

ANALIZA KLINICZNA

WENETOKLAKS W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Wersja 1.20



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
UZUPEŁNIENIE ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	15
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy.....	15
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	16
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	17
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	18
2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	18
2.5. Ekstrakcja danych	19
2.6. Analiza statystyczna.....	19
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	20
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	20
3.1.1. Przeszukanie nr 1	20
3.1.2. Przeszukanie nr 2	23
3.2. Charakterystyka badań klinicznych w populacji post-BCRi	25
3.2.1. Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej	25
3.2.2. Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej	27
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	29
4.1. Analiza efektywności klinicznej dla wenetoklaksu	29
4.1.1. Odpowiedź na leczenie	29
4.1.2. Minimalna choroba resztkowa.....	31
4.1.3. Przeżycie całkowite.....	32
4.1.4. Przeżycie wolne od progresji	32

4.1.5.	Przeżycie wolne od zdarzeń	33
4.1.6.	Jakość życia.....	33
4.1.7.	Bezpieczeństwo	33
4.2.	Porównanie pośrednie efektywności wenetoklaksu z BSC	35
5.	WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	36
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	37
6.1.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego wenetoklaks	37
6.2.	Zespół rozpadu guza.....	37
6.3.	Wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa w populacji post-BCRi (na podstawie raportu EMA).....	40
7.	WNIOSKI KOŃCOWE	43
8.	OGRANICZENIA.....	44
9.	DYSKUSJA	45
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA	48
11.	BIBLIOGRAFIA	50
12.	SPIS TABEL	54
13.	SPIS RYSUNKÓW	56
14.	SPIS WYKRESÓW	57
APPENDIX A.	58
A.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	58
A.1.1.	Oceniana interwencja.....	58
A.1.2.	Komparatory – populacja post-BCRi.....	61
A.2.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej.....	64
A.3.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	69
A.3.1.	Szczegółowe wyniki dla VEN	69
A.3.2.	Szczegółowe wyniki dla BSC	76
A.4.	Charakterystyka, ocena wiarygodności i wyniki badania Stilgenbauer 2016	76
A.5.	Badania kliniczne w toku.....	79
A.6.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	82
A.7.	Formularze do oceny wiarygodności pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych	84
A.8.	Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	84

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CIT	Chemioimmunoterapia
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRI	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
IBR	Ibrutinib
IDE	Idelalizyb

ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (<i>Interquartile range</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NHL	Chłoniak nieziarniczy (<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
nPR	Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (<i>Nodular partial response</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
OB	Okres obserwacji
OL	Okres leczenia
ORR	Ogólna/obiektywna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
p.o.	Podanie doustne (<i>łac. Per os</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)

R-CHOP	Schemat chemioimmunoterapii złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu/prednizolonu
RTX	Rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (<i>Small lymphocytic lymphoma</i>)
TE	Pacjenci wcześniej leczeni (<i>Treatment Experienced</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment emergent adverse events</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (<i>Tumor lysis syndrome</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (<i>Time to next treatment</i>)
TTP	Czas do progresji (<i>Time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks

UZUPEŁNIENIE ANALIZY KLINICZNEJ

Niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu stanu na marzec 2017 roku. **Dokument uzupełniono dnia 14 listopada 2017 r. o skuteczność kliniczną wenetoklaksu na podstawie danych surowych z badania M14-032. Wyniki uzupełnienia zaprezentowano w niniejszym rozdziale.** Dokument nie podlegał aktualizacji w żadnym innym obszarze.

Od 1 września 2017 r. jeden z inhibitorów BCRi – ibrutynib (Imbruvica®) jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z załącznikiem B.92 „Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. [1, 2] W związku z powyższym w niniejszym rozdziale zaprezentowano dane surowe pacjentów z badania M14-032 (pacjenci z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem).

Skuteczność wenetoklaksu na podstawie danych surowych z badania M14-032

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks, VEN) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się, oraz w leczeniu PBL bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

■ PICO

- Populacja
 - dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową:
 - z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się,
 - bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.
- Interwencja
 - wenetoklaks stosowany doustnie w dobowej dawce 400 mg, zgodnie z zapisami ChPL
- Komparatory
 - BSC (*best supportive care*) rozumiany, jako brak leczenia cytotoksycznego.
- Punkty końcowe
 - punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS),
 - punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR),
 - minimalna choroba resztkowa (MRD),
 - jakość życia,
 - bezpieczeństwo.

■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 2 osobne przeszukania. W pierwszym (nr 1) poszukiwano badań dla VEN przeprowadzonych w populacji docelowej, w drugim (nr 2) poszukiwano badań, w których stosowano BSC w tej populacji. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne).

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań zidentyfikowano 1 wielośrodkową, prospektywną próbę kliniczną dedykowaną ocenie skuteczności i bezpieczeństwa VEN (Jones 2016). Dodatkowo do analizy klinicznej włączono dane dotyczące skuteczności BSC w populacji post-BCRi.

W zakwalifikowanym dla VEN badaniu uczestniczyli pacjenci z PBL, u których terapia BCRi okazała się nieskuteczna. W badaniu tym uczestniczyło 64 pacjentów, a mediana wieku wynosiła 67 (48-85) 67 lat. Dane dla BSC w populacji post-BCRi [REDACTED]

■ Wyniki analizy skuteczności

VEN w populacji PBL po nieskuteczności BCRi bez względu na obecność del17p lub mTP53 (post-BCRi)

Stosowanie VEN w populacji uprzednio nieskutecznie leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi ogólnych na leczenie u 67% pacjentów (w grupie post-IBR 70% i post-IDE 62%). Analiza warstwowa wykazała, iż skuteczność VEN w tej grupie pacjentów nie jest zależna od obecności nieprawidłowości cytogenetycznych, tj. del17p lub mTP53 (ORR w populacji z del17p i/lub mTP53 – 70% a w populacji bez del17p i/lub mTP53 – 66%). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie w populacji post-BCRi wynosiła 1,6 mies. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (6-mies. OS [%] w grupie post-IBR: 90,6%, a w grupie post-IDE: 95,2%; 12 mies. OS [%] w całej populacji post-BCRi: 90%), podobnie jak mediana przeżycia wolnego od progresji (6 mies. PFS [%]: 89%; 12-mies. PFS [%]: 72%).

Porównanie pośrednie bez dostosowania w populacji PBL po nieskuteczności BCRi bez względu na obecność del17p lub mTP53 (post-BCRi): VEN vs BSC

W populacji chorych z PBL po wcześniejszej nieskuteczności BCRi w grupie VEN nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w trakcie okresu leczenia wynoszącego 9-13 mies. (w zależności od rodzaju BCRi). Z kolei mediana przeżycia całkowitego, oszacowana dla polskich pacjentów przerywających terapię BCRi oraz pozostających wyłącznie na BSC, [REDACTED]. Porównanie w zakresie innych ocenianych w analizie punktów końcowych nie jest możliwe z uwagi na brak danych dla polskiej populacji post-BCRi.

■ Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Skuteczność VEN w populacji post-BCRi obserwowana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdza wyniki uzyskane w warunkach eksperymentalnych. Stosowanie VEN skutkowało uzyskaniem ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie u 74% (CR: 32%, PR: 42%) pacjentów. W zidentyfikowanym badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Stosowanie VEN w populacji docelowej można uznać za bezpieczne. Zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich pacjentów leczonych VEN, przy czym raportowane zdarzenia niepożądane rzadko były przyczyną przerwania terapii. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia, należały: neutropenia, anemia, biegunka, nudności, zmęczenie, trombocytopenia.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano żadnych alertów ani komunikatów odnośnie do profilu bezpieczeństwa VEN wydanych przez wybrane instytucje zajmujące się monitorowaniem bezpieczeństwa leków. Poszerzona analiza wykazała, że ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS), dzięki modyfikacji schematu dawkowania (do aktualnie zalecanego) oraz wdrożeniu profilaktyki i szczegółowego monitorowania pacjentów, zostało istotnie ograniczone, a zdarzenia te jeśli występują, mają postać laboratoryjnego TLS.

■ Wnioski końcowe

VEN jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u pacjentów cechujących się najgorszym rokowaniem spośród chorych cierpiących z powodu PBL, a więc pacjentów u których terapia BCRI okazała się nieskuteczna, bez względu na obecność zaburzeń cytogenetycznych. Tym samym stanowi on odpowiedź na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne pacjentów w Polsce.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks, VEN) w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów:

- z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się oraz
- bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [3, 4]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 2.

Tabela 2.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową <ul style="list-style-type: none"> ◦ z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się; ◦ bez delecji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.
Oceniana interwencja	• wenetoklaks stosowany doustnie w dobowej dawce 400 mg, zgodnie z zapisami ChPL. [5]
Komparatory	• BSC rozumiany jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), • punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • minimalna choroba resztkowa (MRD), • jakość życia.
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem, • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, • szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa.

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z PBL:

- z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie BCRI nie powiodło się;
- bez delecji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie BCRI.

Interwencja

- VEN stosowany doustnie w dobowej dawce 400 mg, zgodnie z zapisami ChPL. [5]

Komparator

- BSC rozumiany jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego.

Punkty końcowe

- Skuteczność:

- punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS),
- punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR),
- minimalna choroba resztkowa (MRD),
- jakość życia,
- Bezpieczeństwo:
 - AE ogółem, SAE, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa

Metodyka badań

- Badania kliniczne randomizowane i nierandomizowane
- Badania obserwacyjne, w tym badania dotyczące efektywności praktycznej
- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim
- Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej
- Przeglądy systematyczne

W ramach przeszukania dla VEN oprócz publikacji pełnotekstowych włączano także doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery), raporty z rejestracji leku, ChPL, z uwagi na fakt, iż VEN jest lekiem nowym będącym aktualnie w fazie badań klinicznych, dla którego część istotnych danych nie została jeszcze opublikowana w postaci pełnotekstowej.

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- nie podano danych odnośnie do skuteczności terapii,
- kwalifikowano wyłącznie pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) i/lub dokonano oceny skuteczności leczenia przygotowującego chorego do HSCT,
- oceniano skuteczność leczenia podtrzymującego (pacjenci bez wskazań do leczenia przeciwnowotworowego),
- prezentowano opis pojedynczego przypadku (*case studies*).

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Przeprowadzono 2 oddzielne przeszukania źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie doniesień naukowych dla wenetoklaksu, druga na odnalezienie doniesień naukowych dla komparatorów w populacji post-BCRi.

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

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa, w tym także rzadkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, efektywności praktycznej.

W przypadku strategii wyszukiwania ukierunkowanej na identyfikację doniesień naukowych dla BSC w populacji post-BCRi wykorzystano słowa kluczowe odnoszące się do zaprzestania terapii BCRi. W ramach wyszukiwania kontrolnego przeprowadzono walidację zastosowanej strategii, w której dokonano zawężenia czasowego obejmującego publikacje, począwszy od listopada 2016 roku, ale bez uwzględnienia słów kluczowych dotyczących zaprzestania terapii BCRi. Wybór daty uzależniono od daty publikacji pracy Mato 2016, w której po raz pierwszy opisano nie tylko rodzaj zastosowanej terapii po niepowodzeniu leczenia BCRi, ale także uwzględniono opis efektów terapeutycznych. [6] Jednocześnie w ramach wyszukiwania walidacyjnego nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych prac, spełniających kryteria włączenia do analizy, w związku z czym uznano, iż zastosowana strategia jest wystarczająco czuła do identyfikacji tego rodzaju doniesień naukowych.

Wszystkie strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MMG). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd., została potwierdzona przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

2.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (CENTRAL),

- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną i hematologiczną (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), *The European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), Polska Unia Onkologii (PUO), Polskie Towarzystwo Hepatologów i Transfuzjologów (PTHiT), *European Hematology Association* (EHA), *International Society for Experimental Hematology* (ISEH), *American Cancer Society* (ACS), *American Society of Hematology* (ASH)),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, URPL).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 15 lutego 2017 r. (przeszukanie nr 1) oraz 27 lutego 2017 roku (przeszukanie nr 2). Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie.

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród czterech analityków (AST, MMG, MMo, EW). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

W przypadku badań nierandomizowanych (w tym obserwacyjnych) oraz badań randomizowanych, z których uwzględniano tylko jedno ramię, ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором badanej populacji, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba i rodzaj wcześniejszych terapii, obecność aberracji i zaburzeń cytogenetycznych, stopień zaawansowania choroby, itd.),

- rodzaju interwencji (dawka, liczba cykli, czas trwania cyklu, rodzaj kointerwencji),
- metodyki badania: rodzaj badania, prospektywne/retrospektywne, typ i podtyp wg AOTMiT,
- ocenianych punktów końcowych w zakresie skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (EW, MMo) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR). Wyekstrahowane dane sprawdzono pod kątem zgodności z danymi źródłowymi. Weryfikacja ta przeprowadzona została przez analityków niezwiązanych bezpośrednio z pracami nad analizą (MM, EŁ).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów z rejestracji leku, doniesień konferencyjnych i abstraktów. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. abstraktów) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

2.6. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (EW, MMo). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innych analityków (MM, EŁ).

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N (%)), a punkty końcowe zależne od czasu (OS, PFS) prezentowano w postaci median. W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych, a zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10 o ile informacje te podano w poszczególnych doniesieniach naukowych.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie jakościowe polegające na zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji oraz komparatorów.

Przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007 oraz 2010
- CurveSnap 1.1. (program do odczytywania danych z wykresów).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

3.1.1. Przeszukanie nr 1

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie **720** pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów do dalszej selekcji włączono **698** pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, w wyniku której do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 60 pozycji. **Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 1 badanie** (Jones 2016) opisane w 13 pozycjach bibliograficznych (Rysunek 1, Tabela 3). W toku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano także 1 badanie (Stilgenbauer 2016), przy czym z uwagi na małą liczebnie podgrupę pacjentów leczonych nieskutecznie BCRi (5 pacjentów z del17p i/lub mTP53) oraz wyniki tylko dla 2 punktów końcowych, pracę tę wykluczono z analizy klinicznej ale dla zachowania kompletu prezentowanych informacji charakterystykę oraz dostępne wyniki zaprezentowano w Aneksie (Rodz. A.4).

W toku przeszukania systematycznego odnaleziono także **1 badanie opisujące efektywność rzeczywistą wenetoklaksu**. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Tabela 3.
Badania włączone dla wenetoklaksu

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.				Jones 2016a	Abstrakt	[7]
2.				Jones 2016b	Poster	[8]
3.				Jones 2016c	Abstrakt	[9]
4.				Jones 2015	Abstrakt	[10]
5.				Coutre 2016	Abstrakt	[11]
6.	Jones 2016	VEN	Kliniczne, prospektywne, jednoramienne ^a	Dauids 2016b	Abstrakt	[12]
7.				Dauids 2016d	Poster	[13]
8.				Dauids 2016e	Abstrakt	[14]
9.				Seymour 2014c	Abstrakt	[15]
10.				Seymour 2016b	Typ publikacji	[16]
11.				Raport oceny produktu leczniczego, EMA		[17]

Lp.	Badanie	Schemat leczenia	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
12.				Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)		[5]
13.				NCT02141282; dane pochodzące ze strony clinicaltrials.gov		[18]
14.	Mato 2017	VEN	Obserwacyjne, retrospektywne (efektywność rzeczywista)	Mato 2017	Publikacja pełnotekstowa	[19]

W tabeli wyróżniono publikacje główne dla włączonych badań.

a) W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo VEN w dwóch podgrupach pacjentów, tj. po niepowodzeniu IBR i po niepowodzeniu IDE.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla wenetoklaksu zgodnie z PRISMA



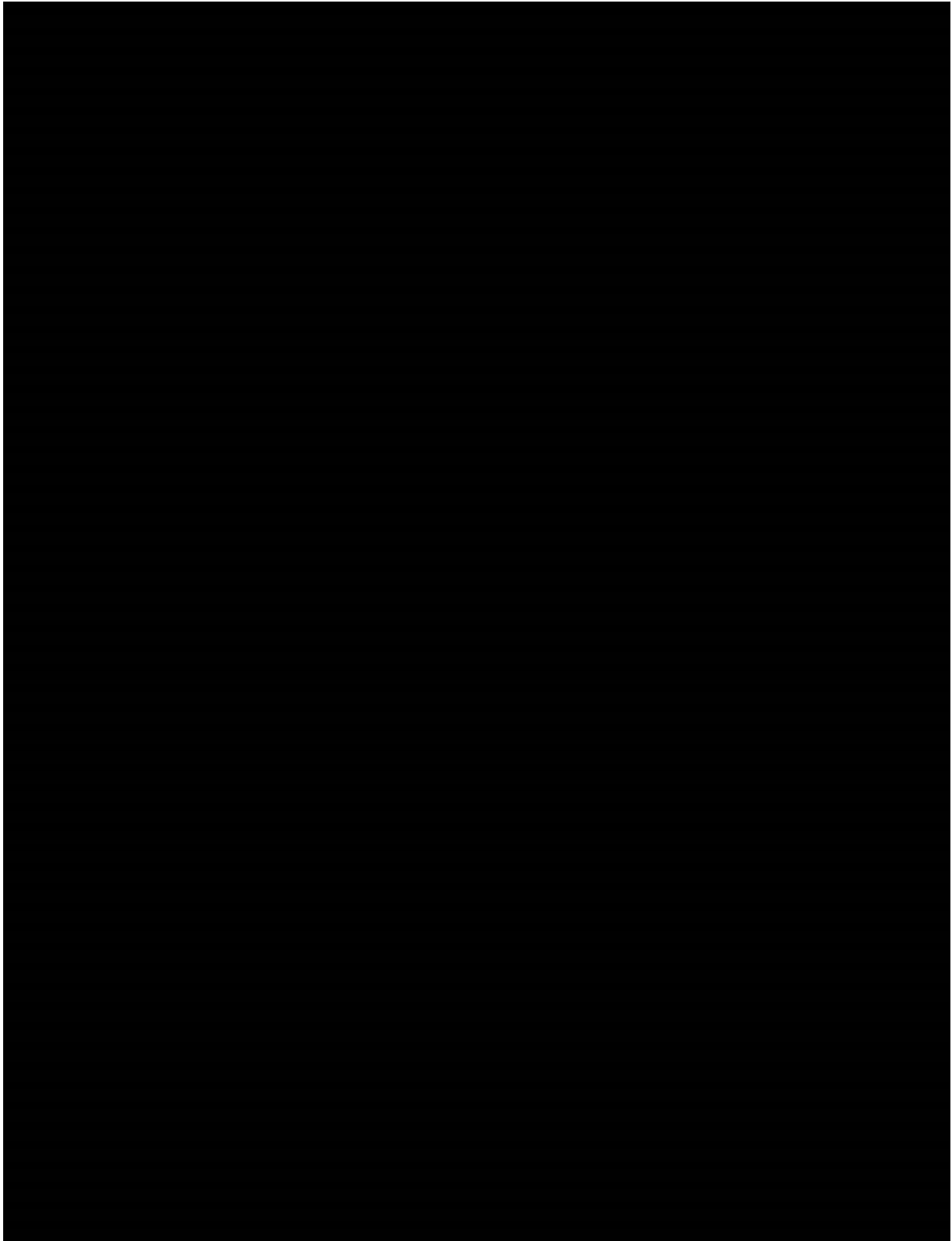
3.1.2. Przeszukanie nr 2

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł odnaleziono łącznie 245 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów do dalszej selekcji włączono 215 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, a do analizy włączono ostatecznie dane dla pacjentów po niepowodzeniu terapii BCRI, którzy uczestniczyli w programie wczesnej dostępności dla ibrutinibu (*Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060) Named Patient Program*) w Polsce (Rysunek 2, Tabela 4).

Tabela 4.
Badania włączone dla post-BCRI

Lp.	Badanie	Rodzaj badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Dane dla pacjentów post-BCRI	Obserwacyjne, retrospektywne	–	–	[20]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań dla komparatorów w populacji post-BCRi zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka badań klinicznych w populacji post-BCRi

3.2.1. Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej

3.2.1.1. Badanie dla VEN

Badanie Jones 2016 (M14-032) zaprojektowano jako wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne (typ IID wg AOTMiT) fazy II, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi. Badanie Jones 2016 jest aktualnie badaniem w toku, a przewidywana data jego zakończenia (wg informacji udostępnionej na portalu *clinicaltrial.gov*) przypada na grudzień 2018 r. Obecnie jedyną dostępną formą publikacji badania Jones 2016 są abstrakty i postery konferencyjne oraz dokumentacja z rejestracji leku w EMA.

Do badania Jones 2016 do chwili obecnej włączono 64 pacjentów z oporną lub nawrotową PBL po niepowodzeniu terapii BCRi, spośród których 43 pacjentów stosowało wcześniej IBR (grupa post-IBR), a 21 pacjentów otrzymywało IDE (grupa post-IDE). Mediana wieku wszystkich pacjentów wynosiła 67 lat, a mężczyźni stanowili 75% grupy badanej. Przed włączeniem do badania pacjenci stosowali od 1 do 12 linii leczenia, a mediana liczby wcześniejszych terapii w grupie post-IBR wynosiła 4, a w grupie post-IDE 3. W ramach wcześniejszego leczenia stosowano m.in., analogi nukleozydowe (69), RTX (88), inne przeciwciała (31), leki alkilujące (86). Dodatkowo część pacjentów z grupy post-IBR była uprzednio leczona także IDE (7%), podobnie jak część pacjentów z grupy post-IDE była leczona IBR (24%). Obecność del17p stwierdzono u 36% pacjentów uwzględnionych w badaniu. W ramach badania pacjenci otrzymywali wenetoklaks w dawce 400 mg na dobę, poprzedzony okresem dostosowania dawki (*dose rump-up schedule*) (Rysunek 3). W ramach kointerwencji dopuszczano stosowanie profilaktyki w zakresie TLS. Mediana okresu leczenia w badaniu Jones 2016 dla najbardziej aktualnej analizy pośredniej wynosi 13 miesięcy w podgrupie post-IBR oraz 9 miesięcy w podgrupie post-IDE.

I rzędowym punktem końcowym w badaniu Jones 2016 była ocena odpowiedzi na leczenie przez niezależną komisję, drugorzędowo oceniano: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS), czas do następnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNT) oraz odsetek pacjentów z negatywnym statusem minimalnej choroby resztkowej (MRD).

Wiarygodność badania Jones 2016 oceniono na 6 punktów w 8-punktowej skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na brak informacji odnośnie do konsekwentnego doboru pacjentów do badania oraz brak definicji punktów końcowych.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania (metodyki oraz populacji) przedstawiono poniżej, szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (Rozdz.A.2).

[Redacted Table Content]

3.2.2. Charakterystyka badań zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej

Badanie Mato 2017 zaprojektowano jako wieloośrodkowe, retrospektywne badanie (badanie typu *real-world*), oparte na danych pochodzących z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru *Connect® CLL Registry*. Jego celem było zebranie informacji nt. odsetka pacjentów przerywających terapię BCRi, przyczyn przerwania terapii, wyników w grupie przerywającej leczenie oraz określenie algorytmu postępowania z wykorzystaniem leków z grupy BCRi i wenetoklaksu.

Do badania zakwalifikowano 683 pacjentów, z czego 621 leczonych ibrutynibem (91%) oraz 62 leczonych idelalizybem (9%). Z tej grupy 167 (24%) pacjentów przerwało leczenie BCRi i otrzymało kolejną linię leczenia. Zastosowane terapie obejmowały schematy leczenia oparte na BCRi (pacjenci otrzymywali alternatywny rodzaj leczenia, np. ibrutynib → idelalizyb), VEN lub inne (np. różne schematy chemioimmunoterapii, immunoterapię, allo-HSCT). W analizie efektywności rzeczywistej uwzględniono wyniki 26 pacjentów leczonych VEN. W publikacji nie podano szczegółowych danych odnośnie do charakterystyki wyjściowej pacjentów leczonych VEN, jak również odsetka pacjentów z nieprawidłowościami cytogenetycznymi, oraz informacji o czasie trwania leczenia.

I rzędownym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS), natomiast drugorzędowo analizowano przeżycie całkowite (OS), ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) oraz powody przerwania leczenia.

W ocenie wiarygodności badanie Mato 2017 uzyskało 5 punktów na 8 możliwych wg skali NICE. Przyczynami obniżenia oceny wiarygodności był retrospektywny charakter badania, brak informacji

o konsekwentnym doborze pacjentów do badania oraz brak szczegółowego opisu kryteriów włączenia i wykluczenia.

Najważniejsze dostępne informacje dotyczące charakterystyki badania (metodyki oraz populacji) przedstawiono poniżej. Szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (Rozdz.A.3).

Tabela 9.
Charakterystyka metodyki badania Mato 2017

Badanie	Schemat leczenia	Linia leczenia	Mediana OL (zakres) [mies.]	Kierunek badania	Ocena wg NICE
Mato 2017	VEN	>II	bd	R	5/8

Tabela 10.
Charakterystyka populacji badania Mato 2017

Badanie	Kohorta	N	Del17p [n/N (%)]	TE (%)	Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)	Rodzaj wcześniejszej terapii (%)	Mediana wieku w latach (zakres)	Odsetek mężczyzn
Mato 2017	VEN	26	bd	100	bd	bd	bd	bd

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Analiza efektywności klinicznej dla wenetoklaksu

4.1.1. Odpowiedź na leczenie

W najnowszej analizie pośredniej przeprowadzonej przez niezależną komisję w populacji post-BCRi odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił 67% (w grupie post-IBR 70% i post-IDE 62%), a niemal wszystkie raportowane odpowiedzi miały charakter częściowy (Tabela 11). Analiza warstwowa w zależności od obecności del17p i/lub mTP53 potwierdza aktywność wenetoklaksu niezależnie od obecności ww. nieprawidłowości cytogenetycznych, o czym świadczy fakt, że odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną w populacji z del17p i/lub mTP53 wynosił 70%, a w populacji bez del17p i/lub mTP53 osiągnął 66% (Tabela 12).

W pierwszej analizie pośredniej w populacji post-BCRi mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. W ocenie niezależnej komisji odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji był wysoki zarówno w grupie post-IDE, jak i w grupie post-IBR i wynosił odpowiednio 100% i 92% (Tabela 14). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie w populacji post-BCRi wynosiła 1,6 mies (Tabela 13).

Tabela 11.
Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]		
			ORR	CR ^a	PR ^b
I (bd) OL: post-IBR: 7,3 mies. post-IDE: 5,5 mies.	post-IBR ^c	OBa	23/38 (61)	3/38 (8)	20/38 (53)
	post-IDE ^c		5/10 (50)	0/10 (0)	5/10 (50)
	post-BCRi ^d	OBa	28/48 (58)	3/48 (6)	25/48 (52)
II (II 2016) OL: 8,3 mies. post-IBR: 9,2 mies. post-IDE: 5,5 mies.	post-IBR	OBa	26/43 (61)	2/43 (5)	24/43 (56)
		ONK	30/43 (70)	1/43 (2)	29/43 (67)
	post-IDE	OBa	7/21 (33)	2/21 (10)	5/21 (24)
		ONK	10/21 (48)	0/21 (0)	10/21 (48)
	post-BCRi ^d	OBa	33/64 (52)	4/64 (6)	29/64 (45)
		ONK	40/64 (63)	1/64 (2)	39/64 (61)
III (VI 2016) OL: bd	post-IBR	OBa	29/43 (67)	3/43 (7)	26/43 (60)
		ONK	30/43 (70)	1/43 (2)	29/43 (67)
	post-IDE	OBa	12/21 (57)	3/21 (14)	9/21 (43)
		ONK	13/21 (62)	0/21 (0)	13/21 (62)
	post-BCRi ^d	OBa	41/64 (64)	6/64 (9)	35/64 (55)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]		
			ORR	CR ^a	PR ^b
		ONK	43/64 (67)	1/64 (2)	42/64 (66)

OBa – ocena badaczy; OL – okres leczenia; ONK – ocena niezależnej komisji.

W przypadku braku wyników w publikacji dokonywano obliczeń własnych w oparciu o definicje punktów końcowych podane w badaniu.

a) Raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub całkowitą odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku (CRi).

b) Raportowano częściową odpowiedź na leczenie (PR) lub częściową odpowiedź na leczenie w pierwotnie zajętych węzłach chłonnych (nPR).

c) 3 pacjentów w każdej z kohort nie zostało ocenionych.

d) Uwzględnia pacjentów z obu grup badania.

Tabela 12.

Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL z/bez del17p i/lub mTP53 PBL (post-BCRi, Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]		
			ORR	CR	PR
I (bd) OL: 11,7 mies.	del17p i/lub mTP53 (post-IBR)	OBa	13/21 (62)		
		ONK	15/21 (71)		
	del17p i/lub mTP53 (post-IDE)	OBa	2/2 (100)	bd	bd
		ONK	1/2 (50)		
	del17p i/lub mTP53 (post-BCRi) ^a	OBa	15/23 (65)		
		ONK	16/23 (70)		
IV (bd) OL: 11,7 mies.	bez del17p i/lub mTP53 (post-IBR)	OBa	16/22 (73)		
		ONK	15/22 (68)		
	bez del17p i/lub mTP53 (post-IDE)	OBa	10/19 (53)	bd	bd
		ONK	12/19 (63)		
	bez del17p i/lub mTP53 (post-BCRi) ^a	OBa	26/41 (63)		
		ONK	27/41 (66)		

OBa – Ocena badaczy; OL – okres leczenia; ONK – Ocena niezależnej komisji;

W przypadku braku wyników w publikacji dokonywano obliczeń własnych w oparciu o definicje punktów końcowych podane w badaniu.

a) Uwzględnia pacjentów z obu grup badania.

Tabela 13.

Czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	N	Mediana (mies.) [95%CI]
DOR				
I (bd) OL: 11,7 mies.	post-IBR	OBa	43	NR
	post-IDE		21	
TTR				
I (II 2016)	post-IBR	OBa	26	1,6 [1,6; 5,6]
		ONK	30	1,6 [1,0; 5,5]
	post-IDE	OBa	7	1,6 [1,6; 3,5]
		ONK	10	1,6 [1,6; 2,2]
II (bd) OL: 11,7 mies.	post-IBR	OBa	43	1,6 (1,6-11) ^a
	post-IDE		21	1,7 (1,6-8,1) ^a

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	N	Mediana (mies.) [95%CI]
	post-BCRi (ogółem) ^b		64	1,6 (1,6-11) ^a

OBa – ocena badaczy; OL – okres leczenia; ONK – ocena niezależnej komisji.

a) Mediana (zakres).

b) Uwzględnia pacjentów z obu grup badania.

Tabela 14.

Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	OB (mies.)	Populacja	Typ analizy	N	DOR (%) [95%CI]
I (II 2016)	6	post-IBR	OBa	26	90,9 [68,1; 97,6]
			ONK	30	92,2 [71,8; 98,0]
		post-IDE	OBa	7	100
			ONK	10	100

OBa – ocena badaczy; ONK – ocena niezależnej komisji.

4.1.2. Minimalna choroba resztkowa

Minimalna choroba resztkowa (MRD) oceniana jest u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, u których za pomocą czułych metod diagnostycznych, np. PCR typu ASO stwierdza się obecność przetrwałych zmienionych nowotworowo komórek w ilościach nie wystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną nawrotu choroby. [22, 23] Na podstawie najnowszej analizy pośredniej badania Jones 2016 w populacji post-BCRi ujemny wynik badania na obecność MRD w krwi obwodowej odnotowano u 33% pacjentów (Tabela 15).

Tabela 15.

Odsetek pacjentów z negatywną MRD w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	OB (mies.)	Populacja	Typ analizy	N	MRD (-) we krwi obwodowej [n/N (%)]	MRD (-) w szpiku kostnym [n/N (%)]
I (II 2016) OL: post-IBR: 7,3 mies. post-IDE: 5,5 mies.	5,5	post-BCRi (ogółem) ^a	OBa	27	8/27 (30)	bd
	5,5			34	8/34 (24)	
I (II 2016) OL: 8,3 mies.	8,3	post-BCRi (ogółem) ^a	OBa	bd ^b	12/bd ^b	bd
	11			bd ^b	13/bd ^b	
III (bd) OL: 11,7 mies.	post-IBR: 12 post-IDE: 9	post-BCRi (ogółem) ^a	OBa	bd ^b	16/bd ^b	1/bd ^b
IV (VI 2016) OL: post-IBR: 13 mies. post-IDE: 9 mies.	bd ^c	post-BCRi (ogółem) ^a	OBa	42	14/42 (33)	bd

OBa – Ocena badaczy; OL – okres leczenia.

a) Uwzględnia pacjentów z obu grup badania.

b) Brak danych dotyczących liczby pacjentów, u których oceniano MRD metodą cytometertii przepływową z krwi obwodowej lub szpiku kostnego.

c) Oceny dokonano w miesiącach 5,5-11.

4.1.3. Przeżycie całkowite

W najnowszej analizie pośredniej badania Jones 2016 w populacji post-BCRi nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (Tabela 16). Szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów wynosiło odpowiednio 90% i 95% dla grupy post-IBR i post-IDE, a 12-miesięczne dla populacji łącznej post-BCRi – 90% (Tabela 17).

Tabela 16.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCR, Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	N	OS mediana (mies.) [95%CI]
I (II 2016) OL: 8,3 mies.	post-IBR	OBa	43	NR
	post-IDE		21	NR
II (VI 2016) OL: post-IBR:13 (0,1-18,0) post-IDE: 9 (1,3-16,0)	post-BCRi	OBa	64	NR

OBa – ocena badaczy.

Tabela 17.
Odszetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 oszacowany metodą Kaplana-Meiera (post-BCRi, Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	OB (mies.)	Populacja	Typ analizy	N	OS (%)
I (II 2016)	6	post-IBR	ONK	43	90,6 [76,8; 96,4]
		post-IDE		21	95,2 [70,7; 99,3]
II (VI 2016)	12	post-BCRi	OBa	64	90 [79; 96]

ONK – ocena niezależnej komisji.

4.1.4. Przeżycie wolne od progresji

W najnowszej analizie pośredniej badania Jones 2016 w populacji post-BCRi nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji (Tabela 18). Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby wynosiło odpowiednio 89% i 72% (Tabela 19).

Tabela 18.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	N	PFS mediana (mies.) [95%CI]
I (II 2016) OL: 8,3 mies.	post-IBR	OBa	43	NR
	post-IDE		21	NR
II (bd) OL: 11,7 mies.	post-IBR	OBa	43	NR
	post-IDE		21	NR

OBa – ocena badaczy.

Tabela 19.

Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 oszacowany metodą Kaplana-Meiera (post-BCRi, Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	OB (mies.)	Populacja	Typ analizy	N	PFS (%)
I (II 2016)	6	post-IBR	ONK	43	80,6 [64,8; 89,8]
			OBa		88,1 [73,7; 94,9]
		post-IDE	ONK	21	88,0 [59,4; 96,9]
			OBa		87,7 [58,1; 96,9]
II (bd)	6	post-IBR		43	88 [73,7; 94,9]
		post-IDE	OBa	21	90 [66,2; 97,5]
		post-BCRi (ogółem) ^a		64	89 [78,0; 94,5]
	12	post-IBR		43	69 [50,9; 81,8]
		post-IDE	OBa	21	84 [57,2; 94,6]
		post-BCRi (ogółem) ^a		64	72 [56,6; 82,4]

OBa – ocena badaczy; ONK – ocena niezależnej komisji.

a) Uwzględnia pacjentów z obu grup badania.

4.1.5. Przeżycie wolne od zdarzeń

W badaniach dla VEN nie raportowano danych odnośnie do przeżycia wolnego od zdarzeń w populacji post-BCRi.

4.1.6. Jakość życia

W badaniach dla VEN nie raportowano danych odnośnie do jakości życia w populacji post-BCRi.

4.1.7. Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa wenetoklaksu w populacji post-BCRi raportowano w badaniu Jones 2016 oraz w ramach dodatkowej zintegrowanej analizy bezpieczeństwa, w której uwzględniono wyniki wszystkich 3 zakwalifikowanych do analizy klinicznej badań dla wenetoklaksu.

W badaniu Jones 2016, w którym mediana czasu trwania leczenia dla grupy post-IBR wynosiła 13 mies. a dla grupy post-IDE wynosiła 9 mies., wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano 6 zgonów, spośród których dwa były następstwem zdarzeń niepożądanych. Zaprzeszczenie leczenia z powodu AE odnotowano u 2 pacjentów (Tabela 20). Najczęściej raportowanymi AE ($\geq 25\%$) były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ($\geq 15\%$) były neutropenia, anemia, trombocytopenia (Tabela 21). Ponadto w badaniu Jones 2016 odnotowano po 2 przypadki TLS, spośród których jeden miał charakter laboratoryjny a drugi kliniczny (Tabela 21).

Tabela 20.

Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)

	Punkt końcowy	Jones 2016
	Ogółem [n/N (%)]	64/64 (100)
AE	3–4. stopnia ogółem [n/N (%)]	bd
	prowadzące do zgonu [n/N (%)]	2/64 (3)
	SAE ogółem [n/N (%)]	bd
	Zgony [n/N (%)] ^a	6/64 (9)
	Utrata z badania	bd
	Zaprzestanie leczenia AE	2/64 (3)

Zdarzenia niepożądane raportowano jako TEAE (*treatment-emergent adverse events*; TEAE)

a) W dostępnych publikacjach nie oceniano związku występowania zgonów ze stosowaniem terapii.

Tabela 21.

Zdarzenia niepożądane ogółem oraz stopnia 3./4. w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)

Przyczyna wystąpienia AE	Ogółem [n/N (%)]	3./4. stopnia [n/N (%)]
Szczegółowe AE^a		
Biegunka	27/64 (42)	bd
Nudności	26/64 (41)	bd
Neutropenia	23/64 (36)	20/64 (31)
Anemia	23/64 (36)	14/64 (22)
Zmęczenie	20/64 (31)	bd
Zmniejszenie liczby płytek krwi	16/64 (25)	bd
Trombocytopenia	bd	10/64 (16)
Inne AE		
Zespół rozpadu guza (laboratoryjny)	1/64 (2) ^b	-
Zespół rozpadu guza w ocenie badacza	1/64 (2) ^c	-

a) Raportowano AE ogółem dotyczące $\geq 25\%$ pacjentów, dla 3./4. stopnia dotyczące $\geq 15\%$ pacjentów.

b) Raportowane u 1 pacjenta, u którego nie stosowano leków zmniejszających wytwarzanie kwasu moczowego.

c) U 1 pacjenta raportowano 2 AE związane z zespołem rozpadu guza. Żadne z raportowanych AE nie spełniło kryteriów laboratoryjnych Howard.

Tabela 22.

Szczegółowe SAE ogółem w populacji PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (post-BCRi, Jones 2016)

Przyczyna wystąpienia SAE	Ogółem [n/N (%)]
Gorączka neutropeniczna	6/64 (9)
Zapalenie płuc	5/64 (8)
Niewydolność wielonarządowa	2/64 (3)
Wstrząs septyczny	2/64 (3)
Wzrost poziomu potasu we krwi	2/64 (3)

Raportowano SAE dotyczące ≥ 2 pacjentów.

4.2. Porównanie pośrednie efektywności wenetoklaksu z BSC

W badaniu dotyczącym skuteczności VEN w populacji chorych z PBL leczonych wcześniej BCRi nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Z kolei mediana przeżycia całkowitego oszacowana dla polskich pacjentów przerywających terapię IBR ██████████ (Tabela 23). Porównanie w zakresie innych ocenianych w analizie punktów końcowych nie jest możliwe z uwagi na brak danych dla polskiej populacji post-BCRi.

Tabela 23.
Zestawienie wyników odnośnie przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del i/lub mTP53 (post-BCRi)

Badanie	Populacja	Linia leczenia	N	OS mediana w dniach (zakres)
VEN				
Jones 2016	post-BCRi	≥II	64	NR
BSC				
Dane pacjentów post-BCRi	post-BCRi	≥II	█	██████

5. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

Wyniki retrospektywnego badania Mato 2017 wskazują, że stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej BCRi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych (Tabela 24). Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji (Tabela 25).

Stratyfikacja wyników ze względu na rodzaj BCRi, wskazuje iż w grupie leczonej uprzednio IBR odsetek odpowiedzi ogólnych był numerycznie nieco wyższy (79%), a mediana przeżycia całkowitego, podobnie jak w przypadku całej populacji badania stosującej VEN, nie została osiągnięta (Tabela 24, Tabela 25). Nie raportowano wyników w podgrupie stosującej IDE.

Tabela 24.
Odpowiedź na leczenie VEN w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Mato 2017)

Badanie	Populacja	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]			PD
		ORR	CR	PR ^a	
Mato 2017	post-BCRi	19/26 (74)	8/26 (32)	11/26 (42)	7/26 (10)
	post-IBR	bd (79)	bd	bd	bd

a) PR/ PR z limfocytozą.

Tabela 25.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Mato 2017)

Badanie	Populacja	N	PFS mediana (mies.) [95%CI]
Mato 2017	post-BCRi i post-IBR	26	NR

Nie podano czasu trwania leczenia VEN.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatu wenetoklaks.

W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystyce produktu leczniczego wenetoklaks.

Wenetoklaks (produkt leczniczy Venclyxto®) został dopuszczony do obrotu na terenie USA w kwietniu 2016 r., natomiast na terenie EU w grudniu 2016 r. Do tej pory na stronie agencji FDA, EMA, MHRA i URPL nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania.

6.1. Ostrzeżenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego wenetoklaks

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i stosujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Należy zastosować odpowiednie działania opisane w charakterystyce produktu leczniczego, a w razie potrzeby przerwać podawanie produktu Venclyxto®.
- Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia: należy czasowo przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu u pacjentów z ciężką neutropenią i rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego.
- Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie leczenia wenetoklaksem i po jego zakończeniu do czasu odbudowy limfocytów B.
- Ryzyko zmniejszenia skuteczności podczas stosowania z induktorami CYP3A4.
- Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym.

[5]

6.2. Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza (*TLS*, *tumour lysis syndrome*) to stan zagrożenia życia, który obserwuje się u osób z rozległymi nowotworami, głównie z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, takimi

jak białaczki, chłoniaki czy szpiczak mnogi. Zespół rozpadu guza obejmuje grupę zaburzeń metabolicznych, będących następstwem nagłego rozpadu komórek nowotworowych, do którego dochodzi na skutek prowadzonej terapii bądź samoistnie. Gwałtowne uwolnienie do krwiobiegu dużych ilości substancji chemicznych, w tym jonów potasu, fosforanów nieorganicznych i kwasów nukleinowych prowadzi do rozwoju hiperkaliemii, hipokalcemii, hiperurykemii, hipofosfatemii. Następstwem tego stanu mogą być groźne konsekwencje kliniczne, w tym uszkodzenie nerek i innych narządów, zaburzenia kardiologiczne oraz zgon. Czynniki rozwoju TLS można podzielić na trzy kategorie: zależne od nowotworu, zależne od chorego oraz zależne od leczenia (Tabela 26). TLS może przybierać dwie postacie: utajoną (laboratoryjną) lub jawną (objawy klinicznie) – kryteria rozpoznania TLS zawarto w tabeli poniżej. [24] Profilaktyka i leczenie TLS obejmują przede wszystkim odpowiednie nawadnianie i monitorowanie pacjenta, zwłaszcza chorych z dużą masą guza, tj. węzeł chłonny o średnicy ≥ 5 cm lub zwiększona bezwzględna limfocytów $\geq 25 \times 10^9/l$, u których rozpoczęto intensywne leczenie przeciwnowotworowe. [5]

Wenetoklaks jest lekiem cytotoksycznym – silnie działającym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2, który może spowodować szybką redukcję wielkości guza, przez co stwarza ryzyko wystąpienia TLS, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Na podstawie danych pochodzących z 4 badań klinicznych, obejmujących łącznie 135 pacjentów z PBL (77 pacjentów leczonych wg „starego” schematu dawkowania oraz 58 pacjentów leczonych wg zmodyfikowanego schematu), dokonano oceny czynników ryzyka wystąpienia TLS u pacjentów leczonych wenetoklaksem oraz oceny ryzyka TLS po modyfikacji schematu dawkowania. U 19 spośród 77 pacjentów odnotowano wystąpienie TLS (25%), wśród których 3 pacjentów doświadczyło klinicznego TLS (2 zgony oraz 1 przypadek ostrej niewydolności nerek), natomiast pozostali chorzy (16 pacjentów) doświadczyło laboratoryjnego TLS. Objawy TLS występowały na ogół w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki leku (14 pacjentów), pozostałe przypadki odnotowano w czasie 24–48 h od podania leku, jeden przypadek zdarzenia niepożądanego związanego z TLS miał miejsce po zwiększeniu dawki leku. Na podstawie danych wyjściowych pacjentów odnoszących się do wielkości węzłów chłonnych oraz bezwzględnej liczby limfocytów (ALC), a także klirensu kreatyniny (wartość < 80 ml/min jako czynnik ryzyka) pacjentów sklasyfikowano do trzech grup: niskiego, umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka TLS (Tabela 27). Większość pacjentów (68%), u których odnotowano TLS, została sklasyfikowana do grupy wysokiego ryzyka. Na podstawie zebranych informacji dokonano zmian w schemacie dawkowania wenetoklaksu – dawka początkowa została obniżona z 50 mg do 20 mg/dobę, okres dostosowania dawki wydłużono z 3 do 5 tygodni, a dawka maksymalna została obniżona do 600 mg/dobę. Wprowadzono również hospitalizację oraz szczegółowe monitorowanie wszystkich pacjentów otrzymujących dawki 20 i 50 mg, a także wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których zwiększana jest dawka leku. Analiza danych dla 58 pacjentów, leczonych wg zmodyfikowanego schematu dawkowania, wskazała że TLS wystąpił u 14% pacjentów, u których wszystkie zdarzenia sklasyfikowano jako laboratoryjny TLS (wzrost poziomu fosforanów/obniżenie poziomu wapnia, bez wzrostu potasu). [15] Z kolei najnowsza analiza danych dla 122 pacjentów leczonych wg zmodyfikowanego schematu, w którym maksymalna dawka wenetoklaksu to 400 mg/dobę (aktualny schemat dawkowania zgodny z ChPL) wykazała, że TLS wystąpił u 3% pacjentów, wszystkie przypadki zostały opisane jako laboratoryjny

TLS, a pacjenci, u których wystąpił TLS, posiadali węzły chłonne o wielkości co najmniej 5 cm, a ALC wynosił co najmniej $25 \times 10^9/l$. [5]

Wg aktualnej ChPL zalecenia odnośnie do profilaktyki TLS przed rozpoczęciem leczenia obejmują ocenę masy guza, wykonanie badań biochemicznych krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) oraz korektę zidentyfikowanych zaburzeń. W ramach profilaktyki należy: właściwie nawadniać chorego, zastosować leki przeciw hiperurykემii, wykonać badania laboratoryjne przy każdym zwiększeniu dawki, hospitalizować chorego w dniu przyjęcia pierwszej dawki leku. W przypadku wystąpienia zmian biochemicznych wskazujących na wystąpienie TLS należy wstrzymać podanie kolejnej dawki leku, a ewentualne wznowienie leku po ustąpieniu objawów należy wdrożyć w dawce zgodnej z opisem w tabeli poniżej (Tabela 29). [5]

Tabela 26.
Czynniki ryzyka rozwoju TLS [24]

Czynniki ryzyka	
Zależne od nowotworu	<ul style="list-style-type: none"> • Szybka proliferacja komórek • Duża masa guza (rozmiary, dwukrotny wzrost LDH, liczba krwinek białych $>25 \text{ tys./mm}^3$) • Rozległe zajęcie szpiku kostnego lub układu limfatycznego • Wrażliwość na chemioterapię
Zależne od pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> • Podwyższone wyjściowo stężenie kwasu moczowego/fosforanów w surowicy • Odwodnienie • Niskie pH moczu • Skąpomocz (wolny przepływ moczu przez cewki) • Istniejąca nefropatia • Zaawansowany wiek
Zależne od leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywna wielolekowa chemioterapia • Wspomagająca radioterapia

Tabela 27.
Ocena ryzyka TLS [25]

Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyka ^a
powiększone węzły chłonne $<5 \text{ cm}$ i ALC $<25 \times 10^9/l$	powiększone węzły chłonne $\geq 5 \text{ cm}$ i $<10 \text{ cm}$ lub ALC $\geq 25 \times 10^9/l$	powiększone węzły chłonne $\geq 10 \text{ cm}$ lub ALC $\geq 25 \times 10^9/l$ i powiększone węzły chłonne $\geq 5 \text{ cm}$ i $<10 \text{ cm}$

ALC – bezwzględna liczba leukocytów.

a) doda kowym czynnikiem ryzyka jest niewydolność nerek z kliresem kreatyniny $<80 \text{ ml/min}$.

Tabela 28.
Kryteria rozpoznania TLS [24]

Laboratoryjny TLS	Kliniczny TLS
Kwas moczowy $\geq 8 \text{ mg/dl}$ (lub wzrost o 25%)	-
Fosforany $\geq 6,5 \text{ mg/dl}$ (lub wzrost o 25%)	-
Potas $\geq 6,0 \text{ mmol}$ (lub wzrost o 25%)	Zaburzenia rytmu sercowego lub nagły zgon sercowy z powodu hiperpotasemii
Wapń $\leq 7 \text{ mg/dl}$ (lub spadek o 25%)	Zaburzenia rytmu serca, nagły zgon, drgawki lub cechy nadpobudliwości nerwowo-mięśniowej (np. ciężyczka, parestezje, kurcze mięśniowe, objaw Chvostka, objaw Trousseau, skurcz mięśni stopy, stridor, skurcz oskrzeli), hipotensja, niewydolność serca spowodowana hipokalcemią

Laboratoryjny TLS	Kliniczny TLS
-	Ostre uszkodzenie nerek: kreatynina – wzrost o 0,3 mg/dl lub 1,5 raza powyżej normy lub oliguria $\geq 6h$ ($< 0,5$ ml/kg mc./h)

Do rozpoznania laboratoryjnego TLS konieczne jest spełnienie 2 z 4 opisanych powyżej kryteriów w okresie 3 dni przed rozpoczęciem do 7 dni po rozpoczęciu leczenia. Kliniczny TLS rozpoznaje się, gdy laboratoryjnemu TLS towarzyszy jeden z powyższych kryteriów klinicznych.

Tabela 29.
Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [5]

Dawka w momencie przerwania leczenia (mg)	Dawka wznowiająca ^a (mg)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

Jeśli objawy TLS ustąpią w czasie 24–48 h od ostatniej dawki wenetoklasku – dawka wznowiająca leku jest taka sama jak ostatnia dawka, z kolei jeśli objawy ustąpią po 48 h leczenie należy wznowić, podając niższą dawkę.

a) należy kontynuować podawanie zmodyfikowanej dawki przez 1 tydzień przed kolejnym zwiększeniem dawki.

6.3. Wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa w populacji post-BCRi (na podstawie raportu EMA)

W toku przeszukania odnaleziono raport EMA, zawierający dane dla zintegrowanej analizy bezpieczeństwa w populacji post-BCRi pochodzące z trzech badań oceniających VEN (Roberts 2016, Stilgenbauer 2016 i Jones 2016) obejmujących łącznie 94 pacjentów leczonych przez okres 7,8 mies. (mediana) (data analizy pośredniej 10 lutego 2016). Prezentowane dane wskazują, że co najmniej jednego AE doświadczali wszyscy pacjenci. Zdarzenia w stopniu 3./4. raportowano u 71% pacjentów, a SAE u 49% pacjentów. Odnotowano 17 zgonów, spośród których 8 było następstwem zdarzeń niepożądanych (Tabela 30). Najczęściej raportowanymi AE ($\geq 25\%$) były: anemia, neutropenia, biegunka, nudności, zmęczenie, z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ($\geq 15\%$) były neutropenia, anemia, trombocytopenia i zmniejszenie liczby neutrofilii (Tabela 31, Tabela 32). [17] Szczegółowe dane przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.3.1).

Tabela 30.
Zintegrowana analiza bezpieczeństwa w populacji post-BCRi na podstawie badań Roberts 2016, Stilgenbauer 2016 i Jones 2016

	Punkt końcowy	post-BCRi
AE	Ogółem [n/N (%)]	94/94 (100)
	3–4. stopnia ogółem [n/N (%)]	67/94 (71)
	Prowadzące do zgonu [n/N (%)]	8/94 (9)
SAE	Ogółem [n/N (%)]	46/94 (49)
	Prowadzące do zgonu [n/N (%)]	bd
Utrata z badania		bd

Punkt końcowy	post-BCRI
Zgony [n/N (%)]^a	17/94 (18)

Wszystkie AE raportowano jako TEAE.

a) W dostępnych publikacjach nie oceniano związku występowania zgonów ze stosowaniem terapii.

Tabela 31.
Szczegółowe TEAE ogółem w populacji post-BCRI

Przyczyna wystąpienia TEAE	Post-BCRI [n/N (%)]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Anemia	35/94 (37)
Neutropenia	33/94 (35)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Zaparcia	11/94 (12)
Biegunka	33/94 (35)
Nudności	30/94 (32)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Zmęczenie	26/94 (28)
Obrzęk obwodowy	11/94 (12)
Gorączka	8/94 (9)
Zakażenia i zarażenia	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10/94 (11)
Badania	
Zmniejszenie liczby neutrofilii	21/94 (22)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperfosfatemia	16/94 (17)
Hipokaliemia	12/94 (13)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	
Ból pleców	7/94 (7)
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	9/94 (10)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	17/94 (18)

Raportowano TEAE ogółem dotyczące $\geq 10\%$ pacjentów.

Tabela 32.
Szczegółowe TEAE 3/4. stopnia w zależności od populacji post-BCRI

Przyczyna wystąpienia TEAE	Post-BCRI [n/N (%)]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Anemia	18/94 (19)
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	1/94 (1)
Gorączka neutropeniczna	10/94 (11)

Przyczyna wystąpienia TEAE	Post-BCRi [n/N (%)]
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	1/94 (1)
Leukopenia	1/94 (1)
Neutropenia	29/94 (31)
Trombocytopenia	14/94 (15)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból brzucha	2/94 (2)
Biegunka	3/94 (3)
Zaburzenia ogólne	
Zmęczenie	3/94 (3)
Zakażenia i zarażenia	
Pneumonia	7/94 (7)
Badania	
Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej we krwi	2/94 (2)
Zmniejszenie liczby limfocytów	4/94 (4)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	16/94 (17)
Zmniejszenie liczby trombocytów	8/94 (9)
Zmniejszenie liczby leukocytów	10/94 (11)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hiperglikemia	5/94 (5)
Hipokalcemia	3/94 (3)
Hipokaliemia	4/94 (4)
Hipofosfatemia	7/94 (7)
Zespół rozpadu guza	3/94 (3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Postępujący nowotwór złośliwy	0/94 (0)
Rak kolczystokomórkowy skóry	1/94 (1)
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie	1/94 (1)

Raportowano TEAE 3/4. stopnia dotyczące $\geq 2\%$ pacjentów.

7. WNIOSKI KOŃCOWE

Wenetoklaks, terapia celowana najnowszej generacji, został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej pod koniec 2016 roku w tym m.in. do leczenia pacjentów z PBL o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, a więc pacjentów dotychczas leczonych nieskutecznie BCRi niezależnie od obecności nieprawidłowości cytogenetycznych (del17p lub mTP53).

Stosowanie VEN w populacji docelowej skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie (67%), a aktywność leku była niezależna od nieprawidłowości cytogenetycznych, takich jak del17p czy mTP53. W okresie leczenia wynoszącym 9-13 miesięcy (w zależności od rodzaju stosowanego uprzednio BCRi) mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji, nie zostały osiągnięte, a po 12 miesiącach obserwacji 90% chorych pozostawało przy życiu, w tym 72% bez progresji choroby. W warunkach polskich komparatorem dla VEN w tej populacji okazała się BSC, w przypadku której mediana przeżycia całkowitego wynosiła [REDAKTOWANE]. Wysoka skuteczność VEN obserwowana w badaniach klinicznych została potwierdzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, gdzie odsetek odpowiedzi ogólnych wyniósł 74%.

Stosowanie VEN w populacji docelowej można uznać za bezpieczne. Zdarzenia niepożądane występowały wprawdzie u wszystkich pacjentów poddanych terapii, tym niemniej odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był niewielki. Szczegółowe zdarzenia raportowane w badaniu były typowe dla tego rodzaju terapii i obejmowały m.in. biegunkę, nudności, zmęczenie.

Podsumowując, VEN stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u pacjentów cechujących się najgorszym rokowaniem wśród pacjentów cierpiących z powodu PBL, a więc pacjentów u których terapia BCRi okazała się nieskuteczna bez względu na obecność zaburzeń cytogenetycznych.

8. OGRANICZENIA

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

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie Jones 2016 to niezakończona, jednoramienna próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz pośrednich publikowanych w postaci doniesień konferencyjnych lub zaprezentowanych w dokumentach z rejestracji leku (raport EMA) i ChPL (brak publikacji pełnotekstowej).
2. Brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji z komparatorami oraz wynikająca z tego faktu konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania. Jednocześnie porównanie pośrednie jakościowe w populacji docelowej możliwe było tylko dla jednego punktu końcowego, tym niemniej zawarte w analizie klinicznej dane dla pacjentów post-BCRi odnoszą się do rzeczywistych wyników uzyskiwanych w tej grupie pacjentów w Polsce.
3. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.

9. DYSKUSJA

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba ludzi w podeszłym wieku, cechująca się dużą zmiennością genetyczną i molekularną, co przekłada się na obraz kliniczny i wyniki leczenia. [22] Obecnie w terapii PBL wykorzystuje się różnorodne opcje terapeutyczne (głównie farmakologiczne), tym niemniej pomimo postępu, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w zakresie leczenia chorych z PBL, wciąż istnieją grupy o niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych. [26] Dotyczy to przede wszystkim chorych obciążonych nieprawidłowościami genetycznymi, tj. del17p lub mTP53 oraz pacjentów, u których leczenie BCRi okazało się nieskuteczne. Pacjenci obciążeni del17p lub mTP53 to chorzy o szczególnie złym rokowaniu, co wynika z faktu, iż standardowe metody leczenia są w tej grupie nieskuteczne, a co za tym idzie – czas przeżycia jest znacznie krótszy niż chorych z PBL bez tych nieprawidłowości. [27] Podobnie w trudnej sytuacji znajdują się chorzy, u których leczenie z wykorzystaniem BCRi okazało się nieskuteczne niezależnie od dodatkowych obciążeń genetycznych. [6, 28, 29] Warto zauważyć, iż pomimo braku powszechnego dostępu do BCRi w Polsce część pacjentów brała lub bierze udział w badaniach klinicznych z wykorzystaniem tego rodzaju leczenia, a pewna grupa uczestniczyła w tzw. programie wczesnej dostępności realizowanym przez firmę Janssen-Cilag Polska (*Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060). Named Patient Program*), w ramach którego zapewniono nieodpłatny dostęp do terapii ibrutinibem. [30] Obecnie do wspomnianego programu nie są już kwalifikowani nowi pacjenci, ale leczenie nadal otrzymują chorzy zakwalifikowani przed marcem 2015 roku, co oznacza, że po zakończeniu udziału w programie pacjenci ci będą w przyszłości leczeni w sposób nieoptymalny i przede wszystkim nieskuteczny. [31] Pod koniec 2016 roku zarejestrowany został nowy lek – wenetoklaks, będący inhibitorem proapoptotycznego białka BCL-2, który stwarza możliwości skutecznego leczenia ww. grup pacjentów i tym samym stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów. [5]

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Venclyxto® (wenetoklaks) stosowanego w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B, niezależnie od obecności obciążeń genetycznych, tj. del17p. Wybór komparatorów został poprzedzony analizą problemu decyzyjnego, która wykazała, że komparatorem dla wenetoklaksu w populacji docelowej będzie BSC rozumiane, jako brak aktywnego leczenia cytotoksycznego. [32]

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 1 prospektywną, wielośrodkową, jednoramienną próbę kliniczną dedykowaną ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii wenetoklaksem w populacji docelowej. Zidentyfikowane badanie to niezakończona próba kliniczna, dla której wyniki nt. skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z zaplanowanych analiz pośrednich. Warto podkreślić, iż pomimo faktu, że wenetoklaks nadal znajduje się w fazie badań klinicznych, agencja regulatorowa – EMA zdecydowała o dopuszczeniu tego leku do obrotu.

Stosowanie wenetoklaksu w populacji docelowej wskazuje, że stosowanie wenetoklaksu przyczynia się do poprawy rokowania odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów – odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie wynosił 67% a obserwowany efekt terapeutycznych był niezależny od obecności nieprawidłowości cytogenetycznych. Po 12 miesiącach obserwacji 90% chorych pozostawało przy życiu, w tym 72% bez progresji choroby. Wyniki skuteczności leczenia wenetoklaksem w populacji post-BCRi uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są zbliżone do wyników skuteczności leczenia w warunkach eksperymentalnych. Stosowanie wenetoklaksu skutkowało uzyskaniem odsetka odpowiedzi ogólnych na leczenie u 74% pacjentów, a mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta.

Przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z BSC nie było możliwe, gdyż dane dla obu opcji terapeutycznych pochodziły z pojedynczych, jednoramiennych prób klinicznych. Zebrane dla BSC w populacji post-BCRi dane są ograniczone, tym niemniej należy podkreślić fakt, iż są to dane rzeczywiste polskich pacjentów (*real-life data*), u których terapia BCRi zakończyła się niepowodzeniem. Wyniki uzyskano wprawdzie na stosunkowo nielicznej grupie pacjentów [REDACTED], jednak należy zauważyć fakt, że odzwierciedla ona liczebność populacji leczonej BCRi w Polsce (ok. 240 pacjentów biorących udział w programie wczesnej dostępności dla ibrutynibu) oraz ryzyko zaprzestania terapii BCRi z powodu nieskuteczności lub nieakceptowalnej toksyczności.

Od niedawna w terapii PBL, jako czynnik prognostyczny oraz wyznacznik skuteczności leczenia wykorzystuje się parametr MRD, określający tzw. chorobę resztkową, czyli obecność niewielkiej – zwykle niewykrywalnej standardowymi metodami diagnostycznymi – liczby komórek nowotworowych u pacjenta w stanie remisji (brak objawów klinicznych choroby), które są główną przyczyną wznowy choroby nowotworowej. Wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej przez Kwok i wsp. w 2016 roku wskazują, iż ujemny wynik na obecność MRD definiowanej jako obecność <1 komórki nowotworowej na 10 tys. leukocytów ($<10^{-4}$), koreluje z wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji oraz mediany przeżycia całkowitego niezależnie od linii leczenia oraz obecności zaburzeń cytogenetycznych (del17p i/lub 11q). [33] Wstępne wyniki analiz uwzględniające ocenę tego parametru wskazują, że w populacji post-BCRi negatywny wynik MRD uzyskano u 33% pacjentów, gdy ocenę przeprowadzano z krwi obwodowej. Oznacza to, że stosowanie wenetoklaksu pozwala nie tylko uzyskać tzw. głębokie odpowiedzi na leczenie u pacjentów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, ale także pozwala uzyskać odpowiedzi, które mają charakter trwały (zmniejszone ryzyko nawrotu choroby) przekładający się na poprawę rokowania chorych, mierzoną wydłużeniem przeżycia.

Zebrane dowody naukowe wskazują, że wenetoklaks można uznać za terapię bezpieczną. Wszyscy pacjenci stosujący wenetoklaks doświadczali wprawdzie zdarzeń niepożądanych, jednakże zdarzenia niepożądane rzadko były przyczyną zaprzestania leczenia. Z uwagi na fakt, iż wenetoklaks jest lekiem cytostatycznym – silnie działającym inhibitorem proapoptotycznego białka BCL-2, ocenę profilu bezpieczeństwa poszerzono w odniesieniu do ryzyka TLS, które dzięki modyfikacji schematu dawkowania (zmniejszeniu wielkości dawki początkowej, wydłużeniu okresu dostosowania dawki) oraz środkom ostrożności opisanym w ChPL, zostało istotnie ograniczone.

Podsumowując, obecnie w Polsce grupa pacjentów cierpiąca z powodu z PBL, u których nie powiodła się terapia BCRI, niezależnie od obecności zaburzeń cytogenetycznych potrzebuje dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej, a odpowiedzią na ich niezaspokojone potrzeby medyczne jest wenetoklaks.

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA

Tabela 33.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 2.3.1 APPENDIX A: Rozdz. A.1	AK: str. 17 APPENDIX A: str.58
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	APD: Rozdz. 2	APD: str. 13-45
2. Opis technologii opcjonalnych	APD: Rozdz. 9	APD: str. 83-101
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 3.1 APPENDIX A: Rozdz. A.1	AK: str. 20-24 APPENDIX A: str.58-64
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 2.2	str. 15
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 3	AK: str. 20
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 3.2 APPENDIX A: Rodz. A.2	AK, str. 25-28 APPENDIX A:64-69
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	APPENDIX A: Rodz. A.2	APPENDIX A:64-69
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 2.2	str. 15
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 3 APPENDIX A: Rozdz. A.2	AK: str. 20 APPENDIX A: str.64
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	APPENDIX A: Rozdz. A.1	str.58
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 3	str. 20 Rysunek 1, Rysunek 2
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AK: Rozdz. 3.2 APPENDIX A: Rodz. A.2	AK, str. 25-28 APPENDIX A:64-69
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 4 APPENDIX A: A.3	AK: str. 29-36 APPENDIX A: str. 69-76
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 6 APPENDIX A: A.3	AK: str.37-37 APPENDIX A: str. 69

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego.

11. BIBLIOGRAFIA

1. (2017) Obwieszczenie Ministra z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/105/journal/4151.
2. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/08/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
3. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). v 3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/#>.
4. Ministerstwo Zdrowia. (2012) ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
5. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf.
6. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Skarbnik AP, Howlett C, Pu JJ, Sehgal AR, Strelec LE, Vandegrift A, Fitzpatrick DM, Zent CS, Feldman T, i in. (2016) Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood* 128(18):2199–2205.
7. Jones JA. (2016) Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7519.
8. Jones JA. Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #75.
9. Jones J. (2016) Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 128(22):637.
10. Jones JA. (2015) Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. *Blood* 126(23):715.
11. Coutre S. (2016) Venetoclax is active in cll patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *EHA Learning Center* 133487:P599.
12. Davids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7528.
13. Davids MS. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #84.
14. Davids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *EHA Learning Center* (133212):P426.
15. Seymour JF, Roberts AW, Stilgenbauer S. (2014) Reduction of tumor lysis syndrome (TLS) risk in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with ABT-199 (GDC-0199): Results of modifications to dosing schedule and TLS prophylaxis. *Haematologica* 99:321.
16. Seymour JF, Davids MS, Roberts AW. (2016) Safety profile of venetoclax monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 128(4395):.
17. European Medicines Agency. (2016) CHMP assessment report. Venclyxto.
18. (2014) A phase 2 open-label study of the efficacy and safety of ABT-199 (GDC-0199) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) subjects with relapse or refractory to B-cell receptor signaling pathway inhibitor therapy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282?term=NCT02141282&rank=1>.
19. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson BD, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Foon K, Lenhart J, Henick Bachow S, i in. (2017) Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from a Multi-Center Study of 683 Patients. *Ann. Oncol.*
20. Dane dla polskich pacjentów po niepowodzeniu BCRi.
21. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, Kipps TJ, Anderson MA, Brown JR, Gressick L, Wong S, Dunbar M, Zhu M, Desai MB, Cerri E, i in. (2016) Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 374(4):311–322.

22. Warzocha K. (2013) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
23. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ. (2008) Wytyczne iwCLL. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111(12):5446–5456.
24. Matuszkiewicz-Rowińska J, Mieczkowski M. (2012) Zespół rozpadu guza. *Onco Review* 2(2):88–92.
25. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47:169–183.
26. Owen C, Assouline S, Kuruvilla. (2015) New treatment perspectives in CLL: using disease and patient characteristics to optimize outcomes. *New Evidence in Oncology* 78–85.
27. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. (2000) Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343(26):1910–1916.
28. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, George B, James D, Kantarjian H, Burger J, O'Brien S. (2015) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* 125(13):2062–2067.
29. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, Lozanski A, Davis M, Gordon A, Smith LL, Mantel R, Jones JA, Flynn JM, Jaglowski SM, Andritsos LA, i in. (2015) Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol* 1(1):80–87.
30. Janssen. Ibrutinib (PCI-32765, JNJ54179060). Named Patient Program. Dostęp: <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjxrOTL3ZbRAhWGkywKHTN7BTUQFggeMAA&url=http%3A%2F%2Ffredbook.streamliners.co.nz%2FCLL%2520NPP%2520Treatment%2520Guidelines.pdf&usq=AFQjCNet2QA--eXtlgCRw9F3oTPi2TXy6Q>.
31. Opinia eksperta klinicznego z dnia 1 lutego 2017 roku.
32. Stożek-Tutro A, Mikita-Gądek M. (2017) Analiza Problemu Decyzyjnego - Wenetoklaks w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
33. Kwok M, Rawstron A, Varghese A. (2016) Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood* 128(24):2770–2773.
34. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner C-M, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobasher M, Zhu M, Desai M, i in. (2016) Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 17(6):768–778.
35. Stilgenbauer S. (2015) Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy induces deep remissions, including complete remission and undetectable MRD, in ultra-high risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results of the pivotal international phase 2 study. *Blood* 126(23):LBA-6.
36. Wierda W. (2016) Interim quality of life results with venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with relapsed/refractory del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *EHA Learning Center* (133413):P426.
37. Hahn M, Dietrich S, Görner M. (2016) Pathway inhibitors in the context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for chronic lymphocytic leukemia (CLL): a single center safety analysis. *Bone Marrow Transplantation* 51:S497–S498.
38. Mobasher M, Huang J, Elstrom R, Elhamy M. (2014) Multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory CLL to evaluate the benefit of GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab. *Journal of Clinical Oncology* 32(15_suppl):TPS7120.
39. Roberts AW, Ma S, Brander DM, Kipps TJ. (2014) Determination of recommended phase 2 dose of ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients with relapsed / refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 124:325.
40. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J. (2016) Low incidence of tumor lysis syndromes (TLS) and infusion related reactions (IRR) in the CLL2-bag trial evaluating a sequential treatment of bendamustine (B), obinutuzumab (GA101, G) and venetoclax (ABT-199, A) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Interim safety results of a phase-II-trial of the German CLL study group (GCLLSG). *Blood* 128(22):.
41. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, Puvvada S, Kipps TJ, Anderson MA, Salem AH, Dunbar M, Zhu M, Peale F, Ross JA, Gressick L, i in. (2017) Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* JCO2016704320.
42. Lew TE, Anderson MA, Tam CS. Clinicopathological features and outcomes of progression for chronic lymphocytic leukaemia (CLL) treated with the Bcl-2 inhibitor venetoclax. *Blood* 128(22):3223.

43. Wierda WG, Seymour JF, Roberts AW, Puvvada SD. (2014) A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) harboring 17p deletion. *J Clin Oncol* 32(5s):TPS7121.
44. Anderson MA, Tam CS, Seymour JF. (2013) Selective Bcl-2 inhibition with ABT-199 is highly active against chronic lymphocytic leukemia (CLL) irrespective of TP53 mutation or dysfunction. *Blood* 122:1304.
45. Brower V. (2016) Venetoclax targets BCL2 in chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet Oncology* 17(1):e11.
46. Cang S, Iragavarapu C, Savooji J, Song Y, Liu D. (2015) ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development. *Journal of Hematology & Oncology* 8(1):.
47. Freise KJ, Dunbar M, Jones AK, Hoffman D, Enschede SLH, Wong S, Salem AH. (2016) Venetoclax does not prolong the QT interval in patients with hematological malignancies: an exposure–response analysis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 78(4):847–853.
48. Freise KJ, Jones AK, Eckert D, Mensing S, Wong SL, Humerickhouse RA, Awni WM, Salem AH. (2016) Impact of venetoclax exposure on clinical efficacy and safety in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Pharmacokinetics*.
49. Freise KJ, Jones AK, Menon RM, Verdugo ME, Humerickhouse RA, Awni WM, Salem AH. (2016) Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: demonstration of synergy. *Hematol Oncol*.
50. Freise KJ, Jones AK, Eckert D, Mensing S, Wong S, Humerickhouse R, Awni W, Salem AH. (2016) Relationship of venetoclax dose and exposure to response in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma subjects. *Cancer Research* 76(14 Supplement):2045–2045.
51. Jain N, O'Brien S. (2016) BCR inhibitor failure in CLL: an unmet need. *Blood* 128(18):2193–2194.
52. Jamroziak K, Puła B, Walewski J. (2017) Current treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 18(1):5.
53. King AC, Peterson TJ, Horvat TZ, Rodriguez M, Tang LA. (2016) Venetoclax: a first-in-class oral Bcl-2 inhibitor for the management of lymphoid malignancies. *Ann Pharmacother* 1060028016685803.
54. Lampson BL, Davids MS. (2017) The development and current use of Bcl-2 inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*.
55. Mauro FR, Salaroli A, Caputo MD, Colafigli G, Petrucci L, Campanelli M, Ferretti A, Guarini AR, Foà R. (2016) Management of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 9(12):1165–1175.
56. (2014) BCL-2 inhibitor yields high response in CLL and SLL. *Cancer Discovery* 4(2):OF5-OF5.
57. (2014) ABT-199 shows effectiveness in CLL. *Cancer Discovery* 4(9):OF7-OF7.
58. (2016) Venetoclax yields strong responses in CLL. *Cancer Discovery* 6(2):113–114.
59. NIHR HSRIC. (2015) Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (structured abstract). *Health Technology Assessment Database*.
60. Roberts A, Seymour JF, Eichhorst B. (2016) Pooled multi-trial analysis of venetoclax efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 128:3230.
61. Roberts AW, Stilgenbauer S, Seymour JF, Huang DCS. (2017) Venetoclax in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Cancer Res*.
62. Seymour J. (2014) ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 12(10):698–700.
63. Seymour JF. (2016) Effective mitigation of tumor lysis syndrome with gradual venetoclax dose ramp, prophylaxis, and monitoring in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Hematology* 95(8):1361–1362.
64. Starr P. (2016) Venetoclax shows strong activity in CLL. *Am Health Drug Benefits* 9(Spec Issue):21.
65. Tam CS, Ritchie D. (2015) Favorable patient survival after failure of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) therapy for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 126:2939.
66. Wierda WG. (2016) Minimal residual disease provides treatment focus for next chronic lymphocytic leukemia advances. *J Clin Oncol* 34(31):3722–3723.
67. Roberts A. (2012) Selective inhibition of BCL-2 is active against chronic lymphocytic leukemia (CLL): First clinical experience with the BH3-mimetic ABT-199. *Haematologica* 97:219–220.
68. Roberts A. (2013) The BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) is active and well-tolerated in ultra high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Haematologica* 98:473.
69. Seymour JF. (2013) Updated results of a phase I first-in-human study of the BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* 31:abstr 7018.

70. Seymour J. (2013) Updated results of a phase I first-in-human study of the BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/ refractory (r/r) chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Hematological Oncology* 31:115.
71. Seymour JF. (2013) Bcl-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) monotherapy shows anti-tumor activity including complete remissions in high-risk relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL). *Blood* 122(21):872.
72. Seymour JF. (2014) ABT-199 (GDC-0199) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL): high complete-response rate and durable disease control. *Journal of Clinical Oncology* 32:abstr 7015.
73. Seymour JF. (2014) ABT-199 (GDC-0199) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: high response rates among patients with high risk disease features including unmutated IGHV. *Haematologica* 99:249.
74. LaCasce AS. (2016) BCL-2 is an effective target in chronic lymphocytic leukemia. *The Hematologist* May-June 2016, Volume 13(3):1–2.
75. Davids MS. (2016) Safety, efficacy and immune effects of venetoclax 400 mg daily in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7527.
76. Davids MS. Safety, efficacy and immune effects of venetoclax 400 mg daily in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). *2016 ASCO Annual Meeting; 2016Board #83*.
77. Jain P, Thompson PA, Keating M. (2016) Causes of discontinuation and long-term outcomes of patients with CLL after discontinuing ibrutinib. *Blood* 128:4390.
78. Jain P, Thompson P, Keating M. (2017) Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. *Cancer* 1–6.
79. Thompson PA, Stingo F, Keating MJ, Ferrajoli A, Burger JA, Wierda WG, Kadia TM, O'Brien SM. (2016) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with first-line idelalisib plus rituximab after cessation of treatment for toxicity. *Cancer* 122(16):2505–2511.
80. Barrientos J, Coutre S. (2015) Long-term follow-up of a phase Ib trial of idelalisib in combination with chemoimmunotherapy (CIT) in patients with relapsed/refractory (R/R) CLL including patients with del17p/TP53 mutation. *Haematologica* 100:52–53.
81. Barrientos J, Kaur M, Mark A. (2015) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) after idelalisib therapy discontinuation. *Blood* 126(23):4155.
82. Brown J, Ghia P. (2016) Outcomes of patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) who discontinue idelalisib treatment. *J Clin Oncol* 34:.
83. Flammiger A. (2015) Ibrutinib in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: Characteristics and prognosis of patients who stop treatment. *Onkologe* 21(8):732–733.
84. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Lucas F. (2016) Characteristics, outcome and pattern of mutations in patients with follicular lymphoma who progressed on BTK inhibitors (Ibrutinib and acalabrutinib). *Blood* 128(22):.
85. Mato A, Nabhan C, Barr P. (2015) Favorable outcomes in CLL PTS with alternate kinase inhibitors following ibrutinib or idelalisib discontinuation: Results from a large multi-center study. *Blood* 126(23):719.
86. Sandoval-Sus J, Chavez J, Dalia S. (2015) Outcomes of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after ibrutinib discontinuation outside clinical trials: A single institution experience. *Blood* 126(33):2945.

12. SPIS TABEL

[Redacted]	[Redacted]	8
Tabela 2.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej schemat PICO	14
Tabela 3.	Badania włączone dla wenetoklaksu	20
Tabela 4.	Badania włączone dla post-BCRi	23
Tabela 5.	Metodyka badania Jones 2016	26
Tabela 6.	Charakterystyka populacji badania Jones 2016	26
[Redacted]	[Redacted]	27
[Redacted]	[Redacted]	27
Tabela 9.	Charakterystyka metodyki badania Mato 2017	28
Tabela 10.	Charakterystyka populacji badania Mato 2017	28
Tabela 11.	Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi Jones 2016)	29
Tabela 12.	Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL z/bez del17p i/lub mTP53 PBL (post-BCRi, Jones 2016)	30
Tabela 13.	Czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)	30
Tabela 14.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)	31
Tabela 15.	Odsetek pacjentów z negatywną MRD w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Jones 2016)	31
Tabela 16.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCR, Jones 2016)	32
Tabela 17.	Odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 oszacowany metodą Kaplana-Meiera (post-BCRi, Jones 2016)	32
Tabela 18.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)	32
Tabela 19.	Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 oszacowany metodą Kaplana-Meiera (post-BCRi, Jones 2016)	33
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)	34
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane ogółem oraz stopnia 3./4. w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 (post-BCRi, Jones 2016)	34
Tabela 22.	Szczegółowe SAE ogółem w populacji PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (post-BCRi, Jones 2016)	34
Tabela 23.	Zestawienie wyników odnośnie przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del i/lub mTP53 (post-BCRi)	35
Tabela 24.	Odpowiedź na leczenie VEN w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Mato 2017)	36
Tabela 25.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Mato 2017)	36
Tabela 26.	Czynniki ryzyka rozwoju TLS [24]	39
Tabela 27.	Ocena ryzyka TLS [25]	39
Tabela 28.	Kryteria rozpoznania TLS [24]	39
Tabela 29.	Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [5]	40
Tabela 30.	Zintegrowana analiza bezpieczeństwa w populacji post-BCRi na podstawie badań Roberts 2016, Stilgenbauer 2016 i Jones 2016	40
Tabela 31.	Szczegółowe TEAE ogółem w populacji post-BCRi	41
Tabela 32.	Szczegółowe TEAE 3/4. stopnia w zależności od populacji post-BCRi	41

Tabela 33. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	48
.....	58
.....	59
.....	59
.....	60
.....	61
Tabela 39. Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	62
Tabela 40. Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane.....	63
Tabela 41. Ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy wg skali NICE	69
Tabela 42. Odpowiedź na leczenie VEN w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Jones 2016).....	69
Tabela 43. Charakterystyka badań w populacji PBL leczonej wenetoklaksem (Jones 2016).....	71
Tabela 44. Modyfikacja leczenia w populacji PBL leczonych wenetoklaksem ze względu na przyczynę wystąpienia	71
Tabela 45. Charakterystyka badań w populacji PBL leczonej wenetoklaksem (raport oceny produktu leczniczego, EMA [17])	71
Tabela 46. Zintegrowana analiza bezpieczeństwa w zależności od populacji na podstawie badań Roberts 2016, Stilgenbauer 2016 i Jones 2016	71
Tabela 47. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAE) w zależności od populacji ze względu na konieczność wprowadzenia zmian w leczeniu.....	72
Tabela 48. Szczegółowe TEAE ogółem w zależności od populacji.....	72
Tabela 49. Szczegółowe TEAE 3/4. stopnia w zależności od populacji	73
Tabela 50. Szczegółowe AE ze względu na konieczność wprowadzenia zmian w leczeniu w podziale na populacje.....	74
Tabela 51. TEAE szczególnego zainteresowania (AESI) w zależności od populacji	75
Tabela 52. Zintegrowana analiza bezpieczeństwa w stratyfikacji ze względu na wiek w populacji ogólnej (N = 296).....	76
Tabela 53. Ocena wiarygodności badania Stilgenbauer 2016 wg skali NICE	79
Tabela 54. Badania w toku zidentyfikowane w bazach ClinicalTrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu i isrctn.com (data przeszukania: 15 lutego 2017 r.).....	80
Tabela 55. Badania wykluczone z analizy – przeszukanie dla VEN.....	82
Tabela 56. Badania wykluczone z analizy – przeszukanie dla komparatorów populacji post-BCRi	83
Tabela 57. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych wg skali NICE.....	84
Tabela 58. Formularz do charakterystyki badania.....	84
Tabela 59. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	86
Tabela 60. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	86

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla wenetoklaksu zgodnie z PRISMA	22
Rysunek 2. Schemat selekcji badań dla komparatorów w populacji post-BCRi zgodnie z PRISMA	24
Rysunek 3. Schemat dawkowania wenetoklaksu w badaniu Jones 2016 [21]	26

14. SPIS WYKRESÓW

[REDACTED]	[REDACTED]	9
[REDACTED]	[REDACTED]	10
[REDACTED]	[REDACTED]	76

APPENDIX A.

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

A.1.1. Oceniana interwencja

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

A.1.2. Komparatory – populacja post-BCRi

[Redacted]

■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■

Jones 2016				
<p>Najważniejsze kryteria wykluczenia: 1) przebyty allo-HSCT w ciągu ostatniego roku; 2) transformacja Richtera potwierdzona badaniem PET lub biopsją; 3) aktywna i niekontrolowana cytopenia; 4) zespół złego wchłaniania lub inny stan wykluczający dojelitową drogę podania leku; 5) HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C wymagające leczenia; 6) przeciwwskazania lub alergia na inh bitory oksydazy ksantynowej i rasbirykazę</p>				
Oceniane punkty końcowe				
<p>I rządowe punkty końcowe: ORR w ocenie niezależnego komitetu wg kryteriów iwCLL II rządowe punkty końcowe: DOR, TTP, PFS, OS, MRD</p>				
Schemat badania				
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>VEN: 20 mg/dobę, zwiększając dawkę w czasie 5. tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg/dobę), następnie 400 mg/dobę</p>			
Kointerwencja	<p>Profilaktyka TLS w tym m.in.: reduktor kwasu moczowego oraz płyny przed pierwszym podaniem VEN</p>			
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	<p>Badanie w toku - okres interwencji z najnowszej analizy pośredniej wynosił 11,7 (0,1-17,9)^b post-IBR: 13 (0,1-18; post-IDE: 9 (1,3-16)^b</p>			
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	<p>Badanie w toku (bd)</p>			
Charakterystyka populacji				
Populacja	VEN			
Kohorta	post-IBR	post-IDE	ogółem	
Liczba pacjentów	43	21	64	
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	66 (48-80)	68 (56-85)	67 (48-85)	
Odsetek mężczyzn (%)	77	71	75	
Odsetek pacjentów z PBL (%)	100			
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonny >5 cm (%)	35	52	41	
Czas trwania choroby w latach [mediana (zakres)]	bd		8,7 (0,3-18,5) ^a	
Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)	4 (1-12)	3 (1-11)	bd (1-12)	
Wcześniejsze leczenie (%)	IBR	100	24	75
	IDE	7	100	38
	AN	69		
	RTX	88		
	inne AB	bd	bd	31
	A	86		
Oporność na wcześniejszą terapię (%)	IBR	60	5	42
	IDE	5	29	13
Progresja po wcześniejszej terapii (%)	30 (IBR)	52 (IDE)	38 (post-BCRi)	
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG [n (%)]	0	13 (30)	5 (24)	18 (28)
	1	27 (63)	14 (67)	41 (64)
	2	3 (7)	2 (10)	5 (8)

Jones 2016			
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [n (%)]	bd	bd	bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai [n (%)]	bd	bd	bd
Ryzyko TLS [n (%)]	niskie	15 (35)	5 (24)
	średnie	11 (26)	9 (42)
	wysokie	17 (40)	7 (33)
del17p [n/N (%)]	21/43 (49)	2/21 (10)	23/64 (36)
mTP53 [n/N (%)]	15/41 (37)	1/20 (5)	16/61 (26)
del17p i mTP53 [n/N (%)]	15/43 (35)	1/21 (5)	16/64 (25)

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Testowana hipoteza	bd
Analiza wyników	PP
Utrata z badania n/N (%)	bd
Ocena wiarygodności	6/8 (wg skali NICE)
Sponsor badania	AbbVie, Genentech/Roche
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe

Komentarz

Brak publikacji pełnotekstowej dla badania Jones 2016, charakterystyka na podstawie dostępnych doniesień (abstrakty, poster, ChPL, raport oceny produktu leczniczego, EMA).

A – leki alkilujące; AB – przeciwciała; AN – analog nukleozydowy.


a) Dane dostępne dla 48 pacjentów.

b) Okres leczenia z ostatniej analizy pośredniej dla populacji ogólnej badania (brak daty zbierania danych). Okres leczenia dla grupy post-IBR i post-IDE z VI 2016 roku.

Mato 2017		
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem było zebranie informacji nt. odsetka pacjentów z PBL przerywających terapię BCRI, przyczyn przerwania terapii, wyników w grupie przerywającej leczenie oraz określenie algorytmu postępowania z wykorzystaniem leków z grupy BCRI i wenetoklaksu na podstawie danych z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru <i>Connect® CLL Registry</i> .		
Kryteria włączenia		
1) pacjenci z PBL po przerwaniu leczenia inh bitorami BCR		
Kryteria wykluczenia		
bd		
Oceniane punkty końcowe		
I rzędowe punkty końcowe: PFS		
II rzędowe punkty końcowe: OS, ORR, powody przerwania terapii		
Schemat badania		
Schemat leczenia w grupie badanej		VEN
Kointerwencja		bd
Okres interwencji w mies.[mediana (zakres)]		nd
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]		bd
Charakterystyka populacji		
Populacja		post-BCRI
Kohorta		VEN
Liczba pacjentów		26
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]		bd
Odsetek mężczyzn (%)		bd
Odsetek pacjentów z PBL (%)		100
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonnym >5 cm (%)		bd
Czas trwania choroby w latach [mediana (zakres)]		bd
Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)		bd
Wcześniejsze leczenie (%)	post-BCRI	100
Oporność na wcześniejszą terapię (%)	IBR	TAK
Progresja po wcześniejszej terapii (%)		TAK
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG [n (%)]		bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [n (%)]		bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai [n (%)]		bd
Ryzyko TLS [n (%)]		bd
del17p [n/N (%)]		bd
mTP53 [n/N (%)]		bd
del17p i mTP53 [n/N (%)]		bd

Mato 2017	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC
Testowana hipoteza	nd
Analiza wyników	nd
Utrata z badania n/N (%)	bd
Ocena wiarygodności	5/8
Sponsor badania	brak
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Komentarz	
-	

Tabela 41.
Ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy wg skali NICE

Pytanie	Jones 2016		Mato 2017
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	█	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	█	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	█	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	█	1
Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	█	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	█	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	█	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	█	1
Podsumowanie (TAK = 1, NIE = 0)	6	█	5

A.3. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

A.3.1. Szczegółowe wyniki dla VEN

Szczegółowe wyniki badania Jones 2016

Tabela 42.
Odpowiedź na leczenie VEN w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Jones 2016)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]			PD [n/N (%)]
			ORR	CR ^a [CR + CRi]	PR ^b [PR + nPR]	
I (bd)	post-IBR ^c	OBa	23/38 (61)	3/38 (8)	20/38 (53)	1/38 (3)

Analiza pośrednia (data)	Populacja	Typ analizy	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]			PD [n/N (%)]
			ORR	CR ^a [CR + CRi]	PR ^b [PR + nPR]	
OL: post-IBR: 7,3 mies. post-IDE: 5,5 mies.					[19 + 1]	
	post-IDE ^c		5/10 (50)	0/10 (0)	5/10 (50) [5 + 0]	1/10 (10)
II (II 2016) OL: 8,3 mies. post-IBR: 9,2 mies. post-IDE: 5,5 mies.	post-BCRi ^d	OBa	28/48 (58)	3/48 (6)	25/48 (52) [24 + 1]	2/48 (4)
	post-IBR	OBa	26/43 (61)	2/43 (5) [2 + 0]	24/43 (56) [22 + 2]	1/43 (2)
		ONK	30/43 (70)	1/43 (2) [0 + 1]	29/43 (67) [29 + 0]	bd
	post-IDE	OBa	7/21 (33)	2/21 (10) [1 + 1]	5/21 (24) [5 + 0]	1/21 (5)
		ONK	10/21 (48)	0/21 (0)	10/21 (48) [10 + 0]	bd
	post-BCRi ^d	OBa	33/64 (52)	4/64 (6) [3 + 1]	29/64 (45) [27 + 2]	2/64 (3)
ONK		40/64 (63)	1/64 (2) [0 + 1]	39/64 (61) [39 + 0]	bd	
III (VI 2016) OL: bd	post-IBR	OBa	29/43 (67)	3/43 (7) [2 + 1]	26/43 (60) [24 + 2]	1/43 (2)
		ONK	30/43 (70)	1/43 (2) [0 + 1]	29/43 (67) [29 + 0]	bd
	post-IDE	OBa	12/21 (57)	3/21 (14) [2 + 1]	9/21 (43) [9 + 0]	1/21 (5)
		ONK	13/21 (62)	0/21 (0)	13/21 (62) [13 + 0]	bd
	post-BCRi ^d	OBa	41/64 (64)	6/64 (9) [4 + 2]	35/64 (55) [33 + 2]	2/64 (3)
		ONK	43/64 (67)	1/64 (2) [0 + 1]	42/64 (66) [42 + 0]	bd
IV (bd) OL: 11,7 mies.	post-IBR (bez del17p i/lub mTP53)	OBa	16/22 (73)			
		ONK	15/22 (68)			
	post-IDE (bez del17p i/lub mTP53)	OBa	10/19 (53)			
		ONK	12/19 (63)	bd	bd	bd
	post-BCRi ^d (bez del17p i/lub mTP53)	OBa	26/41 (63)			
		ONK	27/41 (66)			

OBa – ocena badaczy; OL – okres leczenia; ONK – ocena niezależnej komisji; PD – progresja choroby.

W przypadku braku wyników w publikacji dokonywano obliczeń własnych w oparciu o definicje punktów końcowych podane w badaniu.

a) Raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub całkowitą odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku (CRi).

b) Raportowano częściową odpowiedź na leczenie (PR) lub częściową odpowiedź na leczenie w pierwotnie zajętych węzłach chłonnych (nPR).

c) 3 pacjentów w każdej z kohort nie zostało ocenionych.

d) Uwzględnia pacjentów z obu grup badania.

Tabela 43.
Charakterystyka badań w populacji PBL leczonej wenetoklaksem (Jones 2016)

Obszar	Jones 2016
Populacja	post-BCRi
N	64
Data analizy porównawczej	10 czerwca 2016
Mediana czasu trwania leczenia w mies.(zakres)	post-IBR: 13 (0,1-18,0) post-IDE: 9 (1,3-16,0)

Tabela 44.
Modyfikacja leczenia w populacji PBL leczonych wenetoklaksem ze względu na przyczynę wystąpienia

Punkt końcowy	Jones 2016						
Ogółem	20/64 (31)						
Zaprzestanie leczenia	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">PBL</th> </tr> <tr> <th>Progresja</th> <th>TR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14/64 (22)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	PBL		Progresja	TR	14/64 (22)	
	PBL						
	Progresja	TR					
	14/64 (22)						
	AE	2/64 (3)					
	HSCT	2/64 (3)					
Decyzja pacjenta	1/64 (2)						
Inne	1/64 (2)						
AE p. do zmian w leczeniu	Przerwanie leczenia[n/N (%)]	bd					
	Zaprzestanie leczenia [n/N (%)]	2/64 (3)					
	Obniżenie dawki leku [n/N (%)]	bd					

TR – Transformacja Richtera

Szczegółowe wyniki zintegrowanej analizy bezpieczeństwa

Tabela 45.
Charakterystyka badań w populacji PBL leczonej wenetoklaksem (raport oceny produktu leczniczego, EMA [17])

Obszar	Ogółem	Del17p	Post-BCRi
Data analizy porównawczej		10 lutego 2016	
N	296	188	94
Mediana okresu leczenia w mies.(zakres)	11,4 (0-43,7) ^a	11,9 (0-30,1) ^b	7,8 (0,1-20,8) ^c

Wszystkie wyodrębnione populacje włączyły pacjentów z badań Roberts 2016, Stilgenbauer 2016 oraz Jones 2016.

a) 91 pacjentów (31%) było leczonych wenetoklaksem 14-24 miesięcy oraz 28 pacjentów (10%) było leczonych dłużej niż 24 miesiące.

b) 65 pacjentów (35%) było leczonych wenetoklaksem 14-24 miesięcy oraz 15 pacjentów (8%) było leczonych dłużej niż 24 miesiące.

c) 6 pacjentów (6%) było leczonych wenetoklaksem 14-24 miesięcy, żaden pacjent nie był leczonych dłużej niż 24 miesiące.

Tabela 46.
Zintegrowana analiza bezpieczeństwa w zależności od populacji na podstawie badań Roberts 2016, Stilgenbauer 2016 i Jones 2016

Punkt końcowy	Ogółem	Del17p	Post-BCRi
Ogółem [n/N (%)]	293/296 (99)	185/188 (98)	94/94 (100)
AE			
3–4. stopnia ogółem [n/N (%)]	225/296 (76)	142/188 (76)	67/94 (71)
Prowadzące do zgonu [n/N (%)]	25/296 (8)	21/188 (11)	8/94 (9)

	Punkt końcowy	Ogółem	Del17p	Post-BCRi
SAE	Ogółem [n/N (%)]	144/296 (49)	95/188 (51)	46/94 (49)
	Prowadzące do zgonu [n/N (%)]	25/296 (8)	bd	bd
	Zgony [n/N (%)] ^a	53/296 (18)	43/188 (23)	17/94 (18)

Wszystkie AE raportowano jako TEAE.

a) W dostępnych publikacjach nie oceniano związku występowania zgonów ze stosowaniem terapii.

Tabela 47.

Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAE) w zależności od populacji ze względu na konieczność wprowadzenia zmian w leczeniu

	Punkt końcowy	Ogółem	Del17p	Post-BCRi
TEAE p. do zmian w leczeniu	Przerwanie leczenia[n/N (%)]	103/296 (35)	58/188 (31)	37/94 (39)
	Zaprzestanie leczenia [n/N (%)] ^a	27/296 (9)	20/188 (11)	7/94 (7)
	Obniżenie dawki leku [n/N (%)]	35/296 (12)	24/188 (13)	8/94 (9)

a) Zdarzenia progresji nowotworów złośliwych były związane z progresją PBL i zostały wykluczone.

Tabela 48.

Szczegółowe TEAE ogółem w zależności od populacji

Przyczyna wystąpienia TEAE	Ogółem [n/N (%)]	Del17p [n/N (%)]	Post-BCRi [n/N (%)]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Anemia	87/296 (29)	52/188 (28)	35/94 (37)
Neutropenia	120/296 (41)	75/188 (40)	33/94 (35)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zaparcia	43/296 (15)	22/188 (12)	11/94 (12)
Biegunka	115/296 (39)	71/188 (38)	33/94 (35)
Nudności	106/296 (36)	60/188 (32)	30/94 (32)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	77/296 (26)	44/188 (23)	26/94 (28)
Obrzęk obwodowy	33/296 (11)	18/188 (10)	11/94 (12)
Gorączka	46/296 (16)	30/188 (16)	8/94 (9)
Zakażenia i zarażenia			
Zakażenie górnych dróg oddechowych	68/296 (23)	35/188 (19)	10/94 (11)
Badania			
Zmniejszenie liczby neutrofilii	33/296 (11)	11/188 (6)	21/94 (22)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hiperfosfatemia	43/296 (15)	22/188 (12)	16/94 (17)
Hipokaliemia	35/296 (12)	23/188 (12)	12/94 (13)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej			
Ból pleców	31/296 (10)	19/188 (10)	7/94 (7)
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	46/296 (16)	28/188 (15)	9/94 (10)

Przyczyna wystąpienia TEAE	Ogółem [n/N (%)]	Del17p [n/N (%)]	Post-BCRi [n/N (%)]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel	48/296 (16)	26/188 (14)	17/94 (18)

Raportowano TEAE ogółem dotyczące $\geq 10\%$ pacjentów.

Tabela 49.
Szczegółowe TEAE 3/4. stopnia w zależności od populacji

Przyczyna wystąpienia TEAE	Ogółem [n/N (%)]	Del17p [n/N (%)]	Post-BCRi [n/N (%)]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Anemia	45/296 (15)	27/188 (14)	18/94 (19)
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	13/296 (4)	12/188 (6)	1/94 (1)
Gorączka neutropeniczna	17/296 (6)	9/188 (5)	10/94 (11)
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	6/296 (2)	5/188 (3)	1/94 (1)
Leukopenia	10/296 (3)	7/188 (4)	1/94 (1)
Neutropenia	110/296 (37)	69/188 (37)	29/94 (31)
Trombocytopenia	40/296 (14)	29/188 (15)	14/94 (15)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Ból brzucha	6/296 (2)	3/188 (2)	2/94 (2)
Biegunka	4/296 (1)	3/188 (2)	3/94 (3)
Zaburzenia ogólne			
Zmęczenie	6/296 (2)	0/188 (0)	3/94 (3)
Zakażenia i zarażenia			
Pneumonia	15/296 (5)	9/188 (5)	7/94 (7)
Badania			
Wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej we krwi	6/296 (2)	4/188 (2)	2/94 (2)
Zmniejszenie liczby limfocytów	9/296 (3)	3/188 (2)	4/94 (4)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	26/296 (9)	9/188 (5)	16/94 (17)
Zmniejszenie liczby trombocytów	11/296 (4)	4/188 (2)	8/94 (9)
Zmniejszenie liczby leukocytów	11/296 (4)	3/188 (2)	10/94 (11)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hiperglikemia	10/296 (3)	3/188 (2)	5/94 (5)
Hipokalcemia	6/296 (2)	3/188 (2)	3/94 (3)
Hipokaliemia	10/296 (3)	8/188 (4)	4/94 (4)
Hipofosfatemia	14/296 (5)	9/188 (5)	7/94 (7)
Zespół rozpadu guza	10/296 (3)	8/188 (4)	3/94 (3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Postępujący nowotwór złośliwy	6/296 (2)	6/188 (3)	0/94 (0)
Rak kolczystokomórkowy skóry	9/296 (3)	2/188 (1)	1/94 (1)

Przyczyna wystąpienia TEAE	Ogółem [n/N (%)]	Del17p [n/N (%)]	Post-BCRi [n/N (%)]
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	7/296 (2)	4/188 (2)	1/94 (1)

Raportowano TEAE 3/4. stopnia dotyczące $\geq 2\%$ pacjentów.

Tabela 50.
Szczegółowe AE ze względu na konieczność wprowadzenia zmian w leczeniu w podziale na populacje

Podłoże wystąpienia AE	Przerwanie leczenia z powodu AE	Zaprzestania leczenia z powodu AE	Obniżenia dawki leku z powodu AE
OGÓŁEM (N = 296)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	3/240 (1)	2/240 (1)	1/240 (1)
Pierwotna małopłytkowość immunologiczna	4/240 (2)	0/240 (0)	1/240 (1)
Gorączka neutropeniczna	bd (2,5)	bd	3/296 (1)
Neutropenia	22/296 (7)	1/296 (1)	18/296 (6)
Trombocytopenia	bd (2,1)	2/296 (1)	3/296 (1)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	3/240 (1)	1/240 (1)	2/240 (1)
Nudności	bd	1/240 (1)	bd
Wymioty	bd	1/240 (1)	bd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka	bd (2,1)	bd	bd
Krawienia/Krwotoki	4/240 (2)	1/240 (1)	1/240 (1)
Niewydolność wielonarządowa	bd	2/296 (1)	bd
Zakażenia i zarażenia			
Ogółem	30/296 (10)	2/296 (1)	8/296 (3)
Pneumonia	bd	bd	2/296 (1)
Badania			
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	bd (2,1)	bd	bd
Hiperfosfatemia ^a	3/122 (2)	0/122 (0)	0/122 (0)
Hiperkaliemia ^a	3/122 (2)	0/122 (0)	0/122 (0)
Zespół rozpadu guza ^a	4/122 (3)	0/122 (0)	0/122 (0)
DEL17P (N = 188)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	bd	2/188 (1)	bd
Neutropenia	12/188 (6)	0/188 (0)	14/188 (7)
Trombocytopenia	bd	2/188 (1)	bd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Niewydolność wielonarządowa	bd	2/188 (1)	bd

Podłoże wystąpienia AE	Przerwanie leczenia z powodu AE	Zaprzestania leczenia z powodu AE	Obniżenia dawki leku z powodu AE
Zakażenia i zarażenia			
Ogółem	16/188 (9)	1/188 (1)	6/188 (3)
Badania			
Zespół rozpadu guza^b	3/68 (4)	0/68 (0)	0/68 (0)
Hiperfosfatemia^b	0/68 (0)	0/68 (0)	0/68 (0)
Hiperkaliemia^b	1/68 (1)	0/68 (0)	0/68 (0)
POST-BCRI (N = 94)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	bd	0/94 (0)	bd
Neutropenia	10/94 (11)	0/94 (0)	3/94 (3)
Trombocytopenia	bd	0/94 (0)	bd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Niewydolność wielonarządowa	bd	2/94 (2)	bd
Zakażenia i zarażenia			
Ogółem	13/94 (14)	1/94 (1)	2/94 (2)

W przypadku rozbieżności szczegółowych danych w zakresie AE prowadzących do wprowadzenia zmian w leczeniu każdorazowo przyjmowano założenie konserwatywne.

a) Raportowano wyniki dla 122 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie zgodnie z obecnie obowiązującym protokołem (od maja 2014 roku).

b) Raportowano wyniki dla 68 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie zgodnie z obecnie obowiązującym protokołem (od maja 2014 roku).

Tabela 51.
TEAE szczególnego zainteresowania (AESI) w zależności od populacji

AESI		Ogółem [n/N (%)]	Del17p [n/N (%)]	Post-BCRi [n/N (%)]	
Zespół rozpadu guza (TLS)^a	ogółem	4/122 (3)	3/68 (4)		
	≥3. stopnia ogółem	4/122 (3)	3/68 (4)	bd	
	SAE	3/122 (2)	3/68 (4)		
Neutropenia^b	ogółem	148/296 (50)	87/188 (46)	52/94 (55)	
	szczegółowo	neutropenia	120/296 (41)	75/188 (40)	33/94 (35)
		↓ liczby neutrofilii	33/296 (11)	11/188 (6)	21/94 (22)
		gorączka neutropeniczna	17/296 (6)	9/188 (5)	10/94 (11)
	≥3. stopnia ogółem	131/296 (44)	79/188 (42)	43/94 (46)	
	SAE	20/296 (7)	12/188 (6)	9/94 (10)	
Zakażenia i zarażenia	≥3. stopnia ogółem	59/296 (20)	38/188 (20)	25/94 (27)	
	SAE	61/296 (21)	39/188 (21)	24/94 (26)	

a) Raportowano wyniki dla 122 pacjentów ogółem, w tym 68 pacjentów z del17p, którzy otrzymywali leczenie zgodnie z obecnie obowiązującym protokołem (od maja 2014 roku).

b) Grupa uwzględnia następujące zdarzenia: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii, gorączka neutropeniczna, agranulocytoza, infekcja neutropeniczna oraz sepsa neutropeniczna.

Tabela 52.
Zintegrowana analiza bezpieczeństwa w stratyfikacji ze względu na wiek w populacji ogólnej (N = 296)

Punkt końcowy	<65 r.ż.	65-74 r.ż.	75-84 r.ż.	≥85 r.ż.
N	128	119	47	2
ogółem [n/N (%)]	127/128 (99)	118/119 (99)	46/47 (98)	2/2 (100)
AE				
p. do zaprzestania leczenia [n/N (%)]	16/128 (13)	21/119 (18)	7/47 (15)	1/2 (50)
SAE ogółem [n/N (%)]	63/128 (49)	60/119 (50)	19/47 (40)	2/2 (100)

Wszytskie AE raportowano jako TEAE.

A.3.2. Szczegółowe wyniki dla BSC



A.4. Charakterystyka, ocena wiarygodności i wyniki badania Stilgenbauer 2016

Stilgenbauer 2016 (M13-982) [5, 12–17, 34–36]
Wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL z obecnością del17p.
Kryteria włączenia
Najważniejsze kryteria włączenia: 1) wiek ≥18 lat; 2) diagnoza PBL oraz wskazanie do leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL NCI-WG 2008; 4) nawrót lub progresja po ≥1 wcześniejszej linii leczenia (≥2 cykle danej terapii); 5) obecność del17p w ≥7% komórek krwi obwodowej (oznaczenie metodą FISH); 6) ECOG ≤ 2; 7) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego opisane jako: ANC ≥ 1000/μl, PLT > 40,000/μl, Hb ≥ 8 g/dl; 8) klirens kreatyniny ≥50 ml/min i brak zaburzeń w zakresie krzepnięcia krwi i funkcjonowania wątroby
Kryteria wykluczenia

Stilgenbauer 2016 (M13-982) [5, 12–17, 34–36]

Najważniejsze kryteria wykluczenia: 1) przebyty allo-HSCT; 2) transformacja Richtera; 3) niekontrolowana cytopenia lub infekcja ogólnoustrojowa; 4) białaczka prolimfocytowa; 5) uprzednie leczenie VEN; 6) HIV; 7) leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CYP3A, induktorów CYP3A lub warfaryny (7 dni przed VEN), GKS z zamiarem leczenia nowotworu, inne leki przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, radioterapia lub inne leczenie eksperymentalne (14 dni przed VEN), lek biologiczny o działaniu przeciwnowotworowym (8 tyg. przed VEN), 8) niewydolność sercowo-naczyniowa ≥ 2 klasy NYHA; 9) aktywne nowotwory inne niż PBL w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania (z wyjątkami)

Oceniane punkty końcowe

I rzędowe punkty końcowe: ORR w ocenie niezależnej komisji (k. główna), bezpieczeństwo (k. poszerzonego bezpieczeństwa).
II rzędowe punkty końcowe: CR, PR, TTR, czas do 50% redukcji ALC, DOR, PFS, OS, TTP, EFS, odsetek pacjentów z HSCT oraz MRD, czas do kolejnego leczenia antynowotworowego (TTNT), toksyczność terapii.
 Punkty końcowe odnoszące się do profilu bezpieczeństwa opisywano wg CTC v. 4.0

Schemat badania

Schemat leczenia w grupie badanej

VEN: 20 mg/dobę, zwiększając dawkę w czasie 4–5. tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg/dobę), następnie **400 mg/dobę**.
 Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji lub braku możliwości kontynuacji z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub innego powodu.

Kointerwencja

Profilaktyka TLS w zależności od grupy ryzyka, w tym m.in.: po reduktor kwasu moczowego oraz płyny *iv* przed pierwszym podaniem VEN w dawce 20 mg i 50 mg.
 GCSF i antybiotyki w przypadku wystąpienia neutropenii.

Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]

Badanie w toku – okres interwencji z najnowszej analizy pośredniej z VI.2016 r. wynosił 17 mies. (0-34)

Okres obserwacji w mies. [mediana (IQR)]

Badanie w toku (bd)

Charakterystyka populacji

Populacja	VEN			
	Kohorta	główna	poszerzonego bezpieczeństwa	ogółem
Liczba pacjentów		107	51	158
Wiek pacjentów w latach [mediana (IQR)]		67 (37-85)	bd	66 (bd)
Odsetek mężczyzn (%)		65	bd	63
Odsetek pacjentów z PBL (%)		100	100	100
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonnym ≥ 5 cm (%)		53	37	49
Czas trwania choroby w mies. [mediana (IQR)]		81,7 (41,0-131,5)	70,9 (5,6-222,8) ^a	77,2 (1,2-385,6) ^a
Mediana liczby wcześniejszych terapii (IQR)		2 (1-4)	bd	2 (bd)
Wcześniejsze leczenie (%)	F	73		
	BEND	50		
	IBR	3	bd	bd
	IDE	1		
	inne BCRi	1		
Oporność na wcześniejszą terapię (%)		58 (BEND lub F)	19 (F)	28 (F)
Progresja po wcześniejszej terapii (%)		bd	bd	bd
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG [n (%)]	0	42 (39)	18 (47)	60 (41)
	1	56 (52)	18 (47)	74 (51)

Stilgenbauer 2016 (M13-982) [5, 12–17, 34–36]				
	2	9 (8)	2 (5)	11 (8)
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [n (%)]	A	65 (61)	6 (50)	41 (46)
	B		4 (33)	28 (32)
	C	42 (39)	2 (17)	20 (23)
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai [n (%)]	0	56 (52)	5 (23)	17 (24)
	I		9 (41)	14 (20)
	II	19 (18)	5 (23)	21 (30)
	III		1 (5)	4 (6)
	IV		2 (9)	14 (20)
Ryzyko TLS [n (%)]	niskie	19 (18)	14 (37)	33 (23)
	średnie	43 (40)	12 (32)	55 (38)
	wysokie	45 (42)	12 (32)	57 (39)
del17p [n/N (%)]		106/107 (99) ^b	51/51 (100)	157/158 (99) ^b
mTP53 [n/N (%)]		60/83 (72)	23/31 (74)	83/114 (73)
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID			
Testowana hipoteza	Nie dotyczy			
Analiza wyników	mITT (uwzględniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę VEN i potwierdzono u nich obecność del17p wynikiem z centralnego laboratorium)			
Utrata z badania n/N (%)	bd			
Ocena wiarygodności	7/8 (wg skali NICE)			
Sponsor badania	AbbVie, Genentech/Roche			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe			
Wyniki				
Analiza pośrednia (data)	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]			
	ORR	CR	PR	
I (IV 2015) OL: 12,1 mies.	4/5 (80) ^d	0/5 (0) ^d	4/5 (80) ^d	
III (VI 2016) OL: 17 mies.^b	3/5 (60) ^d	bd ^d	bd ^d	
IV (IV 2017)	11/18 (61)	2/18 (11)	bd	
Analiza pośrednia (data)	Przeżycie wolne od progresji, OB 12 mies.			
	Typ analizy	N	PFS	
II (I 2016)^d	OBa	5	40 [5,2; 75,3]	
Komentarz				
Charakterystyka uwzględnia 145 pacjentów z obu grup badania: kohorta główna (N = 107), kohorta poszerzonego bezpieczeństwa (N = 38), dla których były dostępne dane.				

OBa – ocena badaczy
a) Mediana (zakres).

- b) W badaniu nie potwierdzono del17p u 1 pacjenta, wynikiem z laboratorium centralnego.
 c) W tym 1 pacjent, u którego zaprzestanie leczenia miało miejsce po zakończeniu zbierania danych (30.IV.2015) i było związane z transformacją Richtera.
 d) Wyniki przedstawiono dla N = 5 pacjentów post-BCRi, którzy pochodzili z kohorty głównej
 e) Wyniki przedstawiono dla N = 18 pacjentów post-BCRi, którzy pochodzili z kohorty głównej

Tabela 53.
Ocena wiarygodności badania Stilgenbauer 2016 wg skali NICE

Pytanie	Stilgenbauer 2016
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie miało charakter prospektywny?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
Podsumowanie (TAK = 1, NIE = 0)	7

A.5. Badania kliniczne w toku

Tabela 54

Badania w toku zidentyfikowane w bazach ClinicalTrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu i isrctn.com (data przeszukania: 15 lutego 2017 r.)

Identyfikator i tytuł	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana liczebność	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania (sponsor)
<p>NCT02756611 / 2015-003667-11 <i>Open-Label, Single-Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax (ABT-199) in Relapsed/Refractory Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With the 17p Deletion or TP53 Mutation OR Those Who Have Received Prior Treatment With a B-Cell Receptor Inhibitor</i></p>	nRCT, jednoramienne	w toku (rekrutacja pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18–99 lat zdiagnozowana R/R PBL wg iwCLL NCI-WG 2008 pomimo ≥ 1 uprzedniej terapii ECOG ≤ 2 możliwa obecność del17p/mTP53 i/lub możliwe wcześniejsze leczenie BCRi 	250	VEN	VI 2016 / III 2021 (AbbVie)
<p>NCT02980731 / 2016-001097-15 <i>Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Relapsed/Refractory Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those with the 17p Deletion or TP53 Mutation OR Those Who Have Received Prior Treatment with a B-Cell Receptor Inhibitor</i></p>	nRCT, jednoramienne	w toku (rekrutacja pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18–99 lat zdiagnozowana R/R PBL wg iwCLL NCI-WG 2008 pomimo ≥ 1 uprzedniej terapii możliwa obecność del17p/mTP53 i/lub możliwe wcześniejsze leczenie BCRi ECOG ≤ 2 	200	VEN	XII 2016 / XI 2022 (AbbVie)
<p>NCT01889186 / 2012-004027-20^c <i>A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in Subjects With Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Harboring the 17p Deletion</i></p>	nRCT, jednoramienne	w toku (nie rekrutuje pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat zdiagnozowana R/R PBL wg iwCLL NCI-WG 2008 pomimo ≥ 1 uprzedniej terapii lub pacjenci wcześniej nieleczeni obecność del17p ECOG ≤ 2 	150	VEN	VI 2013 / VI 2017 (AbbVie)
<p>NCT01328626^{ac} <i>A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma</i></p>	nRCT, dwuramienne	w toku (nie rekrutuje pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-99 lat ramię A: R/R PBL/SLL pomimo stosowania standardowego schematu terapii opartego na F lub lekach a kilujących ramię B: pacjenci z R/R NHL pomimo stosowania standardowego schematu terapii opartego na F lub R-CHOP, R-CVP ECOG ≤ 1 	211	VEN	VI 2011 / IX 2018 (AbbVie, wcześniej Abbott)

Identyfikator i tytuł	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana liczebność	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania (sponsor)
<p>NCT02141282^{ac} <i>A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy</i></p>	nRCT, jednoramienne	w toku, (nie rekrutuje pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18–99 lat zdiagnozowana R/R PBL wg iwCLL NCI-WG 2008 pomimo uprzedniej terapii BCRi ECOG ≤ 2 	120	VEN	IX 2014 / X 2018 (AbbVie)
<p>NCT02966756 <i>A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion</i></p>	nRCT, jednoramienne	przed rekrutacją	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18–99 lat zdiagnozowana R/R PBL wg iwCLL NCI-WG 2008 pomimo ≥1 uprzedniej terapii obecność del17p ECOG ≤ 2 	70	VEN	V 2017 / V 2024 (AbbVie)

R/R PBL – nawrotowa lub oporna na leczenie przewlekła białaczka limfocytowa, MM – szpiczak mnogiej (*multiple myeloma*);

a) Brak danych na temat obecności del17p i/lub mTP53.

b) Badanie w populacji azjatyckiej.

c) Badanie ze wstępnymi opublikowanymi wynikami (Stilgenbauer 2016, Roberts 2016, Jones 2016).

A.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 55.
Badania wykluczone z analizy – przeszukanie dla VEN

L.p.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Hahn 2016 [37]	Interwencja	Dotyczy wyników allo-HSCT
2.	Mobasher 2014 [38]	Interwencja	VEN stosowany w skojarzeniu z RTX
3.	Roberts 2014 [39]	Interwencja	VEN stosowany w skojarzeniu z RTX
4.	Cramer 2016 [40]	Interwencja	Terapia złożona VEN+OBI+BEND
5.	Davids 2017 [41]	Populacja	Publikacja dodatkowa do włączonego badania Roberts 2016 opisująca wyniki pacjentów z NHL
6.	Roberts 2016a [21]	Populacja	Pacjenci z oporną lub nawrotową postacią PBL, SLL lub NHL, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie
7.	Stilgenbauer 2016 [34]	Populacja	Pacjenci z oporną lub nawrotową postacią PBL z obecnością del17p po niepowodzeniu BEND, F
8.	Lew 2016 [42]	Punkty końcowe	Analiza zbiorcza wyników uzyskanych dla pacjentów z 1 ośrodka, biorących udział w badaniach do VEN i VEN+RTX
9.	Wierda 2014 [43]	Punkty końcowe	Brak wyników dotyczących skuteczności
10.	Anderson 2013 [44]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza wyników dla pacjentów biorących udział w badaniach do VEN i VEN+RTX
11.	Brower 2016 [45]	Typ publikacji	Praca pogładowa
12.	Cang 2015 [46]	Typ publikacji	Praca pogładowa
13.	Freise 2016 [47]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX
14.	Freise 2016 [48]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX
15.	Freise 2016 [49]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX
16.	Freise 2016 [50]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza wyników badań do VEN (różne dawki), populacja PBL/SLL i NHL
17.	Jain 2016 [51]	Typ publikacji	Praca pogładowa
18.	Jamroziak 2017 [52]	Typ publikacji	Praca pogładowa
19.	King 2016 [53]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne (populacja pre-BCRi)
20.	Lampson 2017 [54]	Typ publikacji	Praca pogładowa
21.	Mauro 2016 [55]	Typ publikacji	Praca pogładowa
22.	BCL-2 Inhibitor 2014 [56]	Typ publikacji	Praca pogładowa
23.	ABT-199 2014 [57]	Typ publikacji	Praca pogładowa
24.	Venetoclax yields 2016 [58]	Typ publikacji	Notatka z konferencji
25.	NIHR HSRIC 2015 [59]	Typ publikacji	Raport NIHR HSRIC
26.	Roberts 2016b [60]	Typ publikacji	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX
27.	Roberts 2017 [61]	Typ publikacji	Praca pogładowa

L.p.	Akronim	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
28.	Seymour 2014a [62]	Typ publ kacji	Opinia eksperta
29.	Seymour 2016a [63]	Typ publ kacji	Praca pogładowa
30.	Starr 2016 [64]	Typ publ kacji	Opinia eksperta
31.	Tam 2015 [65]	Typ publ kacji	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX
32.	Wierda 2016 [66]	Typ publ kacji	Praca pogładowa
33.	Roberts 2012 [67]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
34.	Roberts 2013 [68]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
35.	Seymour 2013a [69]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
36.	Seymour 2013b [70]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
37.	Seymour 2013c [71]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
38.	Seymour 2014a [72]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
39.	Seymour 2014b [73]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
40.	LaCasce 2016 [74]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
41.	Davids 2016a [75]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
42.	Davids 2016c [76]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Roberts 2016a [21]
43.	Stilgenbauer 2015 [35]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Stilgenbauer 2016 [34]
44.	Wierda 2016 [36]	Typ publ kacji	Abstrakt do wykluczonego badania Stilgenbauer 2016 [34]

BEND – bendamustyna, F – fludarabina

NHIR HSRIC – *The National Institute for Health Research Horizon Scanning Research and Intelligence Centre*

Tabela 56.

Badania wykluczone z analizy – przeszukanie dla komparatorów populacji post-BCRi

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Jain 2015 [28]	Interwencja	Wyniki nie odpowiadały komparatorowi w warunkach polskich, niezgodne z kryteriami włączenia.
2.	Jain 2016a [77]	Interwencja	Wyniki nie odpowiadały komparatorowi w warunkach polskich, niezgodne z kryteriami włączenia.
3.	Jain 2017 [78]	Interwencja	Wyniki nie odpowiadały komparatorowi w warunkach polskich, niezgodne z kryteriami włączenia.
4.	Maddocks 2015 [29]	Interwencja	Wyniki nie odpowiadały komparatorowi w warunkach polskich, niezgodne z kryteriami włączenia.
5.	Mato 2016 [6]	Interwencja	Wyniki nie odpowiadały komparatorowi w warunkach polskich, niezgodne z kryteriami włączenia.
6.	Thompson 2016 [79]	Interwencja	Wyniki nie odpowiadały komparatorowi w warunkach polskich, niezgodne z kryteriami włączenia.
7.	Barrientos 2015a [80]	Typ publikacji	Abstrakt
8.	Barrientos 2015b [81]	Typ publikacji	Abstrakt
9.	Brown 2016 [82]	Typ publikacji	Abstrakt
10.	Flammiger 2015 [83]	Typ publikacji	Praca pogładowa

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
11.	Jain 2016b [84]	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Jain 2017 [78]
12.	Mato 2015 [85]	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Mato 2016 [6]
13.	Sandoval-Sus 2015 [86]	Typ publikacji	Abstrakt
14.	Tam 2015 [65]	Typ publikacji	Abstrakt

Z analizy klinicznej w ramach wyszukiwania nr 3 wykluczono także prace Mato 2017 (komparator niezgodny z przyjętą definicją), przy czym z uwagi na fakt, że iż w pracy tej zawarto wyniki dla VEN w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, badanie to nie zostało zamieszczone w tabeli badań wykluczonych (tabela powyżej).

A.7. Formularze do oceny wiarygodności pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych

Tabela 57.
Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych wg skali NICE

Pytanie
Czy badanie było wieloośrodkowe?
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
Czy badanie miało charakter prospektywny?
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)

A.8. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 58.
Formularz do charakterystyki badania

Autor rok
Opis badania / Cel
Kryteria włączenia
Kryteria wykluczenia
Oceniane punkty końcowe
<u>I rzędowe punkty końcowe:</u>
<u>II rzędowe punkty końcowe:</u>
Punkty końcowe odnoszące się do profilu bezpieczeństwa opisywano wg:

Autor rok	
Schemat badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	
Kointerwencja	
Okres interwencji w mies. [mediana (zakres)]	
Okres obserwacji w mies. [mediana (zakres)]	
Charakterystyka populacji	
Populacja	
Grupa/Kohorta	
Liczba pacjentów	
Wiek pacjentów w latach [mediana (zakres)]	
Odsetek mężczyzn (%)	
Odsetek pacjentów z PBL (%)	
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonny ≥ 5 cm (%)	
Czas trwania choroby w mies. [mediana (zakres)]	
Mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)	
Wcześniejsze leczenie (%)	
Oporność na wcześniejszą terapię (%)	
Progresja po wcześniejszej terapii (%)	
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG [n (%)]	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [n (%)]	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai [n (%)]	
Ryzyko TLS [n (%)]	niskie
	średnie
	wysokie
del17p [n/N (%)]	
mTP53 [n/N (%)]	
del17p lub mTP53 [n/N (%)]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Testowana hipoteza	
Analiza wyników	
Utrata z badania [n/N (%)]	
Ocena wiarygodności	

Autor rok
Sponsor badania
Lokalizacja badania
Komentarz

Tabela 59.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	OB / Data analizy	Populacja	n/N (%)

Tabela 60.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	OB / Data analizy	Populacja	N	Mediana [95%CI]