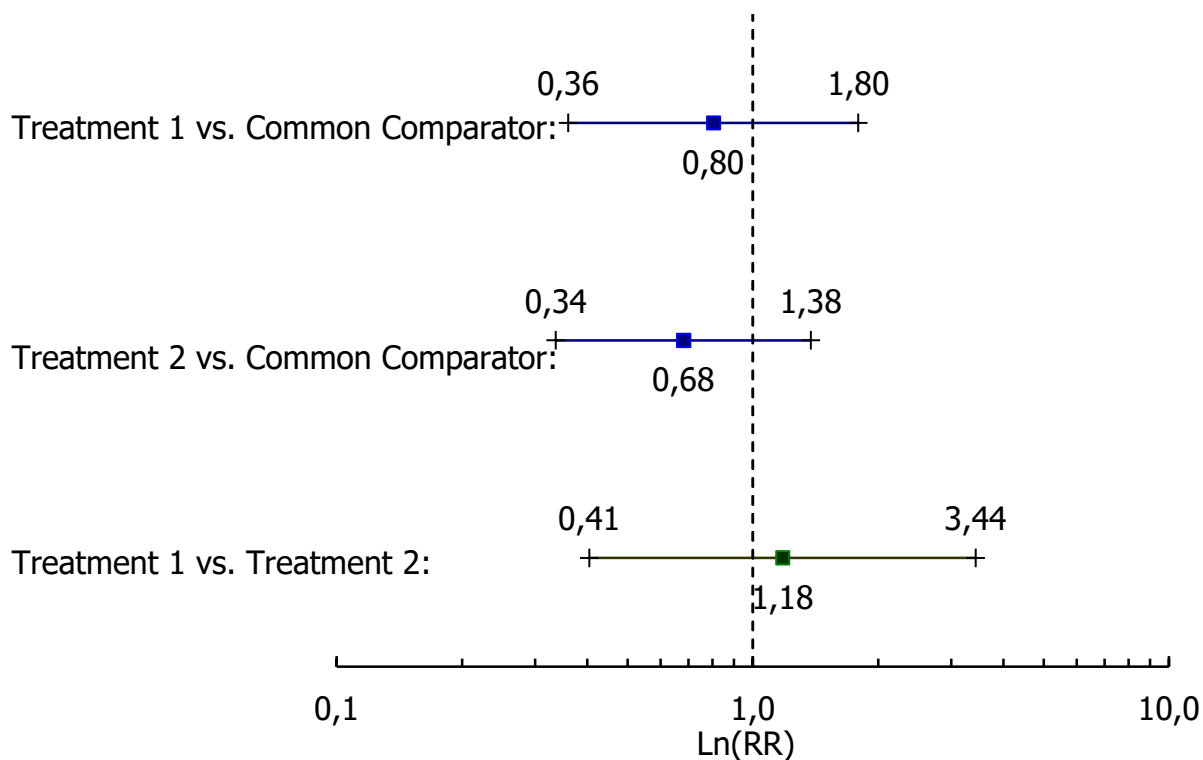
Wykres 77. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – nudności (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



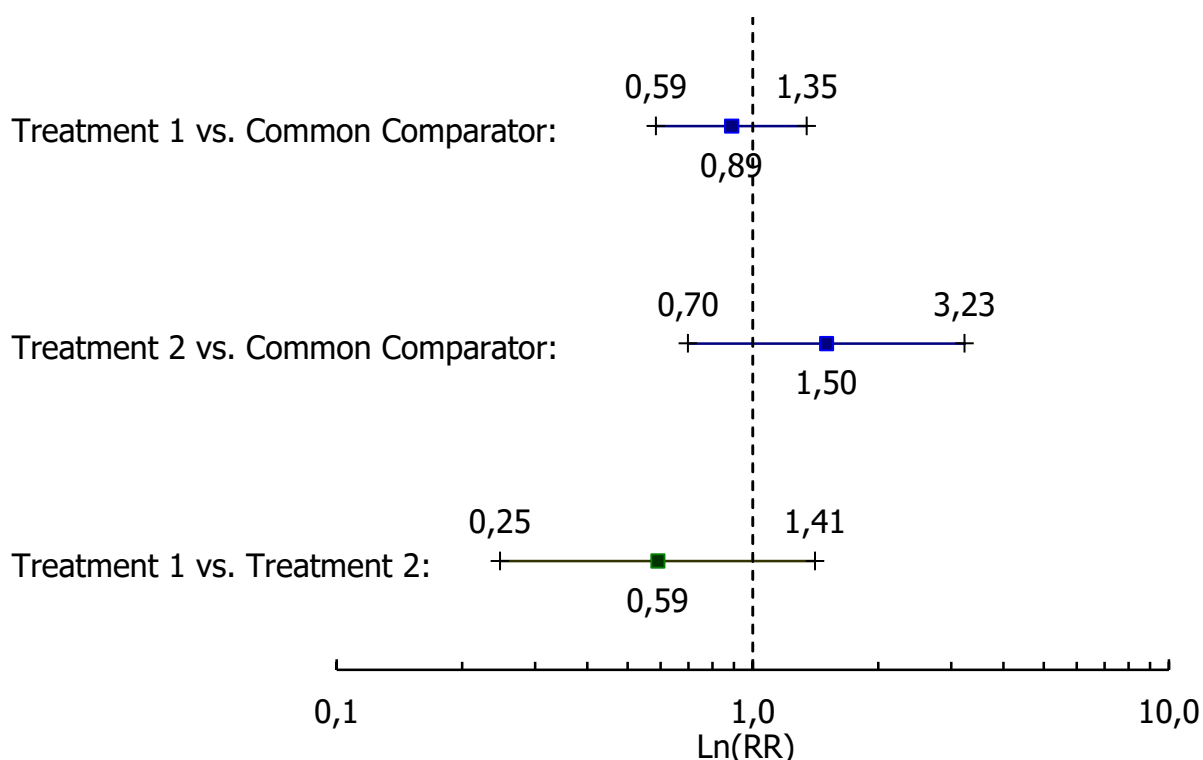
Wykres 78. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – biegunka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



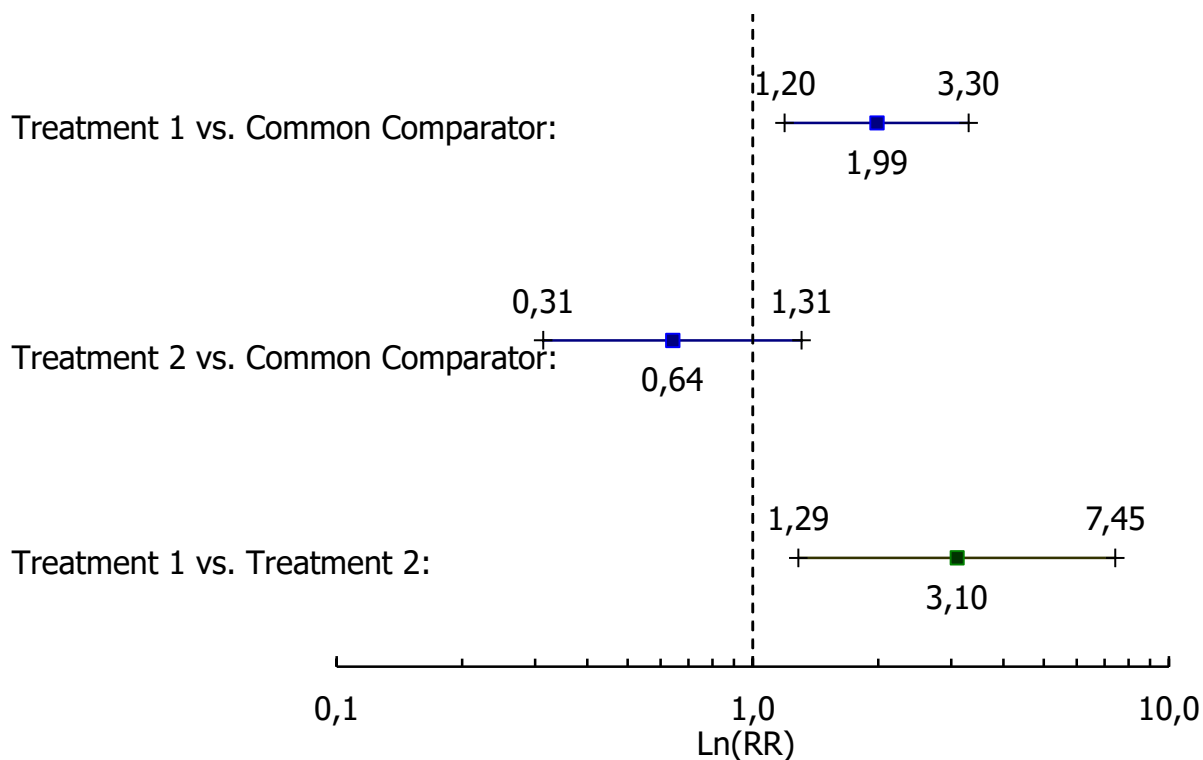
Wykres 79. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – wymioty (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



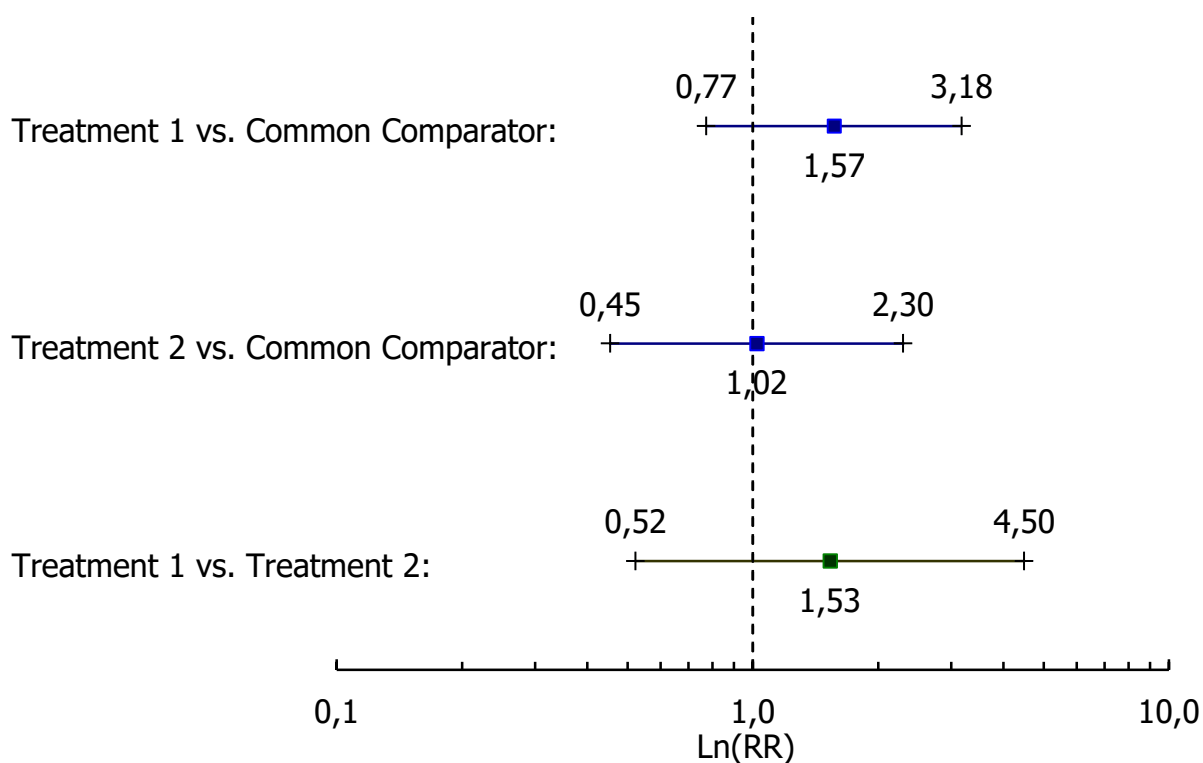
Wykres 80. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zaparcia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



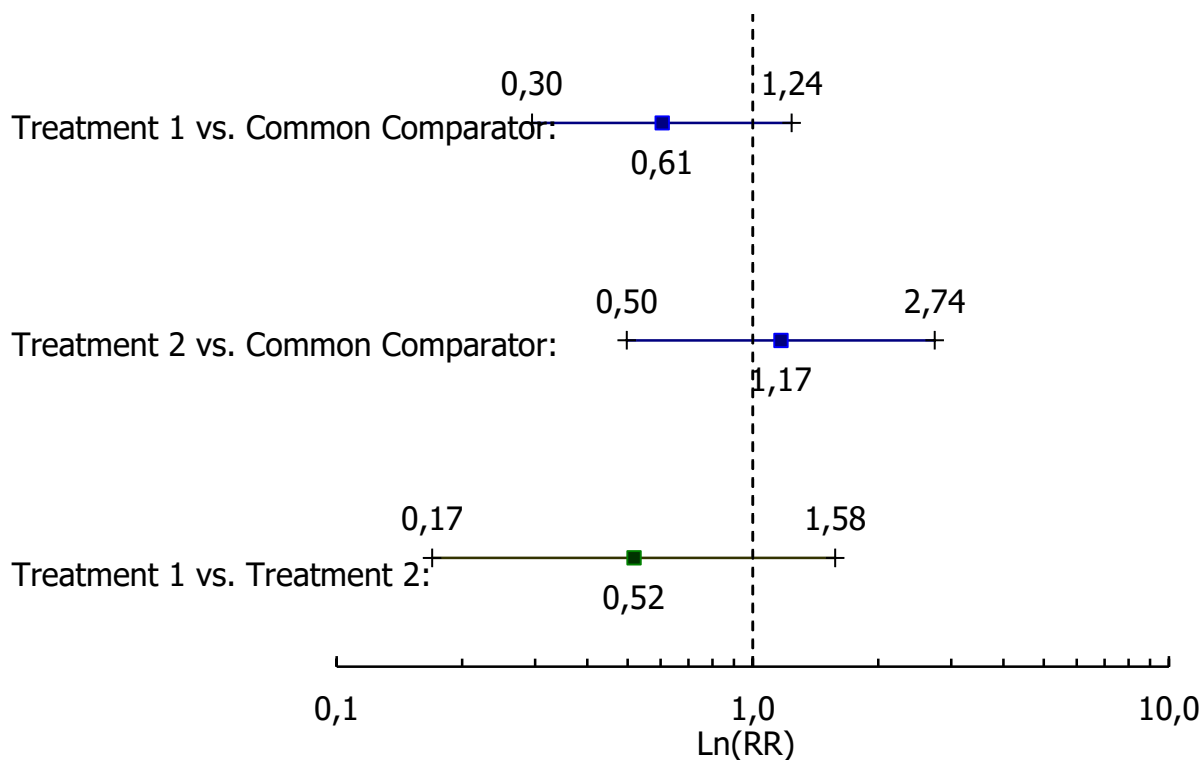
Wykres 81. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zmęczenie (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



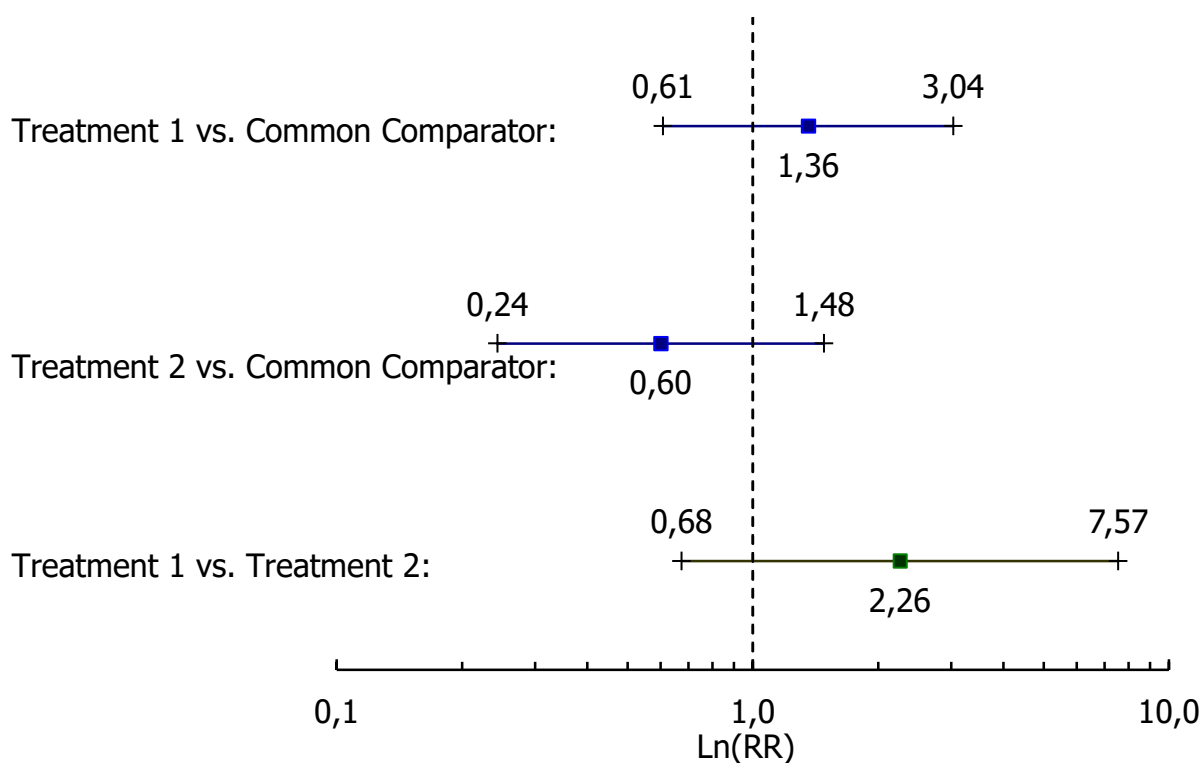
Wykres 82. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – gorączka (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



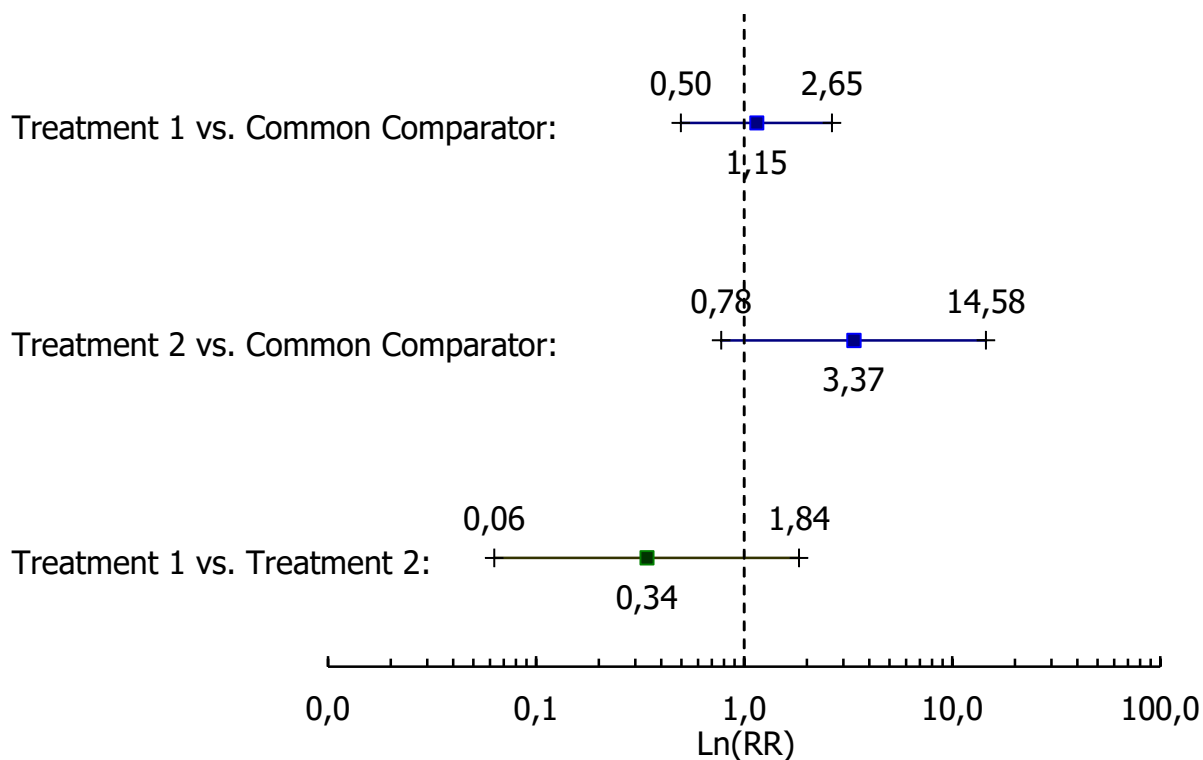
Wykres 83. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – astenia (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



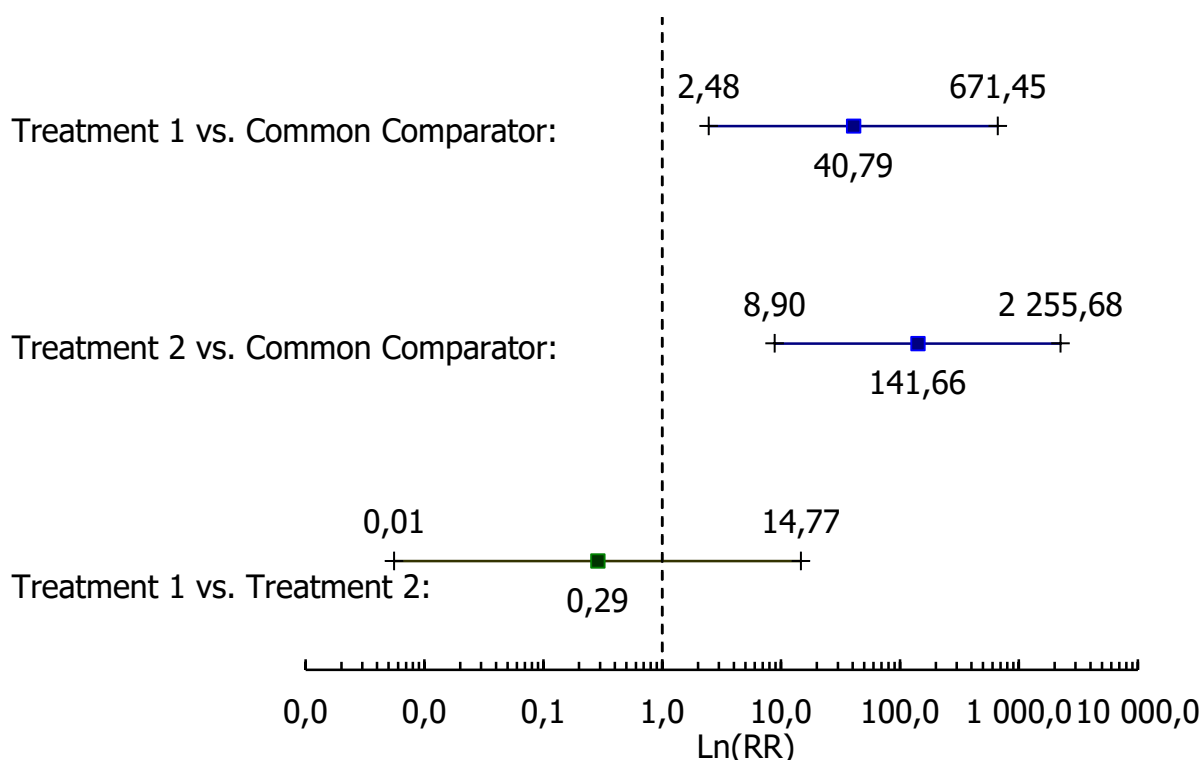
Wykres 84. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zapalenie nosogardzieli (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



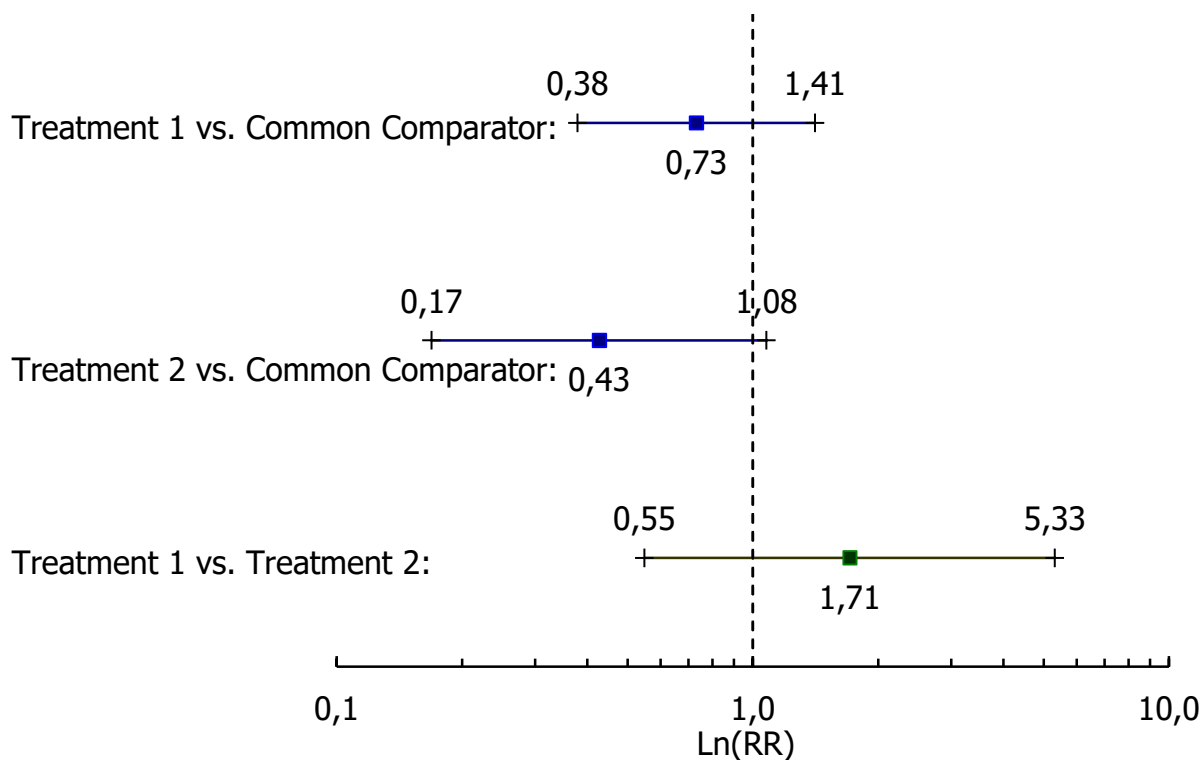
Wykres 85. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zapalenie oskrzeli (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



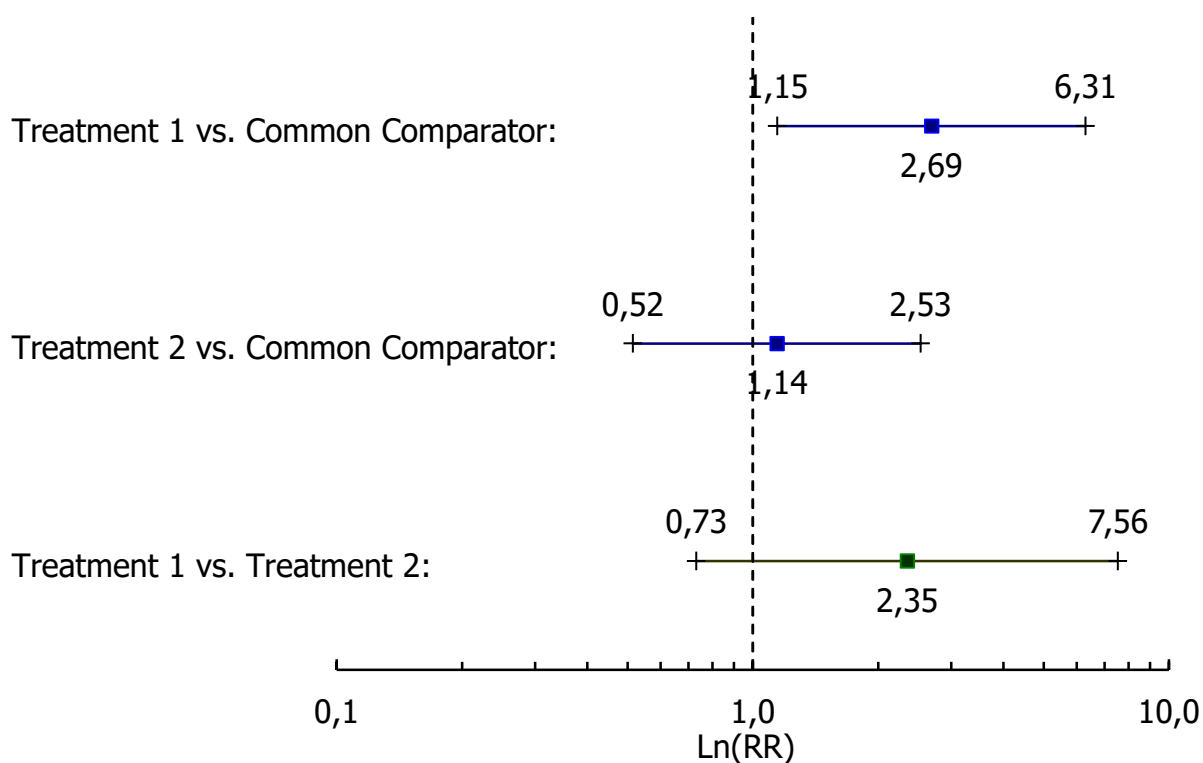
Wykres 86. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – zakażenie dróg moczowych (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



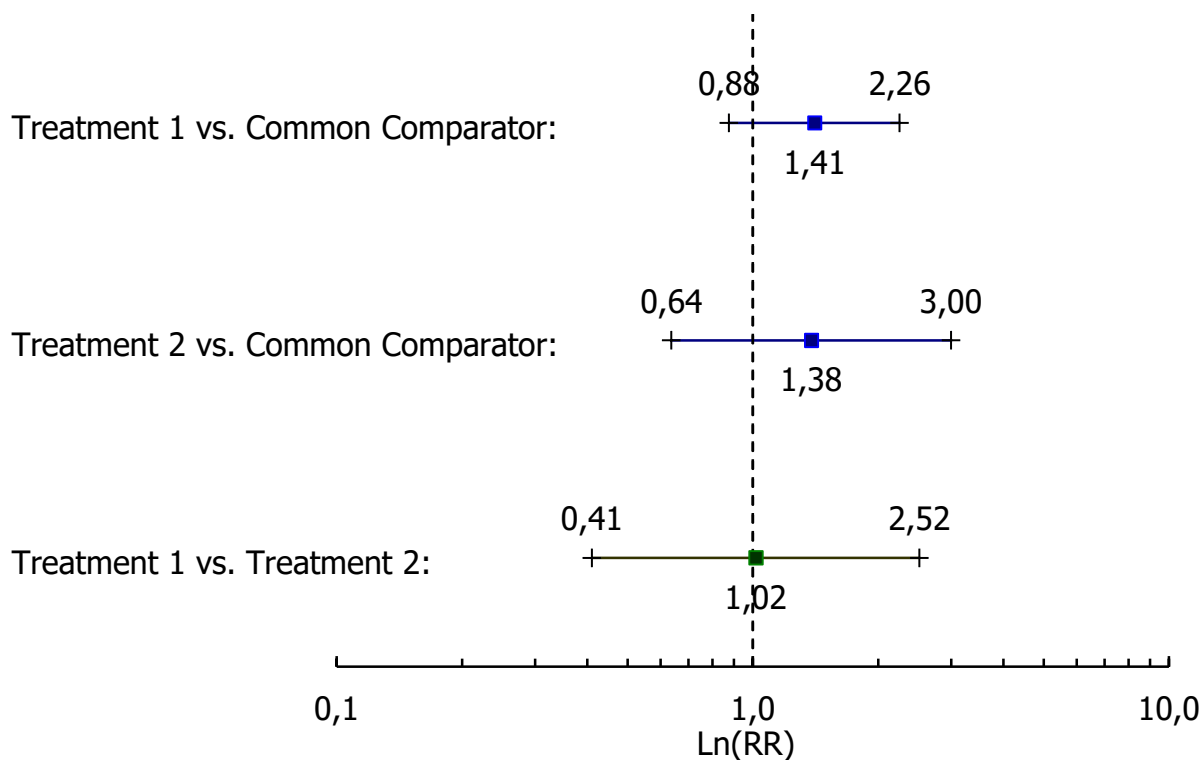
Wykres 87. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – reakcje związane z wlewem (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



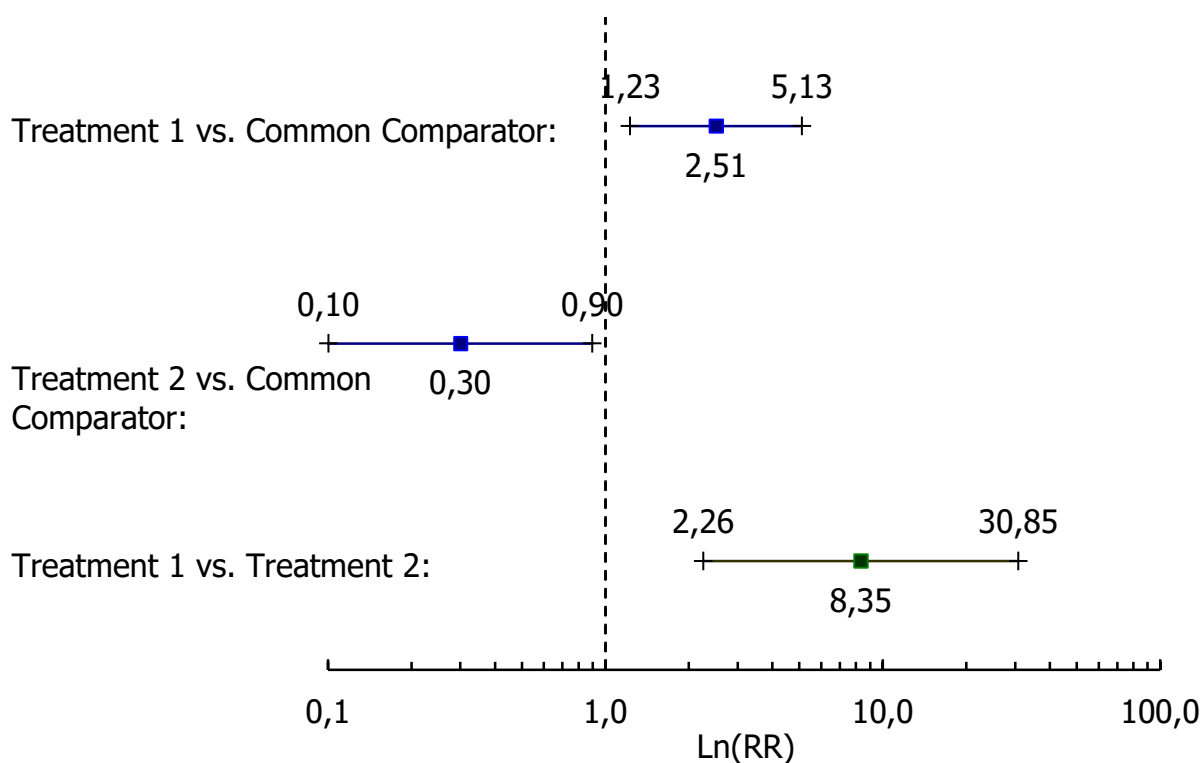
Wykres 88. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – spadek apetytu (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



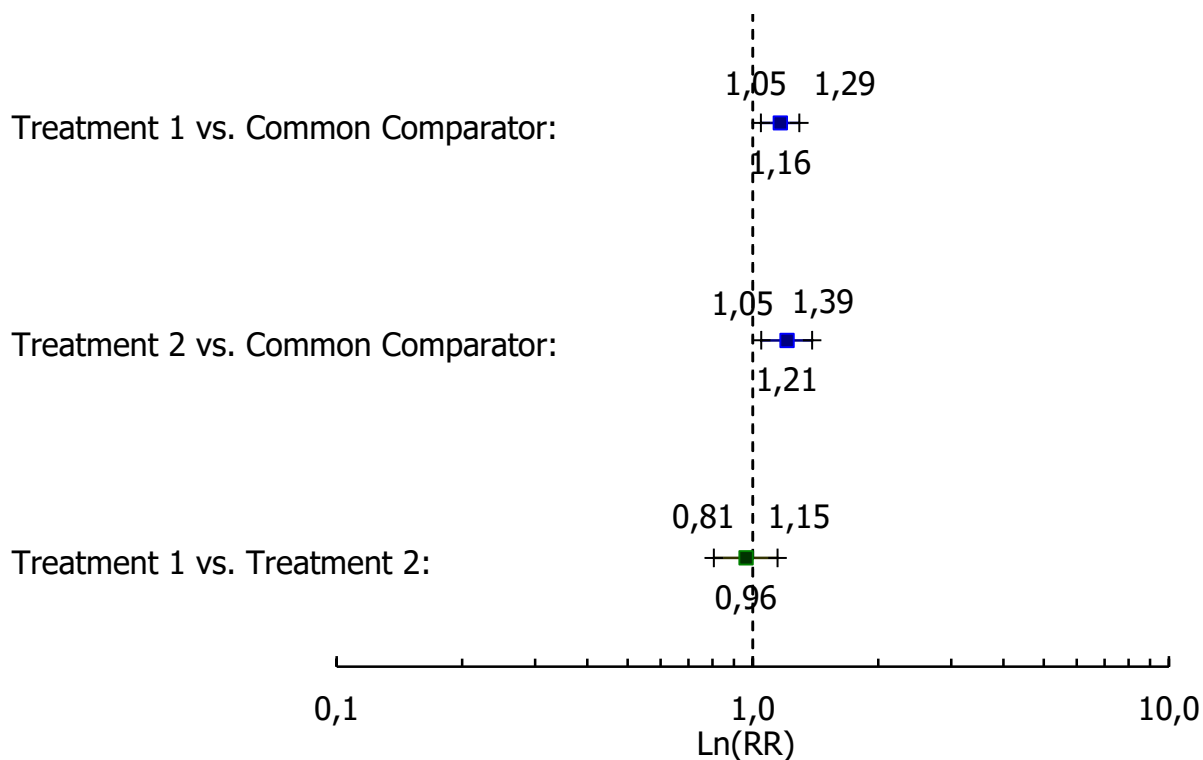
Wykres 89. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – ból głowy (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



Wykres 90. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – kaszel (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



Wykres 91. Wynik porównania pośredniego: poszczególne nieciężkie zdarzenia niepożądane – duszności (dychotomiczne punkty końcowe, n(%)); ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [3] i [17].



Wykres 92. Wynik porównania pośredniego: ukończenie 6 cykli terapii; ofatumumab w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu pośrednim do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem; dane z referencji [1] i [8].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.12. ZASADNOŚĆ OCENY DODATKOWEGO EFEKTU KLINICZNEGO OFATUMUMABU I OBINUTUZUMABU Z WYKORZYSTANIEM MODELU PROPORCJONALNYCH HAZARDÓW COX'A

15.12.1. WSTĘP I UZASADNIENIE PRZEPROWADZENIA POGŁĘBIONEJ ANALIZY

Wyniki adiustowanego porównania pośredniego w zakresie ilorazu median (ang. *median ratio*, MR) i względnego hazardu (ang. *hazard ratio*, HR) przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w ocenie niezależnej komisji (ang. *independent review committee*, IRC) przedstawiono poniżej.

Tabela 42. Wyniki porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji.

	Arzerra®	Chlorambucyl (COMPLEMENT 1)	Gazyvaro®	Chlorambucyl (CLL11)
Mediana PFS, IRC, w miesiącach [1]; [8]	22,4	13,1	27,2	11,2
MR vs. Clb	0,58		0,41	
HR vs. Clb (95% CI) [1]; [8]	0,57 (0,45 do 0,72)		0,19 (0,14 do 0,27)	
Wyniki naiwnego porównania pośredniego^a, Arzerra® vs. Gazyvaro®				
MR	1,21			
Wyniki adiustowanego porównania pośredniego^b, Arzerra® vs. Gazyvaro®				
MR	1,42			
HR (95% CI)	3,00 (2,00 do 4,49)			

^a porównanie grup eksperymentalnych między sobą, bez adiustacji względem wspólnego komparatora; ^b porównanie poprzez wspólny komparator, tj. chlorambucyl (Clb)

Przedstawione wyniki sugerują, że stosowanie Gazyvaro® wiąże się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji niż stosowanie Arzerra®. Niemniej jednak wysokość różnicy oraz prawdopodobnie jej istotność statystyczna zależy od wyboru metody porównania. Porównanie średnich wartości z funkcji hazardów wskazuje na co najmniej dwukrotnie wyższy dodatkowy efekt Gazyvaro® niż porównanie median przeżycia.

Co więcej, zaobserwowano istotne rozbieżności między MR i HR skalkulowanych na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19), co może sugerować brak zasadności kalkulacji HR dla wyników tego badania [92],[93].

Mając na uwadze istotne rozbieżności w wysokości różnicy między lekami w ramach adiustowanego i naiwnego porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji a także istotne różnice pomiędzy wynikami adiustowanego porównania pośredniego ilorazu median i względnego hazardu dla w/w punktu końcowego, przeprowadzono pogłębioną analizę zasadności przeprowadzenia adiustowanego porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji z uwzględnieniem HR, gdyż wymaga ona spełnienia odpowiednich wymogów do uzyskania miarodajnych wyników [92],[93].

15.12.2. ROLA HR W PROJEKTOWANIU I ANALIZIE WYNIKÓW BADAŃ COMPLEMENT 1 I CLL11

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena istotności różnic pomiędzy grupami w przeżyciu wolnym od progresji (COMPLEMENT 1: w ocenie niezależnej komisji, CLL11: w ocenie badacza, ale w ramach drugorzędowego punktu końcowego – w ocenie niezależnej komisji) [1], [8].

Wielkość próby badania COMPLEMENT 1 skalkulowano przy założeniu 50% wzrostu mediany PFS po zastosowaniu Arzerra®. Przy założeniu wykładniczego modelu przeżycia w/w wzrost przekłada się na HR równy 0,67. Niemniej jednak jest to *de facto* MR ($MR = \text{mediana} / [150\% * \text{mediana}] = 1/1,5 = 0,67$), który wyłącznie w przypadku modelu przeżycia ze stałą funkcją hazardu (hazard w każdym interwale taki sam – tylko model wykładniczy spełnia ten warunek) przyjmują taką samą wartość jak HR. Wielkość próby badania CLL11 również skalkulowano z uwzględnieniem testu log-rank, z różnicą dotyczącą liczby ramion badania i wysokości wzrostu median PFS [1], [8].

Obydwa badania wykorzystywały testy nieparametryczne odnoszące się do różnicy w medianach PFS (test log-rank) w ramach podstawowej analizy przeżycia wolnego od progresji i wyłącznie jako komplementarne informacje przedstawiono wyniki pod postacią HR [1], [8]. W badaniu COMPLEMENT 1 HR został dodatkowo wykorzystany do prezentacji wyników badania w podgrupach pacjentów [1].

Z uwagi na brak uwzględniania HR-ów przy projektowaniu badania (moc i wielkość próby) oraz podstawowych analiz statystycznych, w obydwu badaniach nie testowano (lub nie przedstawiono wyników oceny) wymagań związanych z wiarygodną kalkulacją HR-ów, tj. proporcjonalności hazardów w okresie badania. Niemniej jednak wysoka zgodność MR i HR obliczonych dla wyników badania COMPLEMENT 1 zdaje się potwierdzać to założenie. Przeciwnie – rozbieżność HR i MR dla wyników badania CLL11 może świadczyć o niespełnieniu tego warunku kalkulacji HR dla Gazyvaro®.

Przedstawioną powyżej hipotezę testowano w kolejnych rozdziałach. Ocenę zasadności kalkulacji HR przeprowadzono dla krzywych Kaplan-Meier'a z uwagi na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do obydwu badań.

W analizie uwzględniono wyniki badania CLL11 dla najdłuższych raportowanych okresów obserwacji (dane z maja 2013 roku odnoszące się do analizy wynikającej z modyfikacji protokołu badania) [8]. Uwzględniono dane dotyczące oceny PFS dokonanej przez zamaskowaną IRC (wyższa wiarygodność) [1], [8], [133].

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.12.3. PORÓWNANIE METOD OCENY HR MIĘDZY BADANAMI DLA ARZERRA® I GAZYVARO®

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane informacje na temat metod kalkulacji HR w ramach obydwu badań.

Tabela 43. Porównanie metod kalkulacji względnego hazardu dla przeżycia wolnego od progresji.

	COMPLEMENT 1 (Arzerra®)	CLL11 (Gazyvaro®)
Rola HR w analizie i projektowaniu badania (por. rozdział 1.)	Uzupełniająca + analiza podgrup	Uzupełniająca
Ocena progresji	Niezależna komisja (IRC)	Niezależna komisja (IRC)
Mediana okresu obserwacji	Brak dla punktu końcowego, ogółem 29,3 mies.	Brak dla punktu końcowego, ogółem 22,8 mies.
Maksymalny okres obserwacji (dane sczytane z krzywych Kaplan-Meier'a)	Okolo 48 miesięcy	Okolo 36 miesięcy
Typ analizy przeżycia	PFS	PFS
Typ modelu	proporcjonalnych hazardów Cox'a	proporcjonalnych hazardów Cox'a
Poziomy stratyfikacji	stopień Binet'a, wiek (więcej lub mniej od 65 lat), ECOG (0-1 lub 2)	stopień Binet'a; region odrzucono po uzyskaniu wyników [133]
Zmienne zakłócające w modelu	Brak danych (brak?)	Brak danych (brak?)
Liczba zdarzeń	Brak danych	Brak danych
Liczba obserwacji odciętych	Brak danych	Brak danych

Z dostępnych informacji wynika, iż metody kalkulacji HR w ramach obydwu badań istotnie różnią się zarówno pod względem danych wykorzystanych do budowy modelu Cox'a (długość okresu obserwacji istotnie różna) jak i samą strukturą modelu (różnice w stratyfikacji).

15.12.4. OCENA PROPORCJONALNOŚCI HAZARDÓW NA PODSTAWIE OPUBLIKOWANYCH KRZYWYCH KAPLAN-MEIER'A

Dostępne są 4 typy oceny proporcjonalności hazardów w ramach analizy przeżycia:

- graficzna ocena na obserwowanych krzywych przeżycia między grupami różniącymi się zmienną niezależną od czasu (np. lek),
- graficzna ocena dopasowania modelu proporcjonalnych hazardów (obserwowane przeżycia vs. estymowane na podstawie modelu regresji),
- testy statystyczne oceniające zasadność implementacji do modelu regresji zmiennej objaśniającej zależnej od czasu oraz
- testy statystyczne oceniające poprawność dopasowania modelu proporcjonalnych hazardów do obserwowanych danych (przede wszystkim testy dotyczące reszt regresji).

Zautomatyzowane testy statystyczne proporcjonalności hazardów wymagają indywidualnych danych pacjentów. Istnieją jednakże metody graficznej oceny proporcjonalności hazardów i zarazem kalkulacji

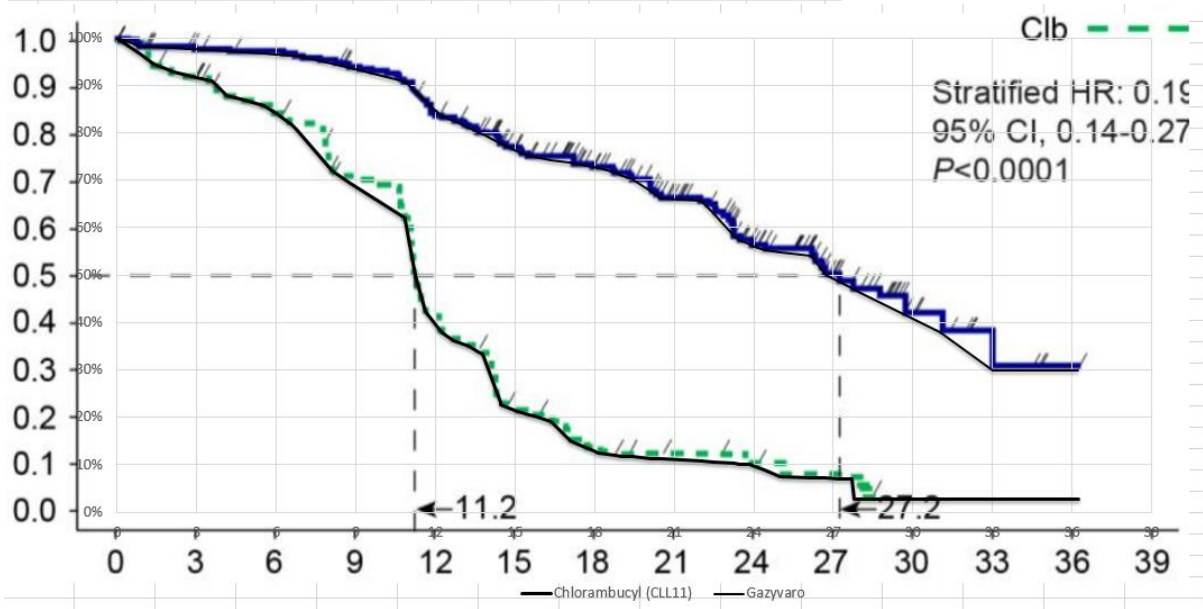
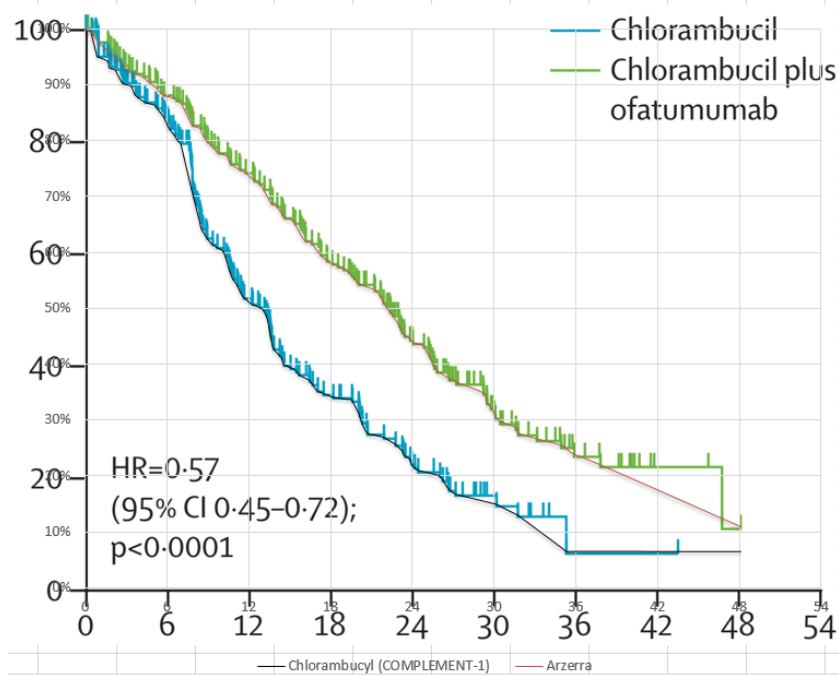
Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



HR z uwzględnieniem wyłącznie danych dotyczących przeżycia w poszczególnych punktach czasowych okresu obserwacji badań klinicznych.

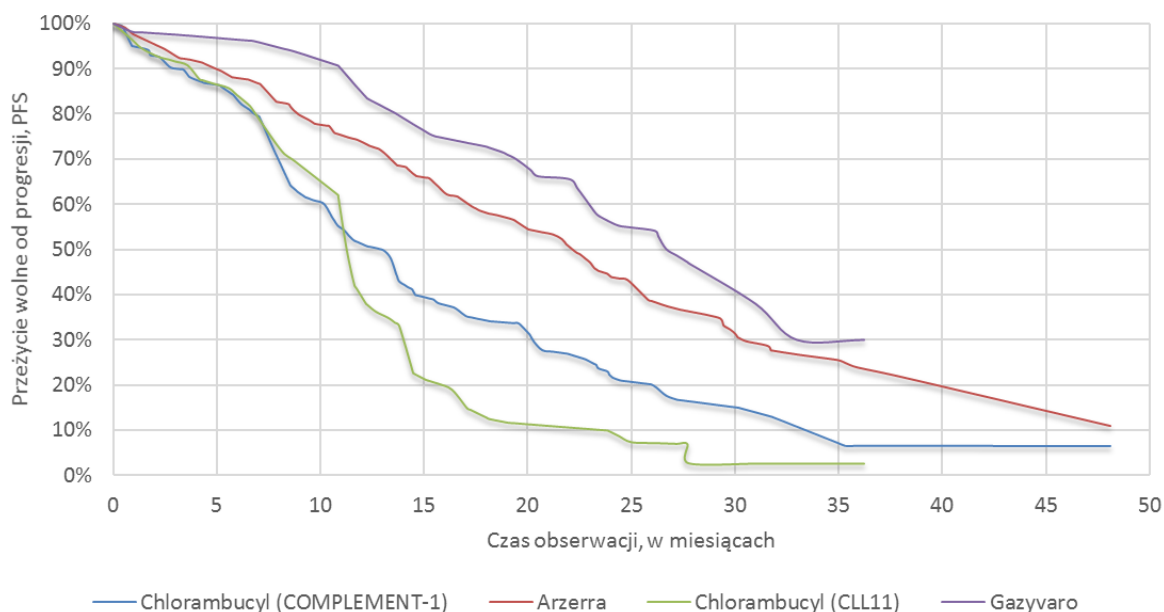
Przeprowadzono digitalizację krzywych Kaplan-Meier'a z badań COMPLEMENT 1 (rysunek 2 [1]) i CLL11 (rysunek S7 A [8].) z wykorzystaniem programu Engauge Digitizer 4.1.

Poprawność procesu digitalizacji zaprezentowano na wykresach poniżej.



Wykres 93. Ocena poprawności digitalizacji funkcji PFS od czasu.

Zestawienie otrzymanych krzywych Kaplan-Meier'a zaprezentowano na wykresie poniżej.



Wykres 94. Zdigitalizowane krzywe Kaplan-Meier'a.

Przedstawione informacje świadczą, że wyniki zdrowotne grup kontrolnych obydwu badań były zbliżone wyłącznie przez okres do około 8 miesiąca od rozpoczęcia badań klinicznych. Po okresie około 11 miesięcy (medianie PFS w grupie kontrolnej badania CLL11) tempo zmniejszania się PFS w grupach chlorambucylu znacznie się zdywersyfikowało: nie uległo znacznej zmianie w grupie kontrolnej badania COMPLEMENT 1, ale znacznie się zwiększyło w grupie kontrolnej badania CLL11.

Graficznie proporcjonalność hazardu można zbadać testując równoległość krzywych zlogarytmowanej skumulowanej funkcji hazardu od zlogarytmowanego czasu.

Dowód na „kryterium równoległości” zlogarytmowanej skumulowanej funkcji hazardu przedstawia się następująco: jeżeli przeżycie w danym punkcie czasowym t dla serii obserwacji definiowane jest jako eksponenta ujemnej wartości całki oznaczonej z funkcji hazardu (eksponenta ujemnej skumulowanej funkcji hazardu), tj. $S(t) = \exp\left(-\int_0^t h(u) du\right) = \exp(-H(t))$, a hipoteza proporcjonalności Cox'a dla jednego czynnika predykcyjnego X może zostać przedstawiona jako (indeks 0 wskazuje na funkcję bazową hazardu) $h(t, X) = h_0(t) \cdot \exp(\beta \cdot X)$, wówczas przeżycie w danym punkcie czasowym t przedstawia się jako:

$$S(t, X) = \exp\left(-\int_0^t h_0(u) \cdot \exp(\beta \cdot X) du\right) = [S_0(t)]^{\exp(\beta \cdot X)}$$

Logarytmując w/w zależność i zmieniając znak otrzymamy: $-\ln[S(t)] = -\ln[S_0(t)] \cdot \exp(\beta \cdot X)$.

Ponowne takie przekształcenie pozwala uzyskać: $-\ln[-\ln[S(t, X)]] = -\ln[-\ln[S_0(t, X)]] - \beta \cdot X$.

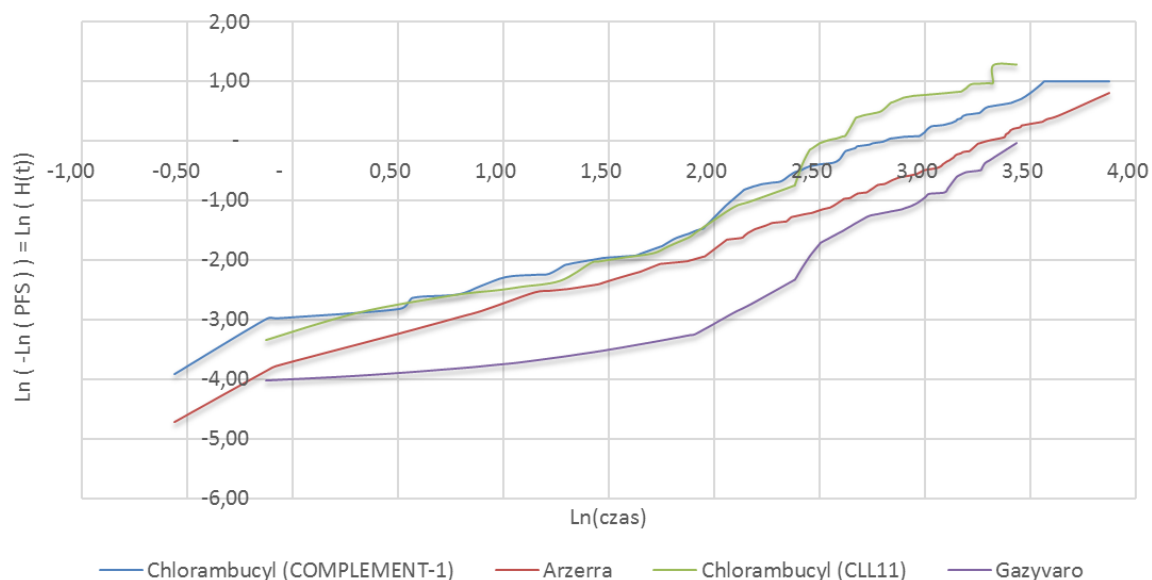
Dla dwóch (porównywanych) zbiorów obserwacji (np. z leczeniem lub bez leczenia) otrzymujemy następujące przekształcenie: $\ln[-\ln[S(t, X_2)]] - \ln[-\ln[S(t, X_1)]] = \beta \cdot (X_2 - X_1)$, a dla binarnych

zmiennych X (0 lub 1) otrzymamy: $\ln[-\ln[S(t, X_2)]] - \ln[-\ln[S(t, X_1)]] = \beta$, czyli $-\ln[-\ln[S(t, X_1)]] = \beta - \ln[-\ln[S(t, X_2)]]$ lub $\ln[-\ln[S(t, X_1)]] = \ln[-\ln[S(t, X_2)]] - \beta$

Powyższe stanowi potwierdzenie „kryterium równoległości” krzywych w ramach oceny proporcjonalności hazardu, gdyż β określa stałą wartość.

Powyższe oznacza, że wykres funkcji $\ln[-\ln[S(t, X_1)]]$ powinien być wykresem funkcji $\ln[-\ln[S(t, X_2)]]$ przesuniętym wzdłuż osi „y” do dołu o $\beta \cdot (X_2 - X_1)$ lub β (w przypadku binarnej zmiennej X , tj. przyjmującej wartość 0 lub 1 jak np. w przypadku grupy eksperymentalnej [1] i kontrolnej [0] badań klinicznych).

Krzywe zlogarytmowanej skumulowanej funkcji hazardu od zlogarytmowanego czasu przedstawiono na wykresie poniżej.



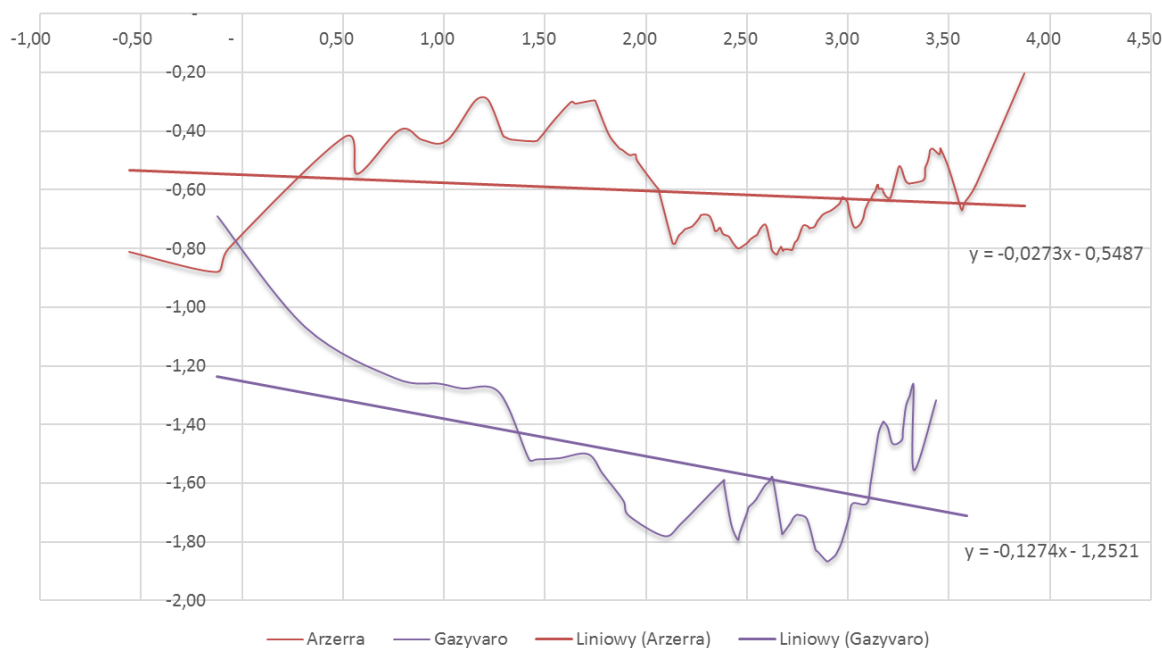
Wykres 95. Zlogarytmowana wartość skumulowanej funkcji hazardu w zależności od zlogarytmowanego czasu.

Przedstawione informacje mogą sugerować proporcjonalność hazardów w badaniach (brak przecięcia krzywych dla grupy eksperymentalnej i kontrolnej stanowiący jednoznaczny dowód braku proporcjonalności hazardów), ale wątpliwości budzi odległość między krzywą Gazyvaro® a chlorambucylem w końcowej fazie badania CLL11 (znacznie niższa odległość pomiędzy krzywymi niż w początkowej fazie).

Dodatkowo pomiędzy krzywymi dla Arzerra® i Gazyvaro® obserwowane są różne odległości w zależności od czasu, z maksimum przypadającym na okres od 6 do 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Dowodzi to brak zachowania proporcjonalności hazardów pomiędzy wynikami obydwu grup i pośrednio podważa zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego w tym zakresie.

W przypadku zachowania proporcjonalności hazardów pomiędzy grupami poszczególnych badań, wykres różnicy w zlogarytmowanych skumulowanych funkcjach hazardu od zlogarytmowanego czasu powinien być funkcją stałą (niezależną od czasu). Różnica w zlogarytmowanych skumulowanych funkcjach hazardu określa iloraz wartości tych funkcji, który z kolei stanowi średnią wartość względnego hazardu od początku okresu obserwacji do momentu oceny wartości skumulowanych funkcji hazardu w obydwu grupach, czyli: $\ln[-\ln[S(t, X_2)]] - \ln[-\ln[S(t, X_1)]] = \beta = \ln(HR)$ (inaczej: $\exp(\beta) = HR$).

Testując współczynnik kierunkowy dopasowanej prostej do funkcji zlogarytmowanego względnego hazardu od zlogarytmowanego czasu dla hipotezy 0 zakładającej brak tego współczynnika (H_0 : współczynnik = 0) można ilościowo ocenić proporcjonalność hazardów między grupami (wykres poniżej).



Wykres 96. Zlogarytmowany względny hazard w odniesieniu do chlorambucylu jako funkcja zlogarytmowanego czasu.

Powyższy wykres wskazuje, że zarówno amplituda zmian średniego HR jak i kierunek tych zmian (tendencja w kierunku zmniejszania $\ln(HR)$) wskazują na brak proporcjonalności hazardów dla wyników badania CLL11. W przypadku wyników badania COMPLEMENT 1 również obserwowane są zmienności HR w czasie, ale o prawie dwukrotnie niższej amplitudzie.

W ramach analizy regresji, ustalono, że przedłużenie okresu obserwacji o 2,72 miesiąca powodują spadek średniej wartości HR o (przedstawiono dopełnienie do 1 zmiany współczynnika kierunkowego dopasowanej linii trendu):

- 2,7% (95% CI: -0,4% do 5,8%, $p=0,091$) w przypadku Arzerra®,
- 12,0% (95% CI: 5,8% do 17,8%, $p<0,001$) w przypadku Gazyvaro®.

Współczynnik kierunkowy regresji dopasowanej do danych dla Arzerra® nie różni się istotnie od 0 ($p=0,091$), co świadczy o spełnieniu warunku proporcjonalności hazardów, przy wykorzystaniu dostępnych danych. Analogicznie, istotnie niższy od 0 współczynnik kierunkowy regresji dopasowanej do danych dla Gazyvaro® ($p<0,001$) świadczy o braku proporcjonalności hazardów w badaniu CLL11.

Co więcej porównanie krzywych na wykresie powyżej, świadczy o braku proporcjonalności względnych wyników dla Arzerra® i Gazyvaro® z obydwu badań, analogicznie jak w przypadku porównania funkcji skumulowanego hazardu dla samych grup eksperymentalnych (por. Wykres 95.).

Graficzna analiza różnicy w zlogarytmowanych wartościach funkcji hazardów dla porównywanych interwencji wskazała, że średni HR dla Arzerra® względem chlorambucylu wynosi 0,54, a dla Gazyvaro® – 0,21. Są to wartości zbliżone do tych raportowanych w badaniach klinicznych (odpowiednio: 0,57 i 0,19 [1], [8]) i określonych przy uwzględnieniu indywidualnych danych pacjentów i stratyfikacji. Zwiększa to wiarygodność przeprowadzonej analizy.

15.12.5. WNIOSKI

Z wysokim prawdopodobieństwem założenie dotyczące proporcjonalności hazardów, stanowiące podstawę przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR-ów, jest niespełnione w przypadku PFS. Niemniej jednak, nie ma możliwości jednoznacznego potwierdzenia w/w obserwacji ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do obydwu badań i struktury modeli statystycznych wykorzystywanych przy kalkulacji HR-ów (jedyna możliwość jednoznacznej oceny).

Za brakiem zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego z uwzględnieniem HR (HR niemiarodajny) przemawiają następujące aspekty:

- 1) Istotne rozbieżności między MR i HR skalkulowanych dla porównania Gazyvaro® z chlorambucylem na podstawie wyników badania CLL11 (odpowiednio: 0,41 vs. 0,19) oraz brak takich rozbieżności dla porównania Arzerra® z chlorambucylem (odpowiednio: 0,58 vs. 0,57);
- 2) Uzupełniająca rola HR przy raportowaniu wyników obydwu badań – przy projektowaniu badań (moc i wielkość próby) oraz podstawowych analizach statystycznych nie uwzględniono HR i z tego powodu nie testowano (lub nie przedstawiono wyników oceny) wymagań związanych z wiarygodną kalkulacją HR-ów, tj. proporcjonalności hazardów w okresie badania;

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- 3) Odmienne metody kalkulacji HR w ramach obydwu badań, zarówno pod względem danych wykorzystanych do budowy modelu Cox'a (długość okresu obserwacji istotnie różna) jak i samą strukturą modelu (różnice w stratyfikacji);
- 4) Istotnie różny kształt krzywych PFS dla wspólnego komparatora (heterogeniczność wyników wspólnego komparatora) uniemożliwiający wiarygodne porównania pośrednie nawet w sytuacji proporcjonalności hazardów pomiędzy grupami badaną a kontrolną obydwu badań (brak proporcjonalności hazardów krzywych chlorambucylu z obydwu badań);
- 5) Obserwowana zmienna odległość pomiędzy krzywymi PFS dla Arzerra® i Gazyvaro® w zależności od czasu jaki upłynął od początku badania, z maksimum przypadającym na okres od 6 do 9 miesiąca od rozpoczęcia leczenia;
- 6) Wykazany metodami graficznymi brak proporcjonalności hazardów dla porównania PFS między Gazyvaro® i chlorambucylem w badaniu CLL11 (**p<0,001**) oraz wykazana proporcjonalność hazardów dla porównania PFS między Arzerra® i chlorambucylem w badaniu COMPLEMENT 1 (p=0,091).

Podsumowując należy stwierdzić, że ilościowa ocena różnicy w wynikach zdrowotnych pacjentów po zastosowaniu Arzerra® i Gazyvaro® z wykorzystaniem względnych hazardów przeżycia wolnego od progresji z wysokim prawdopodobieństwem nie jest miarodajna. W badaniu COMPLEMENT 1 przedstawiono HR zgody z definicją (stała wartość w okresie badania), podczas gdy w badaniu CLL11 przedstawiona wartość jako HR określa średni iloraz skumulowanej funkcji hazardu dla porównywanych grup, co również może mieć zastosowanie w praktyce, ale nie odzwierciedla definicji względnego hazardu.

15.13. OPIS SKALI/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 44. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Ocena sprawności – skala WHO	<p>W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO). Stopień 0 – choroba bezobjawowa, pełna aktywność pacjenta; stopień 1 – występują objawy choroby, zredukowana aktywność pacjenta (wykonuje lekką pracę); stopień 2 – występują objawy choroby, pacjent <50% czasu przebywa w łóżku; stopień 3 – możliwa jedynie ograniczona aktywność pacjenta, >50% czasu pacjent przebywa w łóżku; stopień 4 – pacjent przebywa cały czas w łóżku; stopień 5 – zgon.</p> <p>Źródło: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655; Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej. 2008;2(6):407-419.</p>
Skala oceny chorób współistniejących – CIRS	<p>Skala analizująca choroby współistniejące (CIRS, z ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>) składa się z 14 punktów oceniających kolejno: serce, ciśnienie krwi, układ krwionośny, układ oddechowy, uszy/nos/gardło, dolną część układu żołądkowo-jelitowego, górną część układu żołądkowo-jelitowego, wątrobę, nerki, układ moczowo-płciowy, układ mięśniowo-szkieletowy, układ endokryny/metaboliczny, układ neurologiczny i stan psychiczny. Każdy narząd/układ ocenia się w 5-</p>

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
	<p>stopniowej skali: 1 (brak) – brak objawów w narządzie lub układzie; 2 (łagodne) – obserwowane pogorszenie nie zakłóca normalnej aktywności, leczenie nie jest konieczne, rokowania są bardzo dobre; 3 (umiarkowane) – pogorszenie zakłóca normalną aktywność, leczenie jest wskazane, rokowania są dobre; 4 (ciężkie) – pogorszenie prowadzi do niepełnosprawności, leczenie jest pilnie potrzebne, rokowania są umiarkowane; 5 (bardzo ciężkie) – pogorszenie zagrażające życiu, leczenie jest pilnie potrzebne lub nie przynosi zamierzonych efektów, rokowania są złe.</p> <p>Źródło: Zekry D, Loures Valle BH, Lardi C, Graf C, Michel J-P, Gold G, Krause K-H, Herrmann FR. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2010;63(9):1036-1044.</p> <p>Hus I, Górska-Kosicka M, Warzocha K. Optymalizacja pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. <i>Hematologia.</i> 2011;2(3):233-245.</p>
<p>Ocena jakości życia – kwestionariusz QLQ-C30</p>	<p>Kwestionariusz QLQ-C30 został opracowany przez <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) i składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskale jakości życia, podskale funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskale objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszność, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem podpunktów (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspólny), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo.</p> <p>Źródło: Dancy J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. <i>Lung Cancer.</i> 2004;43(2):183-194.</p>
<p>Ocena jakości życia – kwestionariusz QLQ-CLL16</p>	<p>Kwestionariusz przeznaczony do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w stadium 0-4. Składa się z 16 pytań odnoszących się do 5 domen: zmęczenie, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, objawy choroby i infekcje, aktywność społeczna, obawy związane ze zdrowiem.</p> <p>Źródło: http://groups.eortc.be/qol/chronic-lymphocytic-leukaemia-qlq-cll16</p>
<p>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3</p>	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.</p>
<p>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 1</p>	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych. Skala o rozpiętości od działań niepożądanych stopnia 0 do 4, gdzie 4 oznacza najpoważniejsze działania niepożądane.</p> <p>http://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf</p>

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 45. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp 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), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 46. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [76].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 47. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem <u>rozpoznania choroby</u>
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezweryfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
	Nie	
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 48. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [83].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 49. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [84], [85].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena maksymalna	0-11 punktów
-------------------------	---------------------

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 50. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 51. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 52. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: ██████████

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	_____
Tytuł Analizy Klinicznej:	Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	_____
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 26-01-2017 <u>Analiza kliniczna:</u> 26-01-2017

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: styczeń 2017)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 26-01-2017)</p>
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, str. 29 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2, str. 13-37
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 29, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4 str. 39-41
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, str. 30-31 oraz rozdz. 15.1, str. 106-111
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, str. 20-21 • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, str. 20-21

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	<ul style="list-style-type: none"> parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4, str. 20-21 metodyki badań: rozdz. 2.4, str. 20-21
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 9, str. 75-76 oraz rozdz. 15.7, str. 128-133
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, str. 29 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2, str. 13-37 zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, str. 29 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.3, str. 38
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2, str.30-31, rozdz. 15.4, str. 118-124
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.1, str. 106
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1, str. 106-115
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 15.4, str. 118-124 kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 15.4, str. 118-124 opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 15.4, str. 118-124 charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 15.4, str. 118-124 charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 15.4, str. 118-124 wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 15.4, str. 118-124 informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 15.4, str. 118-124 wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4, str. 118-124

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 6, str. 37-63</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8, str. 65-74 Data ostatniego wyszukiwania: 26-01-2017</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7, str. 51-54 Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12, str. 161-167</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 9, str. 55-57 Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13, str. 91-97</p>

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106-115
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106-115
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2., str. 110
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2., str. 110
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3. str. 19-20
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 19-20, rozdz. 15.1, str. 106-115
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106-115
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106-115
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106-115
<ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 111-115

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 111-115
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106-115
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 111-115
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1, str. 106
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 111-115, rozdz. 4.2, str. 34-36
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3, str. 111-115, rozdz. 15.2, str. 116-117
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.13, str. 193-194
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja, str. 77-86
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.8, str. 134-135
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 15.9, str. 136
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.10, str. 136-138
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 9.2, str. 75-76

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 6, str.37-63, rozdz. 7, str. 64-65
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja, str. 77-86
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 118-124
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 118-124
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 118-124
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4, str. 118-124
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 26 rozdz. 15.14, str. 198
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63

<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<p><i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 32-36 oraz rozdz. 15.12, str. 185-192
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 str. 107-111
<p><i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i></p> <p><i>Zastosowano:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • <i>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</i> • <i>metodę Bayesa,</i> • <i>metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis),</i> • <i>metaregresję.</i> 	Tak, rozdz. 6, str. 37-63 (przeprowadzono porównania pośrednie zarówno metodą Buchera, jak i porównania naiwne zarówno bez jak i z adjustacją względem wspólnego komparatora).
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody (odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i> • <i>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji –</i> 	Tak, rozdz. 6, str. 37-63 (przeprowadzono porównania pośrednie zarówno metodą Buchera, jak i porównania naiwne zarówno bez jak i z adjustacją względem

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i>	wspólnego komparatora).
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.9.2, str. 28
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 10-dyskusja, str. 77-86
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63; rozdz. 7, str. 64-65; rozdz. 8, str. 65-74
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 65-74
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 65-74
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie zidentyfikowano PSUR dla analizowanej interwencji
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji analizowanej
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	rozd. 6, str. 37-63
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63, rozdz. 7, str. 64-65 i rozdz. 15.6. str. 126-127
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 37-63
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 87-88
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 87-88
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 87-88
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11, str. 87-88
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 77-86
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 77-86
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10, str. 77-86
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych</i>	Nie dotyczy

Arzerra® (ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie byli wcześniej leczeni i którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>dostępnych dowodów naukowych?</i>	
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 89-90
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 89-90
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 89-90
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 89-90
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12, str. 89-90