

Gazyvaro<sup>®</sup> (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne

Analiza kliniczna  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 18.10.2017 r.

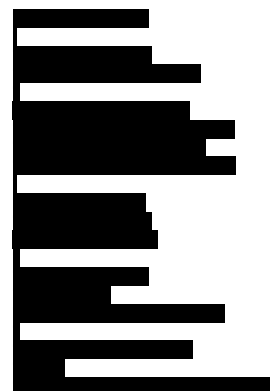
Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)



Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna;</li> <li>⊗ Konsensus podczas selekcji badań.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Opracowanie strategii i protokołu do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników;</li> <li>⊗ Analiza statystyczna i interpretacja wyników;</li> <li>⊗ Podsumowanie i wnioski końcowe;</li> <li>⊗ Ograniczenia i dyskusja.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opis przeglądu systematycznego;</li> <li>⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ Kontrola wyników.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>Cel analizy.....</b>	<b>17</b>
<b>Metodyka.....</b>	<b>17</b>
<b>Przegląd systematyczny .....</b>	<b>20</b>
3.1. Źródła danych .....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	22
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	22
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	23
3.3.3. Badania włączone .....	24
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	27
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	27
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	28
3.4.3. Badania włączone .....	31
3.5. Ocena jakości badań.....	34
3.6. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przegląd systematyczny	34
3.7. Włączone badanie pierwotne .....	35

---

---

3.7.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego .....	35
3.7.2. Punkty końcowe .....	39
3.7.3. Ocena w skali GRADE .....	52
3.7.4. Ekstrakcja danych .....	53
3.7.5. Ocena jakości informacji .....	54
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	57
3.9. Ocena skuteczności OBI + CHEM→OBI vs RTX + CHEM→RTX .....	61
3.9.1. PFS.....	61
3.9.2. Odpowiedź na leczenie .....	83
3.9.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	90
3.9.4. OS.....	93
3.9.5. EFS.....	99
3.9.6. DFS.....	102
3.9.7. TTNALT .....	105
3.9.8. Jakość życia – ocena za pomocą kwestionariuszy PRO .....	109
3.10. Ocena bezpieczeństwa OBI + CHEM→OBI vs RTX + CHEM→RTX.....	116
3.10.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	117
3.10.2. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	119
3.10.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	123
3.10.4. Zdarzenia niepożądane.....	179

---

---

3.10.5. Przeciwciała .....	230
3.11. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa OBI.....	232
3.11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	232
3.11.2. COMP 2016 .....	238
3.11.3. PRAC 2017 .....	239
3.11.4. RMP 2014 .....	239
3.11.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	244
3.11.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	247
3.12. Ocena stosunku korzyści do ryzyka – produkt leczniczy Gazyvaro®.....	249
<b>Ograniczenia.....</b>	<b>250</b>
<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>252</b>
<b>Dyskusja .....</b>	<b>258</b>
<b>Załączniki.....</b>	<b>265</b>
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	265
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	266
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	266
7.4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy .....	268
7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	270
7.6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy .....	271
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	277

---

---

7.8. Skale oceny jakości badań .....	280
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	287
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	288
<b>Spis tabel .....</b>	<b>290</b>
<b>Spis rysunków .....</b>	<b>295</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>296</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADL	ang. <i>activities of daily living</i> – skala oceny podstawowych czynności życiowych Katza
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BEN	Bendamustyna
BMI	ang. <i>body mass index</i> – indeks masy ciała
BOR	ang. <i>best overall response</i> – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHEM	Chemioterapia
CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIRS	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> – skumulowana skala chorób współistniejących
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
DFS	ang. <i>disease-free survival</i> – przeżycie wolne od choroby tj. czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej CR lub BOR do wystąpienia u chorego progresji choroby lub zgonu
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od zdarzeń chorobowych tj. czas od randomizacji do progresji, nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwchłoniakowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire five dimensions</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia składający się z 5 domen
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> – moduł ogólny kwestionariusza FACT-Lym

Skrót	Rozwinięcie
FACT-Lym	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i> – kwestionariusz pomiaru jakości życia u chorych na chłoniaka
FACT-Lym LYMS	ang. <i>FACT-Lym lymphoma-specific subscale</i> – moduł kwestionariusza FACT-Lym zawierający pytania specyficzne dla chłoniaka
FACT-Lym TOI	ang. <i>FACT-Lym Trial Outcome Index</i> – ogólny wskaźnik jakości życia
FACT-Lym TOT	ang. <i>FACT-Lym Total score</i> – wynik dla wszystkich podskali kwestionariusza FACT-Lym
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
FLIPI	ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chłoniaków grudkowych
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GELF	fr. <i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i> – grupa badawcza chłoniaka grudkowego
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAHA	ang. <i>human anti-human antibody</i> – ludzkie przeciwciała antyludzkie
HBcAb	ang. <i>hepatitis B virus core antigen</i> – przeciwciało przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV
HBsAg	ang. <i>hepatitis B virus surface antigen</i> – antygen powierzchniowy HBV
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTLV	ang. <i>human T-cell leukemia</i> – wirus ludzkiej białaczki z komórek T
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IADL	ang. <i>instrumental activities of daily living</i> – skala oceny złożonych czynności życia codziennego Lawtona-Brody'ego
IDMC	ang. <i>Independent Data-Monitoring Committee</i> – niezależny zespół do spraw monitorowania danych
IgE	immunoglobulina E
IgG	immunoglobulina G
iNHL	ang. <i>indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> – indolentne chłoniaki nieziarnicze
INV	ang. <i>investigator</i> – badacz
IRC	ang. <i>independent review committee</i> – niezależna komisja oceniająca punkty końcowe
IRRs	ang. <i>infusion related reactions</i> – reakcje związane z wlewem
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich



Skrót	Rozwinięcie
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń / działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń układów i narządów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – choroba resztkowa
MUGA	ang. <i>multigated radionuclide angiography</i> – wielobramkowa angiografia radioizotopowa
MZ	Minister Zdrowia
MZL	ang. <i>marginal zone lymphoma</i> – chłoniak strefy brzeżnej
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NALT	ang. <i>new anti-lymphoma treatment</i> – nowe leczenie przeciwcłoniakowe
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> - amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Krajowego Instytutu Nowotworów
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczny
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBI	Obinutuzumab
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBRER / PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowy raport o bezpieczeństwie
PD	ang. <i>progression disease</i> – progresja choroby
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki / punkty końcowe, metodyka
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
PRO	ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> – ocena punktu końcowego na podstawie opinii chorego
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RQ-PCR	ang. <i>real-time quantitative polymerase chain reaction</i> – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTX	Rytuksymab
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDi	ang. <i>stable disease</i> – choroba stabilna
SEER	ang. <i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> – rejestr chorób nowotworowych Narodowego Instytutu Nowotworów Stanów Zjednoczonych
SLL	ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> – chłoniak z małych limfocytów
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTNALT	ang. <i>time to new anti-lymphoma treatment</i> – czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwchłoniakowego lub zgonu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WM	ang. <i>Waldenström's macroglobulinemia</i> – makroglobulinemia Waldenströma

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (CHEM), a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktów leczniczych z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (RTX w skojarzeniu z CHEM a następnie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii).

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd systematyczny zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego* uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorem dla analizowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest RTX stosowany w skojarzeniu z CHEM w leczeniu indukcyjnym a następnie, u chorych odpowiadających na leczenie stosowany w monoterapii. Wybór komparatora jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi AOTMiT*.

W ramach wykonanego w niniejszej analizie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Tan 2017*). Na podstawie włączonego przeglądu nie

---

było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania – wyszukiwanie badań pierwotnych.

W wyniku II etapu przeglądu, do analizy włączono 1 randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie *GALLIUM* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii (OBI+CHEM→OBI) względem rytuksymabu stosowanego w analogiczny sposób (RTX+CHEM→RTX). Badanie to przeprowadzono u dorosłych chorych na FL lub MZL. Dla obydwu populacji chorych przeprowadzono odrębną randomizację i wyniki przedstawiono oddzielnie, dlatego w niniejszej analizie przedstawiono dane wyłącznie dla populacji spełniającej kryteria włączenia, czyli FL. Dane do analizy zaczerpnięto z publikacji *Marcus 2017*, abstraktów konferencyjnych, europejskiego rejestru badań klinicznych oraz pozyskano od Zamawiającego. Opisywane badanie jest w pełni spójne z celem niniejszej analizy, a przedstawione wyniki wystarczające do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej względem wybranego komparatora.

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono 6 publikacji zawierających dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej: *ChPL Gazyvaro®*, *COMP 2016*, *PRAC 2017*, *RMP 2014* oraz dane ze stron internetowych ADRReports i WHO UMC.

W niniejszej analizie oceniono także stosunek korzyści do ryzyka stosowania OBI w opisywanej populacji chorych.

### Skuteczność

Udowodniono, że **obinutuzumab istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża PFS w porównaniu do rytuksymabu**. Według autorów badania wartość parametru HR może być interpretowana jako 1,5 raza dłuższa mediana w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej jeśli mediany byłyby osiągnięte. **W ocenie niezależnej komisji także wykazano, że zastosowanie obinutuzumabu wiąże się z istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym PFS**, w porównaniu do chorych z grupy otrzymującej rytuksymab. Wykazano ponadto, że **częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu w ocenie badacza jak i niezależnej komisji była istotnie statystycznie mniejsza u chorych stosujących obinutuzumab** niż w przypadku chorych otrzymujących rytuksymab. **Oceny PFS zarówno**

---

przez badacza (INV) jak i niezależną komisję (IRC) uznano za wysoce spójne, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników, świadczących o tym, że terapia obinutuzumabem pozwala na skuteczne opóźnienie progresji choroby, nawrotu lub zgonu oraz na zmniejszenie częstości występowania tych zdarzeń w porównaniu z RTX.

Odpowiedź na leczenie oceniano na zakończenie fazy indukcji, a leczenie podtrzymujące podejmowano u chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (PR lub CR). Ogólną odpowiedź na leczenie stwierdzono u blisko 90% chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM*. **Podczas terapii obinutuzumabem odpowiedź na leczenie uzyskiwano częściej niż w grupie leczonej RTX.** [REDACTED]

[REDACTED]. Z kolei na podstawie oceny niezależnej komisji, oceniającej zaślepienie dane (z wykorzystaniem PET) dla odpowiedzi całkowitej **odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami i wykazano dużą siłę opiniowanej interwencji.** W ramach oceny odpowiedzi na leczenie analizowano także obecność choroby resztkowej, która pozwala na ocenę skuteczności leczenia i długoterminową prognozę wyników. Wczesną głęboką remisję (czyli już w połowie fazy indukcji) odnotowano u statystycznie istotnie większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była nadal istotna statystycznie podczas analizy na zakończenie fazy indukcji, a siła badanej interwencji znacznie większa. **Stosowanie obinutuzumabu wiąże się więc z bardzo szybką i trwałą odpowiedzią na leczenie.** Powyższe wnioski zostały potwierdzone faktem, iż **stosowanie obinutuzumabu pozwala na osiągnięcie dłuższego czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie).

Chłoniak grudkowy to choroba o wieloletnim przebiegu, w związku z czym w badaniu *GALLIUM* mediany czasu przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. **Odsetek zgonów w tym badaniu był jednak niższy wśród chorych leczonych obinutuzumabem, a ryzyko wystąpienia zgonu wśród chorych przyjmujących obinutuzumab jest mniejsze niż u chorych stosujących rytuksymab.**

Podczas analizy punktów końcowych u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie udowodniono wysoką skuteczność opiniowanej terapii. **Wykazano, że stosowanie obinutuzumabu pozwala na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego**

---

**od zdarzeń takich jak progresja choroby, nawrót, zgon lub NALT<sup>1</sup> w porównaniu do RTX.** Ponadto, wśród chorych leczonych OBI odnotowywano te zdarzenia **istotnie statystycznie rzadziej** niż u chorych, którym podawano RTX. **Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu także został wydłużony** u chorych stosujących OBI w porównaniu do chorych leczonych RTX.

**Obinutuzumab jest skuteczną terapią także w zakresie wydłużania czasu do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu. Zgon lub konieczność podjęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego występowały rzadziej** wśród chorych leczonych OBI. Różnice są statystycznie istotne.

**U chorych stosujących obinutuzumab odnotowano znaczącą i klinicznie istotną poprawę jakości życia względem wartości początkowych.** Ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT-Lym oraz EQ-5D.

### **Profil bezpieczeństwa**

Podczas analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zdarzeń (także tych związanych z leczeniem) nieznanymi dotychczas zarówno dla ocenianych immunoterapii jak i poszczególnych schematów chemioterapii. U niemal wszystkich chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM* wystąpiły zdarzenia niepożądane (w tym związane z leczeniem). Pomimo tego, że częstość występowania niektórych z nich była wyższa wśród chorych stosujących schemat zawierający OBI, nie były to jednak nowe, dotychczas nieopisywane lub niespodziewane reakcje. Wszystkie zgłoszone zdarzenia niepożądane były spójne z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa ocenianych terapii. Ogółem zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych grupach, jednak zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej podczas stosowania OBI niż RTX.

**obinutuzumab jest terapią dobrze tolerowaną.**

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących OBI najczęściej zgłaszano: drugi nowotwór (5,2%), zapalenie płuc (4,9%), gorączkę neutropeniczną (4,9%) oraz neutropenię (3,7%). Natomiast u chorych leczonych RTX najczęściej występowały:

<sup>1</sup> ang. *new anti-lymphoma treatment* – nowe leczenie przeciwcłoniakowe

---

neutropenia (4,2%), zapalenie płuc (4,2%), gorączka neutropeniczna (3,2%) oraz drugi nowotwór (2,8%). W prawie wszystkich wyżej wymienionych przypadkach różnice między grupami są nieistotne statystycznie (z wyjątkiem drugiego nowotworu).

Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie przyjmującej obinutuzumab były: reakcje związane z infuzją OBI (59,0%), neutropenia (48,6%), poważna neutropenia (43,9%), nudności (46,9%), zmęczenie (36,0%) i zaparcia (35,3%). W grupie przyjmującej rytuksymab były to: reakcje związane z infuzją RTX (48,9%), nudności (46,6%), neutropenia (43,6%), poważna neutropenia (37,9%), zmęczenie (36,5%) i zaparcia (31,5%). W przypadku większości wymienionych zdarzeń niepożądanych różnica między grupami jest statystycznie nieistotna (z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją i poważnej neutropenii).

Reakcje związane z infuzją (w tym ciężkie) uznane za związane z leczeniem występowały statystycznie istotnie częściej wśród chorych otrzymujących obinutuzumab.

Chłoniak grudkowy jest chorobą w większości przypadków nieuleczalną, o powoli postępującym, wieloletnim przebiegu. Dlatego celem leczenia powinna być skuteczna kontrola choroby, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu przy minimalnej toksyczności terapii i zachowaniu dobrej jakości życia. Udowodniono wysoką skuteczność leku Gazyvaro® i wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dla leku Gazyvaro® obowiązuje plan zarządzania ryzykiem precyzujący działania mające zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie tego produktu leczniczego.

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania OBI jest pozytywny.**

### **Wnioski końcowe**

Obinutuzumab stosowany u chorych na FL w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym remisję, jest technologią o udowodnionej skuteczności. Zastosowanie leku Gazyvaro® ma kluczowy wpływ na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu bez jednoczesnego niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych i profil bezpieczeństwa.

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów / progresji. W analizowanej populacji chorych istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych skutecznych terapii wpływających na

---

wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie a więc i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W badaniu *GALLIUM* wykazano, że **obinutuzumab istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża PFS w porównaniu do rytuksymabu**. Według autorów badania wartość parametru HR może być interpretowana jako 1,5 raza dłuższa mediana w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej jeśli mediany byłyby osiągnięte. U chorych z analizowanej populacji, równie ważny jak skuteczność leczenia jest wpływ terapii na objawy i funkcjonowanie związane z chorobą i zastosowanym leczeniem. Według danych literaturowych przedstawionych szczegółowo w APD objawy związane z chorobą tj. limfadenopatia, zmęczenie, objawy typu B (utrata masy ciała, gorączka, nocne poty), negatywnie wpływają na jakość życia chorych. W związku z powyższym ważne jest by nowe opcje terapeutyczne w analizowanej populacji chorych nie wykazywały negatywnego wpływu na jakość życia chorych.

Obinutuzumab to pierwsze w swojej klasie rekombinowane, humanizowane, poddane glikoinżynierii przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy immunoglobulin G1. W porównaniu do przeciwciał typu I (jakim jest rytuksymabu) obinutuzumab – przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu cytotoksyczności zależnej od dopełniacza, po zastosowaniu równoważnej dawki. Zastosowanie innowacyjnej terapii skojarzonej pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 (OBI) i chemioterapii. Ponadto, dodatkowe wdrożenie terapii podtrzymującej OBI pozwala na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

**Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Gazyvaro® stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego.**



---

## Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [15] celem analizy klinicznej dla leku Gazyvaro® (obinutuzumab) stosowanego u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych na chłoniaka grudkowego stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (CHEM), a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktów leczniczych z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - \* charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - \* charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - \* parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - \* metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

---

---

i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [15] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [8].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
  - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
  - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
  - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
  - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
-

- 
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - wskazania źródeł finansowania badania;
  - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
  - ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).
-

---

## Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [10], stanowiącym swoisty protokół m.in. dla niniejszej analizy.

### 3..1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez PubMed);
- ⊕ Embase (przez Ovid);
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

Celem uzupełnienia danych pochodzących z głównych baz informacji medycznej przeszukano strony internetowe EMA i FDA.

Z kolei w celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>2</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected*

---

<sup>2</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

*adverse drug reaction reports*), FDA, URPLWMiPB i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków). Dane pochodzące z tych źródeł stanowiły uzupełnienie analizy bezpieczeństwa. W ramach uzupełniającej oceny bezpieczeństwa poszukiwano informacji dotyczących zastosowania badanej interwencji w analizowanej populacji. Nie poszukiwano informacji dotyczących wyłącznie zastosowania RTX (rytuksymabu), gdyż lek ten jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych i jego profil bezpieczeństwa jest znany.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Zwrócono się z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie okresowego raportu dotyczącego oceny stosunku korzyści do ryzyka / okresowego raport o bezpieczeństwie (PBRER / PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report / Periodic Safety Update Report*) oraz dodatkowych danych do badania włączonego w II etapie przeglądu.

### **3..2. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach informacji medycznej Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach poniżej (Rozdział 3.3.2, 3.4.2).

---

---

## 3..3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 3..3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (obinutuzumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne i wtórne – na tym etapie rozpatrywano jedynie badania wtórne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library wyszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>3</sup>).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwania w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej<sup>4</sup>, w celu zapewnienia jego czułości.

---

<sup>3</sup>ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

<sup>4</sup>wyszukiwanie prowadzono dla obinutuzumabu, a nie terapii skojarzonej. Miało to na celu zwiększenie prawdopodobieństwa odnalezienia wszystkich opublikowanych przeglądów dla badanej interwencji

---

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

### 3..3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>5</sup> z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [15]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na zaawansowanego chłoniaka grudkowego. <b>Komentarz:</b> do analizy włączano także badania dla chorych na iNHL (ang. <i>indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> – indolentne chłoniaki nieziarnicze) pod warunkiem, że chorzy na FL (ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy) stanowili co najmniej 75% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (gdy wyniki przedstawiano łącznie dla wszystkich chorych na iNHL).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio leczeni.
<b>Interwencja</b>	<u>Leczenie indukcyjne (OBI+CHEM)</u> Cykl 1. – 1 000 mg i.v. <sup>6</sup> produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu 21 / 28-dniowego cyklu leczenia. Cykle 2.-6. / 2.-8. – 1 000 mg i.v. produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego 21 / 28-dniowego cyklu leczenia. OBI podaje się w skojarzeniu z:	Inna niż wymieniona.

<sup>5</sup>przeglądy spełniające kryteria Cook [Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

<sup>6</sup> łac. *intravenous* – dożylnie

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ BEN<sup>7</sup> (i.v., w 1. i 2. dniu każdego cyklu w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m<sup>2</sup>, sześć 28-dniowych cykli leczenia);</li> <li>⊕ CHOP<sup>8</sup> (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia + 2 dodatkowe cykle OBI w monoterapii);</li> <li>⊕ CVP<sup>9</sup> (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia).</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące (OBI w monoterapii)</u> Dawka 1 000 mg produktu Gazyvaro® w monoterapii raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.</p>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich). Publikacje pełnotekstowe.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne. Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3..3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library<sup>10</sup>) odnaleziono 883 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono w sumie 13 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Tan 2017* [27]) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego wraz z pełną oceną krytyczną i oceną jakości zostały przedstawione w rozdziałach 3.6, 7.4 i 7.5. Kryteria włączenia do wspomnianego przeglądu systematycznego umożliwiały włączenie badań spełniających kryteria również do niniejszej analizy, jednak żadne takie badanie nie zostało odnalezione, ponieważ prawdopodobnie nie były one jeszcze dostępne (przeszukiwanie bazy wykonano w czerwcu 2016 r.). Na podstawie włączonego przeglądu nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora. W związku z powyższym

<sup>7</sup>bendamustyna

<sup>8</sup> schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon

<sup>9</sup> schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon

<sup>10</sup>uwzględniono publikacje z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL)



---

zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania – wyszukiwanie badań pierwotnych.

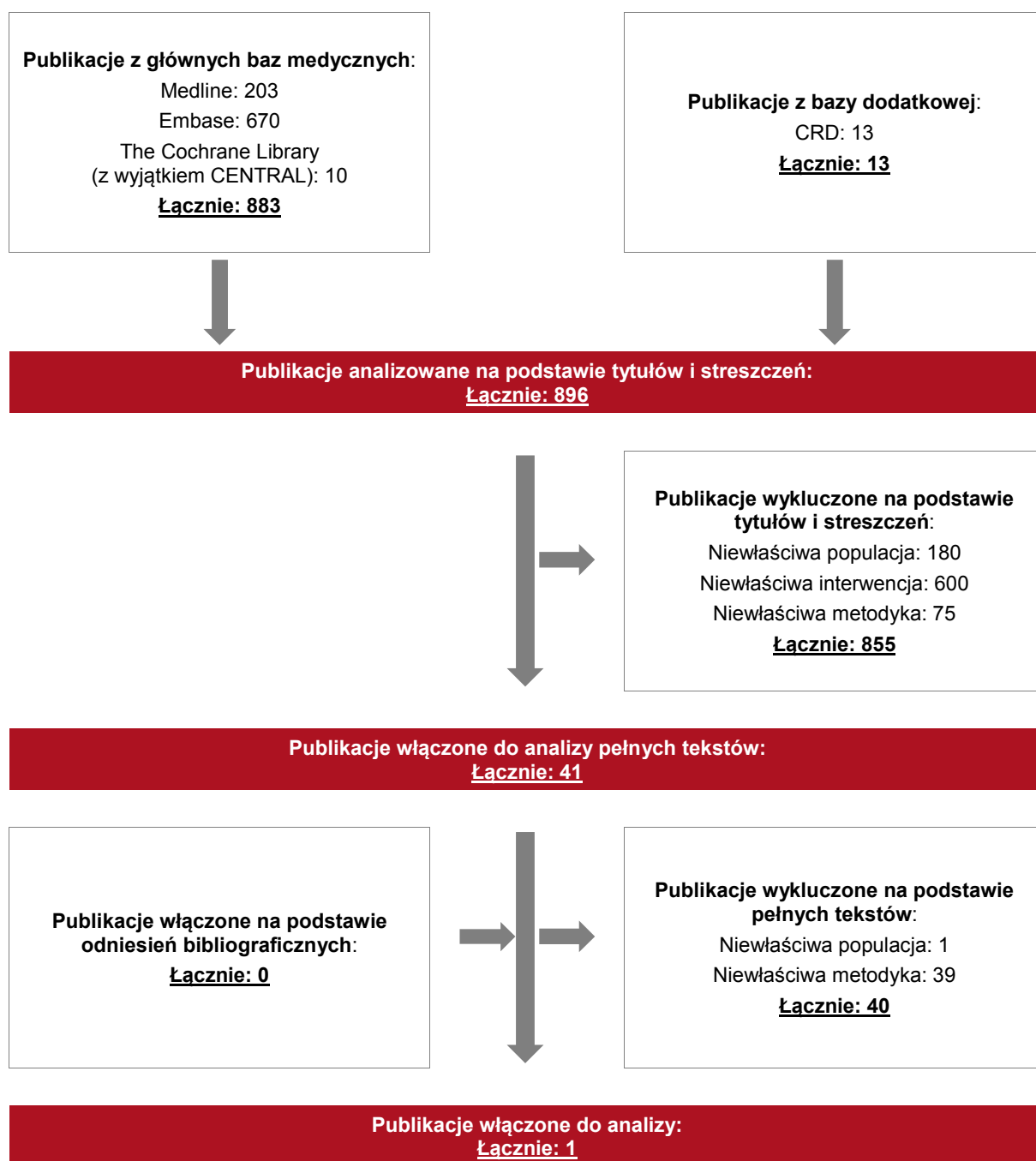
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>11</sup> [14] (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

---

<sup>11</sup>ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I**



---

## 3..4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3..4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie przeglądu zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 7.2. Na tym etapie przeszukiwania rozpatrywano jedynie badania pierwotne. Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL, która dotyczy badań pierwotnych.

Na stronach ADRReports, EMA, FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego. W celu zachowania czułości wyszukiwania zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku (nazwa substancji czynnej i handlowa).

Dodatkowo na stronach EMA, FDA i w rejestrach badań klinicznych poszukiwano danych zawierających dodatkowe informacje do badań włączonych do analizy w II etapie przeglądu.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie, w przypadku braku badań bezpośrednich. W sytuacji, w której nie zostanie odnaleziona żadne badanie z grupą kontrolną, do analizy włączane będą badania jednoramienne.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

---

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych i rejestrów przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

### 3..4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na zaawansowanego chłoniaka grudkowego. <b>Komentarz:</b> do analizy włączano także badania dla chorych na iNHL pod warunkiem, że chorzy na FL stanowili co najmniej 75% wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (gdy wyniki przedstawiano łącznie dla wszystkich chorych na iNHL).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio lečení.
<b>Interwencja</b>	<u>Leczenie indukcyjne (OBI+CHEM)</u> Cykl 1. – 1 000 mg i.v. produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu 21 / 28-dniowego cyklu leczenia. Cykle 2.-6. / 2.-8. – 1 000 mg i.v. produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego 21 / 28-dniowego cyklu leczenia. OBI podaje się w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ BEN (i.v., w 1. i 2. dniu każdego cyklu w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m<sup>2</sup>, sześć 28-dniowych cykli leczenia);</li> <li>⊕ CHOP (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia + 2 dodatkowe cykle OBI w monoterapii);</li> <li>⊕ CVP (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia).</li> </ul>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><u>Leczenie podtrzymujące (OBI w monoterapii)</u> Dawka 1 000 mg produktu Gazyvaro® w monoterapii raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.</p>	
Komparator	<p><u>Leczenie indukcyjne (RTX+CHEM)</u> Zgodnie z programem lekowym (Załącznik B.12 Obwieszczenia MZ).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące (RTX w monoterapii)</u> Zgodnie z programem lekowym (Załącznik B.12 Obwieszczenia MZ).</p>	Niezgodny z założonymi.
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono badań z grupą kontrolną).</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Włączano m.in. następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu (PFS, ang. <i>progression free survival</i>);</li> <li>⊕ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊕ czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>⊕ czas do wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą lub zgonu (np. EFS<sup>12</sup>, DFS<sup>13</sup>, TTNALT<sup>14</sup>);</li> <li>⊕ jakość życia;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia uwzględniano także podgrupy chorych w celu określenia, które grupy chorych mogą odnosić największe korzyści z leczenia, z kolei do analizy bezpieczeństwa podgrup nie uwzględniano aby zapewnić możliwie</p>	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.</p>

<sup>12</sup> ang. *event-free survival* – przeżycie wolne od zdarzeń chorobowych tj. czas od randomizacji do progresji, nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwcłoniakowej

<sup>13</sup> ang. *disease-free survival* – przeżycie wolne od choroby tj. czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej CR lub BOR do wystąpienia u chorego progresji choroby lub zgonu

<sup>14</sup> ang. *time to new anti-lymphoma treatment* – czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	najszerszą ocenę w tym obszarze i zachować przejrzystość analizy.	
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	
	Przedłużenia badań z grupą kontrolną.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Publikacje w językach polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne (o ile zawierają wyniki badań stanowiące uzupełnienie włączonych badań pełnotekstowych).	Niezgodne z założonymi.
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ PFS;</li> <li>⊕ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊕ OS;</li> <li>⊕ czas do wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą lub zgonu (np. EFS, DFS, TTNALT);</li> <li>⊕ jakość życia;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia uwzględniano także podgrupy chorych, do analizy bezpieczeństwa podgrup nie uwzględniano aby zapewnić możliwie najszerszą analizę w tym obszarze.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Zgodna z badaniami włączonymi w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	<p>Jak w bazach głównych.</p> <p><b>Komentarz:</b> Dopuszcza się włączanie materiałów pozwalających na ocenę bezpieczeństwa w szerszej populacji chorych.</p>	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3..4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 020 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 808 publikacji (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono łącznie 69 publikacji (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 14 pozycji (w tym 2 od Zamawiającego).

Do analizy włączono 1 randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie *GALLIUM*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii (OBI+CHEM→OBI) względem rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii (RTX+CHEM→RTX).

W analizie wykorzystano dane pochodzące z publikacji *Marcus 2017* [25] oraz abstraktów konferencyjnych (*ab. konf. Davies 2017* [22], *ab. konf. Hiddemann 2017* [24], *ab. konf. Trotman 2017* [28] i *ab. konf. Pott 2016* [26]), rejestru badań klinicznych (*EU CTR 2017* [23]), a także dane od Zamawiającego (DoZ).

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono dodatkowymi danymi pochodzącymi z:

- ChPL<sup>15</sup> Gazyvaro® [29];
- COMP<sup>16</sup> 2016 [30];
- PRAC<sup>17</sup> 2017 [31];
- RMP<sup>18</sup> 2014 [32];
- strony internetowej ADRReports [33];
- strony internetowej WHO UMC [34].

Od Zamawiającego otrzymano także dokument PBRER / PSUR, który posłużył do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania obinutuzumabu.

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych *National Institutes of Health* odnaleziono 1 rekord przedstawiający dane dotyczące trwającego i włączonego do niniejszej analizy badania klinicznego *GALLIUM*. Również w rejestrze *EU Clinical Trials Register* zidentyfikowano 1 rekord dotyczący trwającego badania *GALLIUM*. Badanie przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [14] (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik

<sup>15</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego

<sup>16</sup> ang. *Committee for Orphan Medicinal Products* – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych

<sup>17</sup> ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

<sup>18</sup> ang. *Risk Management Plan* – plan zarządzania ryzykiem



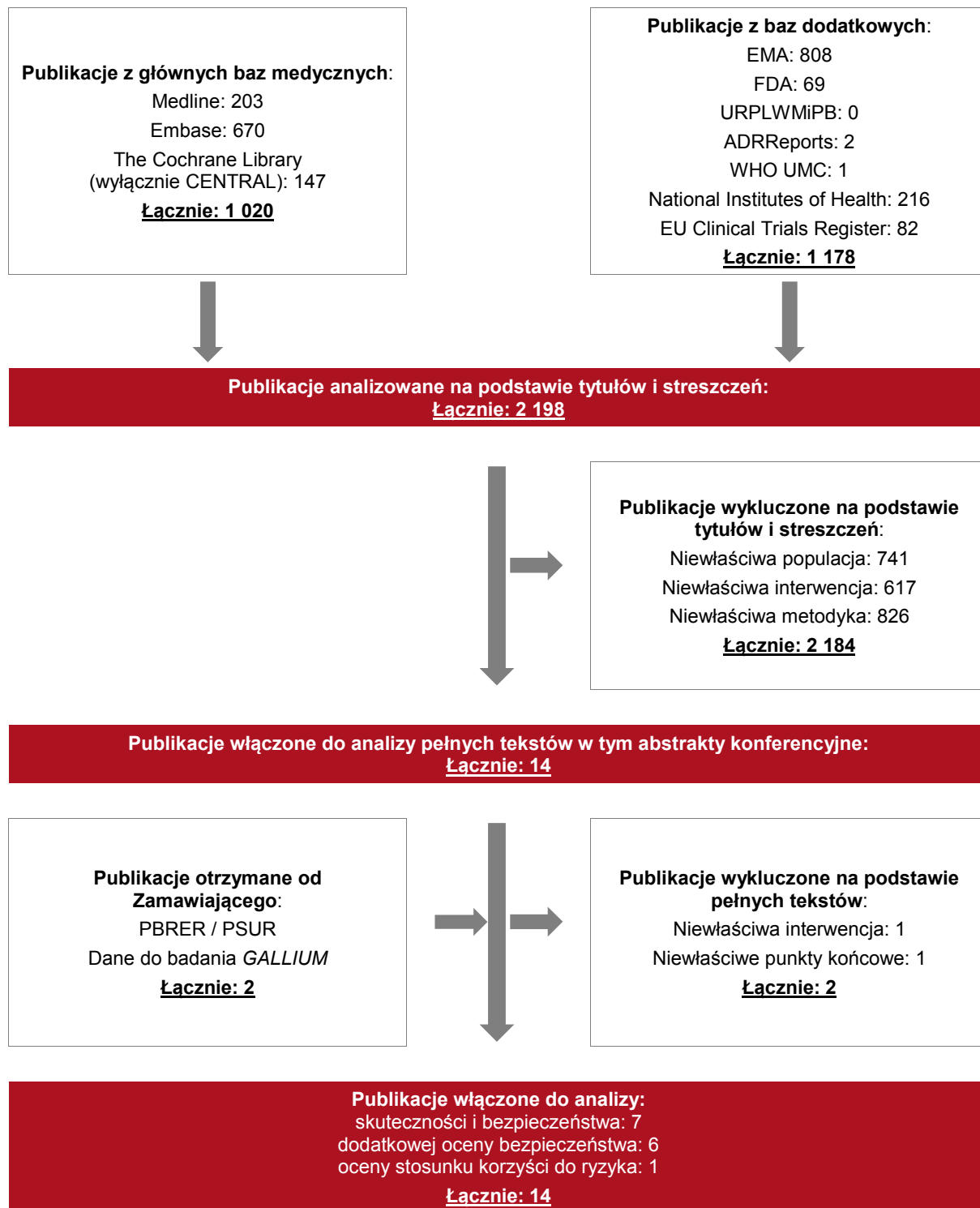
---

zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

---

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



---

### 3..5. Ocena jakości badań

Przegląd systematyczny oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. Dodatkowo jego jakość oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [20]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów i skali (Tabela 71 i Tabela 73).

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [9]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzór skali (Tabela 72).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [8]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 75).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [7].

Wzór skali przedstawiono w załączniku 7.8.

### 3..6. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przegląd systematyczny

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd *Tan 2017* spełnia 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (brak krytycznej oceny wiarygodności wszystkich badań włączonych do przeglądu) oceniono więc, iż został on wykonany w sposób systematyczny. Przegląd otrzymał 3 na 11 możliwych do uzyskania punktów w skali AMSTAR, czyli charakteryzuje się on niską jakością.

Przegląd został również oceniony zgodnie z klasyfikacją AOTMiT. Ze względu na przeprowadzoną metaanalizę, został on zaklasyfikowany jako przegląd systematyczny kategorii IA.

---

Cel opracowania dotyczył porównania wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy OS a PFS w badaniach dla immunoterapii stosowanej w onkologii i zatwierdzonej przez FDA, których wyniki opublikowano w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov. Cel ten nie był więc spójny z celem niniejszej analizy, jednak uznano, że jest to praca wartościowa i pozwoli na uzupełnienie niniejszej analizy.

W przeglądzie *Tan 2017* nie uwzględniono badania *GALLIUM*, mimo, że spełnia ono kryteria włączenia. Powodem tego było prawdopodobnie to, że wyniki badania *GALLIUM* nie były jeszcze dostępne, gdy dokonywano przeszukiwania bazy.

W analizowanym przeglądzie autor wskazuje, że wielkości efektu terapeutycznego w badaniach dotyczących immunoterapii były większe dla PFS niż dla OS, a różnica była szczególnie znacząca dla niektórych leków. W blisko połowie badań wykazano istotność statystyczną dla PFS, ale nie dla OS, co jest zjawiskiem spodziewanym w badaniach z udziałem chorych na nowotwory o powolnym przebiegu. Według autora przeglądu konieczna jest ostrożność w interpretowaniu wyników dla PFS, kiedy nie ma dostępnych danych także dla OS. W badaniach dotyczących zaawansowanych nowotworów PFS jest często stosowany zamiast ostatecznych, klinicznie istotnych (ważnych dla chorego) punktów końcowych, takich jak OS. Autor przeglądu wskazuje na istotne różnice w wynikach dla OS i PFS oraz konieczność oceny tych parametrów łącznie w kontekście podejmowania decyzji dotyczących terapii.

Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego oraz ocenę w skali AMSTAR przedstawiono w załączniku (Rozdziały 7.4, 7.5).

## **3..7. Włączone badanie pierwotne**

### **3..7.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego**

Do analizy włączono wciąż trwające, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy – *GALLIUM*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (OBI+CHEM→OBI), w porównaniu z rytuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym,

a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (RTX+CHEM→RTX). Do leczenia podtrzymującego kwalifikowano chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *GALLIUM* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak zaślepienia, a tym samym jego opisu).

Zgodnie z założeniami badania okres obserwacji obejmuje leczenie indukcyjne (6-8 cykli leczenia) i podtrzymujące (2 lata), a następnie dodatkową obserwację. Obserwację po zakończeniu leczenia podtrzymującego zaplanowano na około 5 lat, jednak może być ona dłuższa dla niektórych punktów końcowych. Przykładowo, dłużej niż 5 lat będzie przeprowadzane monitorowanie chorych ze względu na czas przeżycia, podjęcie nowego leczenia przeciwcłoniakowego (NALT, ang. *new anti-lymphoma treatment*) lub progresję choroby. Całkowity przewidywany czas obserwacji to około 10,2 roku od włączenia do badania pierwszego chorego.

W badaniu wzięli udział chorzy dorośli, wcześniej nieleczeni, u których występował histologicznie potwierdzony chłoniak grudkowy CD<sup>19</sup>20+, śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej lub pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej. Dla chorych na FL i na MZL (ang. *marginal zone lymphoma* – chłoniak strefy brzeżnej) randomizację przeprowadzono oddzielnie, wyniki także zostały przedstawione niezależnie. Do niniejszej analizy włączono jedynie populację chorych na chłoniaka grudkowego, czyli spełniającą kryteria włączenia. W badaniu w większości uczestniczyły kobiety, pochodzące z regionu Europy Zachodniej. Mediana wieku wynosiła w grupie badanej 60 lat, a w grupie kontrolnej 58 lat. Mediana czasu od zdiagnozowania choroby do randomizacji wynosiła w grupie badanej 1,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej 1,4 miesiąca.

W momencie rozpoczęcia badania analizowane grupy chorych były dobrze zrównoważone pod względem płci, regionów geograficznych, stopni zaawansowania według Ann Arbor, zastosowanych chemioterapii, a także ryzyka na podstawie FLIPI (ang. *Follicular Lymphoma*

---

<sup>19</sup> ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego

---

*International Prognostic Index* – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chłoniaków grudkowych).

U większości chorych w obu grupach występowało zajęcie obszarów pozawęzłowych. Około 30% chorych w obu grupach wykazywało obecność objawów typu B, a u około połowy stwierdzono zajęcie szpiku kostnego.

Najczęściej stosowaną chemioterapią była bendamustyna (w obu grupach przyjmowało ją ponad 50% chorych). Udział chorych przyjmujących CHOP w obu grupach wynosił ok. 30%, a chorych przyjmujących CVP ok. 10%.

Przydział do grup przeprowadzono wykorzystując hierarchiczny schemat dynamicznej randomizacji z trzema poziomami. Chorych na chłoniaka grudkowego przydzielono losowo do dwóch grup (OBI+CHEM→OBI; RTX+CHEM→RTX) w stosunku 1:1. Chorych na MZL zrandomizowano oddzielnie również do dwóch grup w stosunku 1:1. Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją. Czynniki stratyfikacyjnymi były: schemat chemioterapii, FLIPI (grupy: niskiego / umiarkowanego / wysokiego ryzyka) oraz region geograficzny (Europa Zachodnia, Europa Wschodnia, Ameryka Południowa i Środkowa, Ameryka Północna, Azja, inne). Wyboru schematu chemioterapii dla chorych z FL dokonywał lekarz z danego ośrodka.

Badanie nie zostało zaślepienie, jednak w protokole zaznaczono, że personel sponsora nie będzie miał dostępu do wyników skuteczności dla poszczególnych ramion badania oraz podsumowań bezpieczeństwa przed formalną publikacją wyników. Wyniki dla części punktów końcowych będą oceniane zarówno przez badacza, jak i niezależną komisję.

Liczebność populacji FL w badaniu *GALLIUM* była wysoka i wynosiła 601 chorych w grupie badanej oraz 601 chorych w grupie kontrolnej.

W obu grupach chorzy otrzymywali terapię skojarzoną w leczeniu indukcyjnym. W grupie badanej podawano OBI dożylnie w dawce 1000 mg (w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu oraz w 1. dniu w cyklach 2-6/2-8). W zależności od schematu chemioterapii podawano: bendamustynę i.v. w dawce 90 mg/m<sup>2</sup>/dobę (w 1. i 2. dniu przez 6 cykli) wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w 1. dniu 1. cyklu); CHOP (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu

---

+ 2 dodatkowe cykle OBI w monoterapii); CVP (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu). W leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (odpowiedź na leczenie obejmuje CR<sup>20</sup> lub PR<sup>21</sup>) podawano dawkę 1000 mg obinutuzumabu i.v. w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali w leczeniu indukcyjnym terapię skojarzoną RTX+CHEM. Rytuksymab podawano i.v. w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu każdego 28 / 21-dniowego cyklu leczenia. Odpowiednie rodzaje chemioterapii podawano analogicznie jak w grupie badanej. W leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne podawano dawkę 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. rytuksymabu w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

Chorzy, którzy wcześniej stosowali hormonalne terapie zastępcze, doustną antykoncepcję lub terapie antywirusowe (prewencja HBV<sup>22</sup>) mieli kontynuować leczenie. Dozwolone było stosowanie rasburykazy, antybiotyków, leków przeciwwirusowych, G-CSF<sup>23</sup>, leków łagodzących objawy związane z drogą podania leku (np.: paracetamol, antagoniści receptorów H1 i H2, tlenoterapia, agoniści receptora β<sub>2</sub>, epinefryna, kortykosteroidy), mieloidalnego czynnika wzrostu oraz mesny. Chorym nie wolno było stosować cytostatyków (za wyjątkiem metotreksatu w leczeniu RZS, immunoterapeutyków (innych niż badane), radioterapii, terapii hormonalnej (z wyjątkiem antykoncepcji, hormonalnej terapii zastępczej, octanu megesterolu) oraz innych terapii wpływających na leczenie NHL (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma* – chłoniak nieziarniczny).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania to czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu oceniany przez badacza. Inne punkty końcowe obejmują m.in. OS, DFS, EFS, TTNALT, odpowiedź na leczenie i profil bezpieczeństwa. PFS jest oceniany zarówno przez badacza, jak i niezależną komisję (IRC, ang. *independent review committee*). W ocenie wyników wykorzystywane są zmodyfikowane kryteria odpowiedzi Chesona [3]. Do oceny bezpieczeństwa zaangażowano niezależną komisję monitorowania danych IDMC

<sup>20</sup> ang. *complete response* – odpowiedź całkowita

<sup>21</sup> ang. *partial response* – odpowiedź częściowa

<sup>22</sup> ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B

<sup>23</sup> ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

---

(ang. *Independent Data Monitoring Committee*), która przygotowuje śródkresowe analizy i podsumowania bezpieczeństwa. Należy pamiętać, że nielosowy sposób przydzielania chorych do poszczególnych schematów chemioterapii może stanowić czynnik zakłócający wpływający na zaobserwowane w trakcie badania zjawiska dotyczące bezpieczeństwa w poszczególnych podgrupach.

Szczegółową charakterystykę badania zamieszczono w Załączniku (Rozdział 7.6).

### 3..7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oceniane w badaniu *GALLIUM* włączonym do analizy.

W badaniu *GALLIUM* wyróżniono 3 etapy, tj:

- ⊗ leczenie indukcyjne RTX+CHEM vs OBI+CHEM;
- ⊗ leczenie podtrzymujące RTX w monoterapii vs OBI w monoterapii;
- ⊗ kontynuacja obserwacji (ang. *follow up*).

Pierwsze wyniki opublikowano z datą odcięcia 31 stycznia 2016 r., kolejne z datą odcięcia 10 września 2016 r. Kontynuacja obserwacji zaplanowana jest na 60 miesięcy, jednak ten etap badania nie został jeszcze zakończony. W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dotyczących chorych na chłoniaka grudkowego. Punkty końcowe przedstawione dla populacji MZL oraz dla populacji ogólnej (FL + MZL) nie zostały uwzględnione, gdyż nie spełniały kryteriów włączenia.

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ PFS w ocenie badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy);
  - ⊗ PFS w ocenie niezależnej komisji (drugorzędowy punkt końcowy);
  - ⊗ odpowiedź na leczenie;
  - ⊗ obecność choroby resztkowej;
-



- ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu, zgonu lub NALT;
- ⊕ czas przeżycia od osiągnięcia CR lub najlepszej odpowiedzi u chorego w którymkolwiek momencie leczenia (BOR)<sup>24</sup> do PD<sup>25</sup> lub zgonu;
- ⊕ czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu;
- ⊕ ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy PRO<sup>26</sup>;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Punktem końcowym ocenianym jako pierwszorzędowy był PFS oceniany przez badacza. Chłoniaki indolentne, w tym chłoniak grudkowy cechują się następującymi po sobie okresami remisji i nawrotu. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu jest więc ważnym punktem końcowym dla oceny skuteczności leczenia. Został on oceniony jako istotny klinicznie punkt końcowy. Czas przeżycia całkowitego, czyli czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach RCT<sup>27</sup> dotyczących chorób nowotworowych, w związku z tym też jest on istotny klinicznie. W onkologii czas przeżycia całkowitego jest punktem końcowym o wysokiej istotności, jednak wiarygodna ocena OS wymaga zaangażowania dużych populacji chorych oraz jest bardzo czasochłonna. PFS w sposób pośredni uwzględnia kliniczne korzyści wynikające z poprawy jakości życia chorego poprzez opóźnienie wystąpienia objawów związanych z progresją choroby i pozwala na określenie skuteczności leczenia w przypadku nowotworów o powolnym przebiegu (do takich nowotworów należy chłoniak grudkowy). PFS, jako pierwszorzędowy punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszej liczby chorych. W 2007 roku FDA uznała, że PFS może być podstawą rejestracji leku, jeżeli korzyść w tym zakresie została wykazana w randomizowanym badaniu klinicznym,

<sup>24</sup> ang. *best overall response* – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie

<sup>25</sup> ang. *progression disease* – progresja choroby

<sup>26</sup> ang. *Patient-Reported Outcomes* – ocena punktu końcowego na podstawie opinii chorego

<sup>27</sup> ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

---

poddanym niezależnej ocenie [21]. W związku z powyższym w analizowanej populacji chorych PFS powinien być uznany za punkt końcowy istotny klinicznie.

Za istotnie kliniczne uznano także punkty końcowe związane z oceną jakości życia za pomocą kwestionariuszy PRO. Ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-Lym<sup>28</sup> oraz kwestionariusza EQ-5D<sup>29</sup>. Dzięki nim możliwe jest określenie, czy wpływ leczenia na PFS łączy się z poprawą lub pogorszeniem jakości życia chorych.

Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniu *GALLIUM* była zaplanowana i wykonana prawidłowo, co jest równoznaczne z tym, że badanie to jest wystarczające do wiarygodnej oceny bezpieczeństwa stosowania opiniowanej technologii medycznej względem wskazanego komparatora.

W przypadku części punktów końcowych, jak np. odpowiedź na leczenie (w tym obecność MRD<sup>30</sup>) nie odnaleziono informacji na temat tego, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. W takich przypadkach oceny czy zmianę można uznać za istotną klinicznie dokonywali analitycy.

Wszystkie estymacje dla wyników typu „czas do wystąpienia zdarzenia” wykonano metodą Kaplan-Meier.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej włączonych do analizy punktów końcowych.

---

<sup>28</sup> ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma* – kwestionariusz pomiaru jakości życia u chorych na chłoniaka

<sup>29</sup> ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire five dimensions* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia składający się z 5 domen

<sup>30</sup> ang. *minimal residual disease* – choroba resztkowa

---

**Tabela 1**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania GALLIUM**

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu (PFS, ang. <i>progression free survival</i> )	PFS oceniany przez badacza (INV PFS, ang. <i>investigator assessed progression free survival</i> )	Czas od randomizacji do <u>progresji choroby</u> ocenianej przez badacza lub przez niezależną komisję zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi na leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ang. <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> ) z 2007 r. lub do <u>nawrotu</u> lub <u>zgonu</u> chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.	PFS jest istotnym klinicznie punktem końcowym. Zastosowany w badaniu GALLIUM test o mocy 80% odnosi się do trzyletniej poprawy PFS (OBI + CHEM vs RTX + CHEM) od 70,7% do 77,4% lub mediany PFS od 6 do 8,1 lat (35%), co odpowiada wartości HR <sup>33</sup> =0,74. Wartość tę można uznać za minimalną istotną różnicę. Osiągnięcie mediany dla PFS w żadnej z grup nie było oczekiwane.
	PFS oceniany przez niezależną komisję (IRC PFS, ang. <i>independent review committee progression free survival</i> )	Progresję choroby zdefiniowano jako co najmniej 50%-owy wzrost zmian w węzłach lub co najmniej 50%-owe powiększenie któregośkolwiek węzła o średnicy >1 cm lub co najmniej 50%-owe powiększenie innych ocenianych mierzalnych zmian (np. guzków w śledzionie lub wątrobie) i / lub pojawienie się nowej zmiany w szpiku kostnym i / lub pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany większej niż 1,5 cm lub ≥50%-owe powiększenie w którymkolwiek wcześniej zajęтым węzle ze średnicą ≤1 cm, tak, że teraz jest ona większa niż 1,5 cm. Pomiar guzków uzyskano za pomocą TK <sup>31</sup> lub MRI <sup>32</sup> . Wyniki przedstawiono jako czas do zdarzenia, częstość występowania zdarzenia oraz prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia.	Im częstość występowania zdarzenia jest mniejsza tym skuteczniejsze leczenie. Im prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia jest większe tym skuteczniejsze leczenie.	

<sup>31</sup> tomografia komputerowa

<sup>32</sup> ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

<sup>33</sup> ang. *hazard ratio* – hazard względny

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź na leczenie	Oceniana przez badacza	<p>Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi na leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ang. <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>) z 2007 roku. Ocenę przeprowadzano na podstawie badań lekarskich, obrazowania TK / MRI, hematologii, wyników badań laboratoryjnych i oceny szpiku kostnego.</p> <p><b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i> = CR lub PR) oceniana przez INV i IRC.</b></p> <p><b>Odpowiedź całkowita (CR)</b> definiowano jako całkowity brak wszystkich możliwych do wykrycia dowodów klinicznych obecności choroby i objawów związanych z chorobą jeśli uprzednio występowały, powrót wątroby i / lub śledziony do prawidłowych wymiarów (jeśli uprzednio były powiększone). Brak guzów związanych z chłoniakiem. Jeśli choroba obejmowała uprzednio szpik kostny powtórny wynik biopsji szpiku musiał wskazywać w przypadku CR brak zajęcia szpiku. Negatywny wynik pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. <i>positron emission tomography</i>) w przypadku gdy oceniano także na jej podstawie.</p> <p>Oceniana przez INV i IRC.</p>	<p>Wystąpienie odpowiedzi na leczenie świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Wystąpienie odpowiedzi na leczenie świadczy o skuteczności leczenia i wpływa na OS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono danych na temat tego, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Oceniana przez niezależną komisję		<p><b>Odpowiedź częściową</b> (PR) definiowano jako co najmniej 50%-ową redukcję wielkości największych 6 guzów w porównaniu do wartości w chwili rozpoczęcia badania, brak zwiększenia rozmiarów węzłów, wątroby lub śledziony, redukcja sumarycznej wielkości węzłów śledzionowych i wątrobowych o co najmniej 50% lub w przypadku pojedynczego guza redukcja o co najmniej 50% w jego największej średnicy, brak zajęcia innych organów.</p> <p><b>Stabilną chorobę</b> (SDi, ang. <i>stable disease</i>) definiowano jako niespełnienie kryteriów dla CR lub PR i jednocześnie niespełnienie kryteriów dla progresji choroby.</p> <p><b>Progresję choroby</b> (PD) definiowano jako pojawienie się nowej zmiany o wymiarach powyżej 1,5 cm, w czasie trwania terapii lub po zakończeniu leczenia, niezależnie od tego czy inne zmiany uległy zmniejszeniu. Progresję stwierdzano, gdy wystąpiło co najmniej 50%-owe zwiększenie względem najmniejszej sumy średnic w uprzednio zajętych węzłach lub średnicy pojedynczego węzła bądź w wymiarach innych guzów np. w wątrobie lub śledzionie. Progresja była stwierdzana również przy <math>\geq 50\%</math>-owym zwiększeniu węzła limfatycznego, który dotąd miał średnicę <math>&lt; 1</math> cm, tak, że osiągnął rozmiar 1,5 cm x 1,5 cm lub więcej niż 1,5 cm w długiej osi lub w przypadku przynajmniej 50%-owego zwiększenia średnicy w długiej osi któregoś z wcześniej zajętych węzłów o długości średnicy <math>&gt; 1</math> cm w krótkiej osi.</p>		
Obecność choroby resztkowej (MRD, ang. <i>minimal residual disease</i> )		<p>W badaniu <i>GALLIUM</i> oceniano także częstość występowania <b>głębokiej remisji choroby definiowanej jako brak obecności choroby resztkowej (MRD)</b>. Choroba resztkowa definiowana jest jako translokacja genów kodujących białko BCL2/IgH wykrywana za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>) lub klonalność IgH zidentyfikowana podczas badania krwi i / lub szpiku kostnego.</p>	Brak obecności choroby resztkowej świadczy o skuteczności leczenia.	Brak obecności choroby resztkowej świadczy o skuteczności leczenia i wpływa na OS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy. W opinii analityków uzyskana w badaniu <i>GALLIUM</i> różnica między grupami w odpowiedzi na leczenie na podstawie analizy choroby

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			resztkowej jest istotna klinicznie.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany jest u chorych z CR, PR i BOR. Jest to oceniany przez badacza czas od pierwszej udokumentowanej CR, PR lub BOR do <u>progresji choroby</u>, jej <u>nawrotu</u> lub <u>zgonu</u> z jakiegokolwiek przyczyny. Chorzy, u których nie odnotowano progresji, nawrotu ani zgonu od momentu poprawy, monitorowani będą do końca badania, a dane dla nich zostaną ocenzone podczas ostatniej oceny punktu końcowego.</p> <p>Wyrażony jako czas do wystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń.</p>	<p>Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im częstość występowania zdarzenia jest mniejsza tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Czas trwania odpowiedzi na leczenie wpływa na OS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono danych na temat tego, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednak w ocenie analityków zmianę zaobserwowaną w badaniu można uznać za istotną klinicznie.</p>
Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i> )	<p>Czas od randomizacji do zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Wyniki przedstawiono jako czas do zdarzenia, częstość występowania zdarzenia oraz prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia.</p>	<p>Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im częstość występowania zdarzenia jest mniejsza tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia jest większe tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych, w związku z tym jest on istotny klinicznie.</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana dla mediany czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości HR około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności)</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>[12]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.</p>
<p>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu, zgonu lub NALT oceniany przez badacza (INV EFS, ang. <i>investigator assessed event free survival</i>)</p>	<p>Oceniany przez badacza czas od randomizacji do <u>progresji</u> lub <u>nawrotu choroby</u>, <u>zgonu</u> chorego z jakiegokolwiek przyczyny lub <u>podjęcia nowego leczenia przeciwichłoniakowego</u>.</p> <p>Wyrażony jako czas do wystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń.</p>	<p>Im dłuższy czas EFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im częstość występowania zdarzenia jest mniejsza tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Obecność zdarzeń chorobowych wpływa na OS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono danych na temat tego, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednak w ocenie analityków zmianę zaobserwowaną w badaniu można uznać za istotną klinicznie.</p>
<p>Czas przeżycia od osiągnięcia CR lub BOR do PD lub zgonu oceniany przez badacza (INV DFS, ang. <i>investigator assessed disease free survival</i>)</p>	<p>Oceniany przez badacza u chorych z całkowitą odpowiedzią (CR) lub najlepszą ogólną odpowiedzią na leczenie (BOR). BOR definiowana jest jako najlepsza odpowiedź u chorego w którymkolwiek momencie leczenia lub kontynuacji obserwacji przed rozpoczęciem nowego leczenia przeciwichłoniakowego. Jest to czas od pierwszej udokumentowanej CR lub BOR do <u>PD</u> lub <u>zgonu</u> z jakiegokolwiek przyczyny. Chorzy, u których nie odnotowano progresji ani zgonu od CR monitorowani będą do końca badania a dane dla nich zostaną ocenzone podczas ostatniej oceny punktu końcowego.</p>	<p>Im dłuższy czas DFS, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im częstość występowania zdarzenia jest mniejsza tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Progresja choroby lub zgon wpływają na OS czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono danych na temat tego, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednak w ocenie analityków</p>

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Wyrażony jako czas do wystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń.		zmianę zaobserwowaną w badaniu można uznać za istotną klinicznie.
Czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego lub zgonu (TTNALT, ang. <i>time to next anti-lymphoma treatment</i> )		<p>Czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnego, nieuwzględnionego w protokole badania <u>leczenia przeciwnowotworowego</u> lub do <u>zgonu</u> z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Wyniki przedstawiono jako czas do zdarzenia, częstość występowania zdarzenia oraz prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia.</p>	<p>Im dłuższy czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego lub zgonu, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im częstość występowania zdarzenia jest mniejsza tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia jest większe tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Rozpoczęcie nowego leczenia przeciwnowotworowego wpływa na OS, czyli istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie odnaleziono danych na temat tego, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednak w ocenie analityków zmianę zaobserwowaną w badaniu można uznać za istotną klinicznie.</p>
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy PRO (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )	FACT-Lym	<p>Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. Narzędzie to zostało zwalidowane w populacji chorych z chłoniakiem [2, 21].</p> <p>Kwestionariusz FACT-Lym jest wielowymiarowym, swoistym narzędziem przeznaczonym do samooceny jakości życia chorych na chłoniaka składającym się z kilku podkwestionariuszy.</p> <p><b>Kwestionariusz FACT-Lym</b> składa się z modułu ogólnego (FACT-G, ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>) i modułu dla chłoniaka (FACT-Lym LYMS, ang. <i>FACT-Lym lymphoma-specific</i>)</p>	Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.	<p>Wynik oceny jakości życia chorych na chłoniaka grudkowego za pomocą kwestionariusza FACT-Lym jest klinicznie istotny.</p> <p>Dla poszczególnych podkwestionariuszy najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku względem wartości</p>



Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><i>subscale</i>). Pozycje kwestionariusza są oceniane w 5-cio punktowej skali od 0 – brak, do 4 - bardzo. Łącznie wynik w zakresie 0-168 punktów.</p> <p><b>Kwestionariusz FACT-G</b> podzielony jest na 4 domeny. Wyróżnia się domenę zdrowia fizycznego (7 pytań, wynik w zakresie od 0 do 28 punktów), domenę funkcjonowania społecznego / rodzinnego (7 pytań, wynik w zakresie od 0 do 28 punktów), domenę oceny emocjonalnej (6 pytań, wynik w zakresie od 0 do 24 punktów), domenę funkcjonowania (7 pytań, wynik w zakresie od 0 do 28 punktów).</p> <p>Kwestionariusz <b>FACT-Lym LYMS</b> służy do oceny objawów związanych z chorobą i związanych z leczeniem. Moduł dla chłoniaka składa się z 15 pytań odnoszących się do objawów z komórek B i zmian jakości życia związanej ze zdrowiem, dla których wynik łączny mieści się w zakresie od 0 do 60 punktów.</p> <p>Wyróżnia się także modyfikacje kwestionariusza zawierające wybrane spośród powyższych części.</p> <p><b>FACT-Lym TOI</b> (ang. <i>FACT-Lym Trial Outcome Index</i> – ogólny wskaźnik jakości życia). Kwestionariusz składa się z 3 domen: zdrowie fizyczne (7 pytań, od 0 do 28 punktów), funkcjonowanie (7 pytań, od 0 do 28 punktów) i ocena chłoniaka (15 pytań, od 0 do 60 punktów). Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 116 punktów.</p> <p><b>FACT-Lym TOT</b> (ang. <i>FACT-Lym Total score</i> – wynik dla wszystkich podskali kwestionariusza FACT-Lym)</p>		<p>początkowych wynosi: co najmniej 3 punkty dla FACT-Lym LYMS, co najmniej 6 punktów dla FACT-Lym TOI oraz co najmniej 7 punktów dla FACT-Lym TOT.</p>
	EQ-5D	<p>Kwestionariusz <i>European Quality of Life (EuroQol) Questionnaire</i> wykorzystany w badaniu składa z dwóch części. Pierwsza z nich, to pięć domen, a w każdej z nich chory wybiera tylko jedno stwierdzenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>PORUSZANIE SIĘ <ul style="list-style-type: none"> <li>nie mam żadnych problemów z chodzeniem;</li> <li>mam problemy z chodzeniem;</li> <li>nie jestem w stanie chodzić.</li> </ul> </li> <li>SAMOOLSŁUGA <ul style="list-style-type: none"> <li>nie mam żadnych problemów z samoobsługą;</li> <li>mam problemy z myciem i ubieraniem się;</li> </ul> </li> </ol>	<p>Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.</p>	<p>Wynik oceny jakości życia chorych na chłoniaka grudkowego za pomocą kwestionariusza EQ-5D jest klinicznie istotny.</p> <p>W badaniu <i>Pickard 2007</i> określono, że najmniejsza istotna zmiana dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D u chorych na różnego rodzaju nowotwory</p>

Punkt końcowy		Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>☉ nie mogę sam/a się umyć ani ubrać.</li> <li>3. ZWYKŁE CZYNNOŚCI (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywności rodzinne, zajęcia w czasie wolnym)               <ul style="list-style-type: none"> <li>☉ nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności;</li> <li>☉ mam problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności;</li> <li>☉ nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności.</li> </ul> </li> <li>4. BÓL / DYSKOMFORT               <ul style="list-style-type: none"> <li>☉ nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu;</li> <li>☉ odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort;</li> <li>☉ odczuwam skrajny ból lub dyskomfort.</li> </ul> </li> <li>5. NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE               <ul style="list-style-type: none"> <li>☉ nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a;</li> <li>☉ jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a;</li> <li>☉ jestem krańcowo niespokojny/a lub przygnębiony/a.</li> </ul> </li> </ul> <p>Druga część kwestionariusza to ocena w skali VAS (ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa): 0 – najgorszy możliwy stan zdrowia, 100 najlepszy możliwy stan zdrowia. W badaniu nie została ona zastosowana.</p>		wynosi około 0,7-0,8 (w zależności od stanu sprawności ECOG <sup>34</sup> 0, 1 lub 2) [13]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla analizowanej w badaniu populacji, jednak można przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych na różne rodzaje nowotworów.
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa		<p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów NCI CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <p>1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p>	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Zdarzenia niepożądane są istotne klinicznie.

<sup>34</sup> ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</p> <p>3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <p>4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</p> <p>5 - śmiertelny.</p> <p>Zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia określane są jako poważne.</p> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ umiarkowane;</li> <li>⊕ łagodne.</li> </ul> </li> </ul> <p>W badaniu <i>GALLIUM</i> wszystkie zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTCAE, wersja 4.0. Bezpieczeństwo oceniano w czasie trwania badania i na jego zakończenie. Raportowano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie i po pierwszym leczeniu, wszystkie poważne zdarzenia niepożądane, zgony, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia udziału chorego w badaniu, reaktywacja HBV oraz wykrycie przeciwciała HAHA (ang. <i>human anti-human antibody</i>).</p> <p>W protokole badania wskazano, że po rozpoczęciu podawania badanych leków zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane miały być raportowane w następujący sposób (z wyjątkiem gdy chory rozpoczął NALT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszystkie zdarzenia i działania niepożądane przez 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki;</li> </ul>		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia i działania niepożądane w stopniu nasilenia <math>\geq 3</math> przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki;</li> <li>- zakażenia w stopniu 3 lub 4 (związane i niezwiązane z lekiem) przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki;</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane przez 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki;</li> <li>- ciężkie działania niepożądane nieprzerwanie, także po zamknięciu badania.</li> </ul> <p>Potencjalne reakcje związane z wlewem definiowano jako występujące w czasie do 24 godzin od wykonania wlewu i uznano je za związane ze stosowanym lekiem. Przykładowymi objawami jest gorączka, wzrost ciśnienia krwi czy nawet zgon. IRR (ang. <i>Infusion-Related Reactions</i>) muszą być oddzielnie raportowane.</p> <p>Dodatkowo wykonano analizę częstości występowania ludzkich przeciwciał antyludzkich (ang. <i>Human Anti-Human Antibody</i>).</p> <p>W monitorowanie bezpieczeństwa zaangażowano IDMC, czyli niezależny komitet monitorujący dane, który ma za zadanie przygotowanie okresowych przeglądów podsumowań danych dotyczących bezpieczeństwa, w tym zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.</p> <p><b>Zdarzenia szczególnego zainteresowania definiowane przez protokół / Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane do przyspieszonego raportowania</b></p> <p>Następujące zdarzenia niepożądane wskazano jako mające być raportowane sponsorowi w przyspieszonym trybie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zespół lizy guza (bez względu na kryteria określające ciężkość);             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ciężka reakcja związana z wlewem;</li> <li>⊕ ciężka neutropenia;</li> <li>⊕ ciężkie zakażenia.</li> </ul> </li> </ul>		

---

### 3..7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych pochodzących z badania włączonego do analizy oceniono według zaleceń GRADE [7].

W przypadku włączonego do analizy badania *GALLIUM* jakość danych oceniono jako **średnią**. Badanie to jest spójne z kryteriami włączenia do analizy jednak zidentyfikowano czynniki niepozwalające na wysoką ocenę jakości danych z tego badania. Szczegółową ocenę przedstawiono poniżej.

*GALLIUM* to wciąż trwające badanie randomizowane, którego zakończenie planowane jest na sierpień 2021 r. W badaniu tym randomizację przeprowadzono wraz ze stratyfikacją względem przyjmowanej chemioterapii, ryzyka (FLIPI) oraz regionu geograficznego, co zwiększa równomierne rozłożenie istotnych cech między analizowanymi grupami, a tym samym podwyższa wiarygodność uzyskanych wyników. Kod randomizacji był ukryty prawidłowo.

Autorzy badania *GALLIUM* wskazują, że ze względu na charakter i sposób podawania interwencji badanej oraz komparatora w badaniu nie dokonano zaślepienia, gdyż byłoby ono bardzo trudne w realizacji. Przyczyną utrudnień w zaślepieniu jest fakt, że chorzy razem z immunoterapią otrzymywali jeden z 3 schematów chemioterapii. Mimo tej argumentacji brak zaślepienia jest przyczyną obniżenia jakości danych w badaniu *GALLIUM*.

W kryteriach włączenia chorych do badania określono, iż kwalifikować się będą chorzy w stadium zaawansowania II-IV w klasyfikacji Ann Arbor, a ostatecznie w badaniu wzięło udział kilkunastu chorych w stadium I. Utrata chorych z badania została udokumentowana i była równomierna, jednak można ją określić jako znaczną (27% i 30% odpowiednio w grupach OBI + CHEM i RTX + CHEM).

Należy zaznaczyć, że ocena najważniejszych punktów końcowych badania dokonywana była nie tylko przez badaczy, ale także przez niezależną komisję oceniającą, którą zaślepiono pod względem przypisania chorych do grup oraz ocen badaczy. Obydwie oceny pozostawały spójne.

W analizie uwzględniono jedynie punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa OBI w populacji FL (czyli spełniającej kryteria włączenia do analizy).

---

Waga punktów końcowych istotnych dla chorego została oceniona jako **krytyczna**. Ocenę taką przypisano dla wszystkich punktów końcowych: PFS, odpowiedź na leczenie (w tym MRD), czas trwania odpowiedzi na leczenie, OS, EFS, DFS, TTNALT, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa. Analizowane punkty końcowe mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej.

### 3..7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■■■■■■■), a następnie skontrolowana przez trzeciego analityka (■■■■) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [10] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych, ciągłych i typu „czas do zdarzenia” (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- ⊕ w przypadku danych typu „czas do zdarzenia”, wartości HR (wraz z 95% CI<sup>35</sup> i p-wartością zaokrągloną do 3. miejsca po przecinku) były zaczerpnięte z dostępnych źródeł – nie wykonywano własnych obliczeń; w pozostałych przypadkach wykonywano obliczenia własne bez zamieszczania obliczeń czy p-wartości zawartych w odnalezionych źródłach;
- ⊕ dane dla podgrup chorych przedstawiano jedynie dla oceny skuteczności leczenia w celu określenia, które grupy chorych mogą odnosić największe korzyści z leczenia, odstąpiono od przedstawiania danych dla podgrup w ocenie profilu bezpieczeństwa aby zachować jak najszerszą ocenę bezpieczeństwa stosowania opiniowanej technologii i zachować przejrzystość analizy;
- ⊕ zdarzenia niepożądane przedstawiano w podziale na: ogółem oraz  $\geq 3$ . stopnia nasilenia w celu zachowania przejrzystości analizy;

---

<sup>35</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

- ⊕ przedstawiano dane dla najdłuższego okresu obserwacji dla danej fazy leczenia (indukcja, podtrzymanie oraz obserwacja) oraz – jeśli takie dane były dostępne – przedstawiano wyniki zebrane w połowie tych faz w celu oceny szybkości występowania efektu terapeutycznego.

### 3..7.1. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *GALLIUM* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku (Rozdział 7.8, Tabela 75). Poniżej oceniono ryzyko wystąpienia błędów systematycznych, to jest nieprzypadkowych, powtarzających się wpływów (zafałszowań, ang. *bias*), które powodują zniekształcenie wyników badania i podważają jego rzetelność.

W związku z zastosowaniem prawidłowej metody randomizacji i utajnienia kodu randomizacji ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji zostało określone jako niskie.

Ze względu jednak na to, że badanie *GALLIUM* jest badaniem otwartym, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji określono jako wysokie. Za ocenę punktów końcowych odpowiadają badacze, ale także (w przypadku części punktów końcowych) zaślepiona niezależna komisja oceniająca, w związku z tym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych określono jako wysokie (jeśli ocena była wykonana tylko przez badacza), lub jako niskie (dla punktów końcowych ocenianych jednocześnie przez badaczy i niezależną komisję). Z kolei w przypadku punktów końcowych, w których chorzy samodzielnie oceniali skuteczność leku (kwestionariusze PRO), ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie jest znane.

Ocenę ryzyka błędu związanego z wykluczeniem podzielono na 2 elementy. Ze względu na przedstawienie utraty chorych, równomierną utratę pomiędzy grupami oraz przedstawienie większości punktów końcowych dla populacji ITT<sup>36</sup> ryzyko oceniono jako niskie. Natomiast ze względu na znaczną utratę oraz możliwy związek jej powodów z punktami końcowymi (progresja choroby), oraz przedstawienie wyników dla niewielkiej liczby chorych w przypadku

---

<sup>36</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

niektórych punktów końcowych (np. jakość życia <70% chorych) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego określono jako wysokie.

Ryzyko błędu związane z raportowaniem oceniono jako wysokie. Nie wszystkie punkty końcowe uwzględnione wstępnie w protokole zostały przedstawione w publikacji *Marcus 2017*. Wyniki te zostały jednak przedstawione w abstraktach konferencyjnych lub dostarczone przez Zamawiającego.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *GALLIUM* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie <i>GALLIUM</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Sposób przydziału chorych do grup prawidłowy. Przeprowadzono randomizację z zastosowaniem prawidłowej metody.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	W badaniu zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowych oraz hierarchiczny system dynamicznej randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte. Sponsor nie ma dostępu do danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w poszczególnych grupach chorych przed oficjalnym zakończeniem gromadzenia wyników badania.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Punkty końcowe oceniane jedynie przez niezaślepionych badaczy.	Wysokie ryzyko błędu
	Punkty końcowe oceniane przez niezaślepionych badaczy i przez niezależną komisję, zaślepioną pod względem przypisania chorych do grup oraz oceny badających.	Niskie ryzyko błędu



Domena	Badanie <i>GALLIUM</i>	Ocena ryzyka błędu
	Ocena skuteczności za pomocą kwestionariuszy PRO	Nieznane
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis utraty chorych: Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Utrata była równomierna między grupami. Większość punktów końcowych została przedstawiona dla populacji ITT.	Niskie ryzyko błędu
	Wielkość utraty: dość duża. Powody utraty mogły mieć związek z ocenianymi punktami końcowymi (np. progresja choroby). W przypadku niektórych punktów końcowych wyniki przedstawiono dla niewielkiej liczby chorych: jakość życia <70% chorych, odpowiedź na leczenie z wykorzystaniem PET <50%, MRD <60% chorych, DFS <50% chorych.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Nie wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w protokole zostały przedstawione w głównej publikacji badania <i>GALLIUM</i> .	Wysokie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu

### 3..8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń / efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*).

Do oceny istotności statystycznej różnic w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Z kolei brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano także, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Parametr **NNT**<sup>37</sup> obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH**<sup>38</sup>. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku względem wartości początkowych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

---

<sup>37</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>38</sup> ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

W analizie przedstawiono również wyniki dla punktów końcowych typu „czas do zdarzenia”, różnice między grupami wyrażono za pomocą hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>39</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 4.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej.
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt.
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej.
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR (ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne) – prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Parametr HR określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji.
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

<sup>39</sup> interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych)

---

## Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania głębokiej remisji), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na przewagę interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania głębokiej remisji (definiowanej jako brak MRD) w połowie fazy indukcji parametr OR wyniósł 2,05 (95% CI: 1,17; 3,60), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych OBI+CHEM jest ponad 2-krotnie większa niż ta szansa w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD dla tego punktu końcowego wynosiła 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 5% większe w grupie stosującej terapię opiniowaną niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 20 (95% CI: 12; 100), co oznacza, że należy poddać 20 chorych terapią OBI+CHEM w porównaniu do RTX+CHEM, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek głębokiej remisji w połowie fazy indukcji (około 3,5 mies.). Wysoka wartość parametru NNT świadczy o małej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. ciężkie reakcje związane z infuzją) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania ciężkich, specjalnego zainteresowania reakcji związanych z infuzją parametr OR wyniósł 2,45 (95% CI: 1,29; 4,62), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest ponad 2-krotnie większa niż w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,03 (95% CI: 0,01; 0,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 3% wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

---

---

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wynosiła 33 (95% CI: 20; 100), co oznacza, że poddanie 33 chorych terapii OBI+CHEM→OBI, spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku opisywanego zaburzenia w czasie ponad 34 miesięcy.

Analizie poddano także punkty końcowe typu „czas do zdarzenia”. Wszystkie dotyczyły czasu do wystąpienia negatywnego zdarzenia i w takim przypadku wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu wartość parametru HR w ocenie badacza wyniosła 0,66 (95% CI: 0,51; 0,85), co oznacza, że podanie chorym terapii OBI+CHEM→OBI istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu o 34% w porównaniu z zastosowaniem OBI+RTX→RTX.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. W analizie znajdują się tylko tego typu punkty końcowe o charakterze ciągłym. Przykładowo podczas analizy zmiany względem wartości początkowych w kwestionariuszu FACT-G (domena zdrowia fizycznego) parametr MD wyniósł 0,62 (95% CI: -0,01; 1,25). Oznacza to, że w grupie badanej jakość życia zwiększyła się o 0,62 pkt bardziej względem grupy kontrolnej, ale uzyskane różnice nie są statystycznie istotne.

---

### **3..9. Ocena skuteczności OBI + CHEM→OBI vs RTX + CHEM→RTX**

Ocenę skuteczności oparto o wyniki badania *GALLIUM*, w którym obinutuzumab stosowany był w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (OBI+CHEM→OBI). W ramieniu komparatora stosowano analogicznie RTX (RTX+CHEM→RTX).

Badanie to zostało zaprojektowane tak, by ocenić skuteczność terapii łącznie po zastosowaniu indukcji i podtrzymania. Przedstawione w poniższych podrozdziałach dane dla poszczególnych punktów czasowych mają na celu jedynie wykazanie jak efekt terapeutyczny mógł zmieniać się w czasie, nie należy jednak oceniać oddzielnie poszczególnych faz badania. Należy zauważyć, że wyjątkiem jest tutaj ocena odpowiedzi na leczenie, która determinowała możliwość podjęcia leczenia podtrzymującego.

Leczenie indukcyjne trwało do około 7 miesięcy, a leczenie podtrzymujące 24 miesiące. Zgodnie z protokołem badania po zakończeniu leczenia podtrzymującego chorzy będą obserwowani przez 60 miesięcy, jednak badanie nie zostało jeszcze zakończone dlatego w niniejszej analizie przedstawiono najdłuższe dostępne dane dla ostatniej fazy.

#### **3..9.1. PFS**

PFS w ocenie badacza stanowił w badaniu *GALLIUM* pierwszorzędowy punkt końcowy. Z kolei PFS w ocenie niezależnej komisji oceniającej był drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej przedstawiono wyniki dla PFS wyrażone jako czas do zdarzenia, częstość występowania zdarzenia oraz prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia.

##### **3..9.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu**

Dla ponad 34 miesięcznego okresu obserwacji mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu w ocenie badacza nie została osiągnięta w żadnej z grup, a autorzy badania *GALLIUM* spodziewali się takiego wyniku ze względu na powolny przebieg choroby. Nawet po zakończeniu badania nie należy się spodziewać że mediany zostaną

osiągnięte. Wartość parametru HR wskazuje, że ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych stosujących OBI+CHEM→OBI w porównaniu do RTX+CHEM→RTX zostało istotnie zmniejszone o 34%. Uzyskana różnica jest nie tylko istotna statystycznie, ale także klinicznie. Według autorów badania *GALLIUM* uzyskana wartość parametru HR może być interpretowana jako 1,5 raza dłuższa mediana w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej jeśli mediany byłyby osiągnięte.

Z kolei w ocenie niezależnej komisji czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu był istotnie statystycznie dłuższy u chorych stosujących OBI+CHEM→OBI, w porównaniu do chorych z grupy otrzymującej RTX+CHEM→RTX. Mediana PFS także nie została osiągnięta w żadnej z grup. Wartość parametru HR wskazuje, że podanie OBI+CHEM→OBI pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu o 29% w porównaniu do grupy kontrolnej. Odnotowana redukcja ryzyka jest istotna klinicznie.

Oceny PFS zarówno przez INV jak i IRC uznano za wysoce spójne, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników.

Dla okresu obserwacji wynoszącego ponad 41 miesięcy mediany PFS w ocenie badacza nadal nie zostały osiągnięte, a wartość parametru HR świadczy o 32% mniejszym ryzyku wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, przy utrzymującej się istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Oceni badacza poddano także wyniki dla podgrup chorych. Wykazano, że zastosowanie terapii zawierającej OBI istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu w części podgrup, a szczególnie: u chorych pochodzenia azjatyckiego (ryzyko zmniejszone o 54%), u kobiet (ryzyko mniejsze o 51%), u chorych rasy azjatyckiej (ryzyko mniejsze o 54%), [REDACTED], u chorych których powierzchnia ciała znajdowała się w 1. kwartylu (ryzyko mniejsze o 63%), [REDACTED], u chorych których masa ciała znajdowała się w 1. kwartylu (ryzyko mniejsze o 59%). Podczas analizy danych w podgrupach chorych przyjmujących w ramach CHEM bendamustynę, CHOP lub CVP otrzymano analogiczne wyniki jak w krótszym okresie

---

obserwacji. Na podstawie analizy interakcji nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy między podgrupami.

**Należy jednak zaznaczyć, że badanie nie zostało zaprojektowane tak, by w sposób wiarygodny ocenić różnice między podgrupami chorych.** Wiele wydzielonych podgrup ma niewielką liczebność co może mieć wpływ na uzyskiwane wyniki. Wnioskowanie, iż dla niektórych podgrup chorych zastosowanie opiniowanej technologii prawdopodobnie będzie wiązało się z większą efektywnością jest więc utrudnione.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

























---



**Tabela 5.**  
**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu**

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu (ocena badacza)</b>									
<i>GALLIUM (Marcus 2017, DoZ)</i>	FL		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	n/o [redacted]	601	n/o [redacted]	601	0,66 (0,51; 0,85)*	TAK p=0,001
<i>GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)</i>			41,1 (b/d)	n/o (b/d)##	601	n/o (b/d)##	601	0,68 (0,54; 0,87)	TAK p=0,002
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu (ocena niezależnej komisji)</b>									
<i>GALLIUM (Marcus 2017, DoZ)</i>	FL		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	[redacted]	601	[redacted]	601	0,71 (0,54; 0,93)#	TAK p=0,01
<b>Analiza w podgrupach (ocena badacza)</b>									
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Chorzy z potwierdzoną centralnie diagnozą FL		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	539	b/d	535	0,64 (0,49; 0,84)	TAK p=0,001
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Przyjmowany schemat CHEM	Bendamustyna	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	345	b/d	341	0,61 (0,43; 0,86)**	TAK

























Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)			41,1 (b/d)	n/o (b/d) <sup>#</sup>		n/o (b/d) <sup>#</sup>		0,63 (0,46; 0,88)	TAK p=0,006
GALLIUM (Marcus 2017)	CHOP		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	195	b/d	203	0,77 (0,50; 1,20) <sup>**</sup>	NIE
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)			41,1 (b/d)	n/o (b/d) <sup>#</sup>	196	n/o (b/d) <sup>#</sup>	203	0,72 (0,48; 1,10)	NIE p=0,127
GALLIUM (Marcus 2017)	CVP		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	61	b/d	57	0,63 (0,32; 1,21) <sup>**</sup>	NIE
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)			41,1 (b/d)	51 (b/d) <sup>#</sup>	60	n/o (b/d) <sup>#</sup>	57	0,79 (0,42; 1,47)	NIE p=0,456
GALLIUM (Marcus 2017)	Ryzyko na podstawie FLIPI	Niskie (0-1 pkt)	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	128	b/d	125	1,17 (0,63; 2,19) <sup>***</sup>	NIE
		Umiarkowane (2 pkt)		b/d	224	b/d	223	0,59 (0,37; 0,92) <sup>***</sup>	TAK
		Wysokie (≥3 pkt)		b/d	249	b/d	253	0,58 (0,41; 0,84) <sup>***</sup>	TAK
	Region geograficzny	Azja	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	92	b/d	93	0,46 (0,22; 0,95) <sup>***</sup>	TAK
		Europa Wschodnia	b/d	78	b/d	79	0,71 (0,36; 1,37) <sup>***</sup>	NIE	

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
		Ameryka Północna		b/d	75	b/d	77	0,77 (0,39; 1,50)***	NIE
		Inne		b/d	62	b/d	66	0,40 (0,14; 1,12)***	NIE
		Europa Zachodnia		b/d	294	b/d	286	0,73 (0,51; 1,04)***	NIE
	Płeć	Mężczyźni	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	283	b/d	280	0,82 (0,59; 1,51)###	NIE
		Kobiety		b/d	318	b/d	321	0,49 (0,33; 0,74)	TAK
GALLIUM (DoZ)	Wiek [lata]	≤51	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)						
		<51-61							
		>61-68							
		>68							
GALLIUM (Marcus 2017)	Wiek [lata]	<55	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	214	b/d	245	0,66 (0,43; 1,01)	NIE
		≥55		b/d	387	b/d	356	0,66 (0,48; 0,90)	TAK
		<60		b/d	298	b/d	323	0,57 (0,39; 0,83)	TAK

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
		≥60		b/d	303	b/d	278	0,75 (0,53; 1,07)	NIE
		<65		b/d	412	b/d	414	0,67 (0,49; 0,92)	TAK
		≥65		b/d	189	b/d	187	0,64 (0,42; 0,98)	TAK
		<70		b/d	504	b/d	495	0,68 (0,51; 0,90)	TAK
		≥70		b/d	97	b/d	106	0,61 (0,35; 1,07)	NIE
		<75		b/d	560	b/d	549	0,66 (0,50; 0,87)	TAK
		≥75		b/d	41	b/d	52	0,75 (0,37; 1,51)	NIE
		<80		b/d	590	b/d	582	0,66 (0,51; 0,86)	TAK
		≥80		b/d	11	b/d	19	0,87 (0,26; 2,89)	NIE
		Rasa		Azjatycka	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	100	b/d	98
Biała	b/d		487	b/d		481	0,72 (0,54; 0,95)***	TAK	
Inna	b/d		14	b/d		22	0,30 (0,04; 2,52)***	NIE	

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	≥1 objaw z komórek B na początku badania	Tak	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	b/d	201	b/d	206	0,86 (0,57; 1,31)***	NIE
		Nie	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	400	b/d	394	0,57 (0,41; 0,78)***	TAK
	Stadium zaawansowania według Ann Arbor	I	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	10	b/d	8	0,76 (0,11; 5,45)***	NIE
		II		b/d	41	b/d	44	1,16 (0,39; 3,46)***	NIE
		III		b/d	208	b/d	209	0,70 (0,44; 1,11)***	NIE
		IV		b/d	339	b/d	336	0,59 (0,43; 0,82)***	TAK
	ECOG na początku badania	0-1	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	b/d	585	b/d	576	0,67 (0,52; 0,87)***	TAK
		2	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	15	b/d	23	0,85 (0,29; 2,49)***	NIE
	Ocena podstawowych czynności życiowych na początku badania - ADL	0-2	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	3	b/d	7	<0,01 (0,00; n/o)***	b/d
		3-4		b/d	4	b/d	5	0,54 (0,05; 5,95)***	NIE
		5-6		b/d	459	b/d	462	0,63 (0,47; 0,84)***	TAK
		Wynik poza zwalidowaną skalą		b/d	52	b/d	47	1,20 (0,45; 3,23)***	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	Ocena złożonych czynności życia codziennego (IADL)	0	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	1	b/d	1	n/o (n/o; n/o)***	b/d
		1-4		b/d	9	b/d	14	0,53 (0,10; 2,66)***	NIE
		5-8		b/d	504	b/d	501	0,74 (0,56; 0,98)***	TAK
		Wynik poza zwalidowaną skalą		b/d	16	b/d	11	<0,01 (0,00; n/o)***	b/d
GALLIUM (DoZ)	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	≤22,5	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)						
		>22,5-25,2							
		>25,2-28,6							
		>28,6							
	Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	≤1,66	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)						
		>1,66-1,82							
		>1,82-2,00							
		>2,00							

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
GALLIUM (Marcus 2017)	Powierzchnia ciała [kwartyle]	1.	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	133	b/d	145	0,37 (0,20; 0,68)***	TAK
		2.		b/d	169	b/d	149	0,63 (0,37; 1,06)***	NIE
		3.		b/d	130	b/d	159	0,80 (0,49; 1,32)***	NIE
		4.		b/d	168	b/d	146	0,89 (0,55; 1,41)***	NIE
GALLIUM (DoZ)	Masa ciała [kg]	≤60,8	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)						
		>60,8-71,0							
		>71,0-83,5							
		>83,5							
GALLIUM (Marcus 2017)	Masa ciała [kwartyle]	1.	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	144	b/d	156	0,41 (0,23; 0,73)***	TAK
		2.		b/d	151	b/d	149	0,67 (0,41; 1,12)***	NIE
		3.		b/d	144	b/d	155	0,85 (0,51; 1,42)***	NIE
		4.		b/d	162	b/d	139	0,77 (0,48; 1,24)***	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
				Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
	Duża masa guza (>7 cm)	Nie	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	b/d	345	b/d	329	0,69 (0,49; 0,98)	TAK
		Tak	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	b/d	255	b/d	271	0,65 (0,45; 0,94)	TAK
GALLIUM (DoZ)	Obciążenie nowotworem [mm <sup>2</sup> ]	≤2438	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)						
		>2438-4925							
		>4925-9129							
		>9129							
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM, grup ryzyka na podstawie FLIPI i regionu geograficznego

\*\*wartości HR dla analizy niestratyfikowanej, analiza *post-hoc*, badanie nie zostało zaprojektowane tak, by możliwa była ocena różnic między grupami dla poszczególnych schematów chemioterapii

\*\*\*wartości HR dla analizy niestratyfikowanej

#wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM i grup ryzyka na podstawie FLIPI

##dane odczytane z wykresu

###w załączniku badania przedstawiono inne dane: HR=0,82 (95% CI: 0,59; 1,15) – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności



### 3..9.1.1. Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu

Wyniki dotyczące częstości występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu w ocenie badacza były zbliżone do wyników w ocenie niezależnej komisji. Wykazano, że progresja choroby, nawrót lub zgon występowały rzadziej u chorych stosujących OBI+CHEM→OBI niż w przypadku chorych otrzymujących RTX+CHEM→RTX. Różnice między grupami były znamienne statystycznie. Wysokie wartości parametru NNT ( $\geq 15$ ) wskazują jednak na małą siłę badanej interwencji.

Analiza częstości występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu przez badacza w podgrupach wskazuje, iż dla wielu ocenianych podgrup częstość występowania wymienionych zdarzeń była istotnie mniejsza u chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, co zwiększa wiarygodność wyniku uzyskanego dla populacji ogólnej. Istotną statystycznie różnicę stwierdzono w przypadku wielu podgrup, a dużą siłę interwencji odnotowano m.in.: u chorych pochodzenia azjatyckiego (NNT=9), u chorych których powierzchnia ciała znajdowała się w 1. kwartylu (NNT=7) i u chorych, których masa ciała znajdowała się w 1. kwartylu (NNT=8). Jak już napisano w podrozdziale powyżej, **badanie nie zostało zaprojektowane tak, by w sposób wiarygodny ocenić różnice między podgrupami chorych**. Wnioskowanie, iż dla niektórych podgrup chorych zastosowanie opiniowanej technologii prawdopodobnie będzie wiązało się z większą efektywnością leczenia jest znacznie utrudnione.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 6.**  
**Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu**

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM →OBI		RTX+CHEM →RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Progresja choroby, nawrót lub zgon (ocena badacza)</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	101 (16,8)	601	144 (24,0)	601	0,64 (0,48; 0,85)	-0,07 (-0,12; -0,03)	15 (9; 34)	TAK
<b>Progresja choroby, nawrót lub zgon (ocena niezależnej komisji)</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	93 (15,5)	601	125 (20,8)	601	0,70 (0,52; 0,94)	-0,05 (-0,10; -0,01)	20 (10; 100)	TAK
<b>Analiza w podgrupach (ocena badacza)</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Chorzy z potwierdzoną centralnie diagnozą FL		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	86 (16,0)	539	128 (23,9)	535	0,60 (0,45; 0,82)	-0,08 (-0,13; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
	Przyjmowany schemat CHEM	Bendamustyna	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	50 (14,5)	345	78 (22,9)	341	0,57 (0,39; 0,85)	-0,08 (-0,14; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
		CHOP		35 (17,9)	195	46 (22,7)	203	0,75 (0,46; 1,22)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE
		CVP		16 (26,2)	61	20 (35,1)	57	0,66 (0,30; 1,45)	-0,09 (-0,25; 0,08)	n/d	NIE
	Niskie (0-1 pkt)	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	22 (17,2)	128	18 (14,4)	125	1,23 (0,63; 2,43)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM → OBI		RTX+CHEM → RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ryzyko na podstawie FLIPI	Umiarkowane (2 pkt)	RTX+CHEM → RTX: 34,4 (0-54,5)	31 (13,8)	224	49 (22,0)	223	0,57 (0,35; 0,94)	-0,08 (-0,15; -0,01)	13 (7; 100)	TAK	
	Wysokie (≥3 pkt)		48 (19,3)	249	77 (30,4)	253	0,55 (0,36; 0,83)	-0,11 (-0,19; -0,04)	10 (6; 25)	TAK	
Region geograficzny	Azja	OBI+CHEM → OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM → RTX: 34,4 (0-54,5)	11 (12,0)	92	22 (23,7)	93	0,44 (0,20; 0,97)	-0,12 (-0,23; -0,01)	9 (5; 100)	TAK	
	Europa Wschodnia		15 (19,2)	78	21 (26,6)	79	0,66 (0,31; 1,40)	-0,07 (-0,20; 0,06)	n/d	NIE	
	Ameryka Północna		15 (27,3)	75	20 (26,0)	77	0,71 (0,33; 1,53)	-0,06 (-0,19; 0,07)	n/d	NIE	
	Inne		5 (8,1)	62	13 (19,7)	66	0,36 (0,12; 1,07)	-0,12 (-0,23; 0,001)	n/d	NIE	
	Europa Zachodnia		55 (18,7)	294	68 (23,8)	286	0,74 (0,49; 1,10)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE	
Płeć	Mężczyźni	OBI+CHEM → OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM → RTX: 34,4 (0-54,5)	64 (22,6)	283	73 (26,1)	280	0,83 (0,56; 1,22)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE	
	Kobiety	37 (11,6)	318	71 (22,1)	321	0,46 (0,30; 0,71)	-0,10 (-0,16; -0,05)	10 (7; 20)	TAK		
Wiek [lata]	<55	OBI+CHEM → OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM → RTX: 34,4 (0-54,5)	33 (15,4)	214	54 (22,0)	245	0,64 (0,40; 1,04)	-0,07 (-0,14; 0,005)	n/d	NIE	
	≥55		68 (17,6)	387	90 (25,3)	356	0,63 (0,44; 0,90)	-0,08 (-0,14; -0,02)	13 (8; 50)	TAK	
	<60		44 (14,8)	298	78 (23,9)	323	0,54 (0,36; 0,82)	-0,09 (-0,16; -0,03)	12 (7; 34)	TAK	
	≥60		57 (18,8)	303	66 (23,7)	278	0,74 (0,50; 1,11)	-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM → OBI		RTX+CHEM → RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		<65		64 (15,5)	412	91 (22,0)	414	0,65 (0,46; 0,93)	-0,06 (-0,12; -0,01)	17 (9; 100)	TAK
		≥65		37 (19,6)	189	53 (28,3)	187	0,62 (0,38; 0,99)	-0,09 (-0,17; -0,002)	12 (6; 500)	TAK
		<70		81 (16,1)	504	112 (22,6)	495	0,65 (0,48; 0,90)	-0,07 (-0,11; -0,02)	15 (10; 50)	TAK
		≥70		20 (20,6)	97	32 (30,2)	106	0,60 (0,32; 1,14)	-0,10 (-0,21; 0,02)	n/d	NIE
		<75		88 (15,7)	560	124 (22,6)	549	0,64 (0,47; 0,87)	-0,07 (-0,11; -0,02)	15 (10; 50)	TAK
		≥75		13 (31,7)	41	20 (38,5)	52	0,74 (0,31; 1,76)	-0,07 (-0,26; 0,13)	n/d	NIE
		<80		97 (16,4)	590	136 (23,4)	582	0,65 (0,48; 0,86)	-0,07 (-0,11; -0,02)	15 (10; 50)	TAK
		≥80		4 (36,4)	11	8 (42,1)	19	0,79 (0,17; 3,63)	-0,06 (-0,42; 0,30)	n/d	NIE
	Rasa	Azjatycka	OBI+CHEM → OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM → RTX: 34,4 (0-54,5)	12 (12,0)	100	23 (23,5)	98	0,44 (0,21; 0,95)	-0,11 (-0,22; -0,01)	10 (5; 100)	TAK
		Biała		88 (18,1)	487	115 (23,9)	481	0,70 (0,51; 0,96)	-0,06 (-0,11; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
Inna		1 (7,1)		14	6 (27,3)	22	0,21 (0,02; 1,93)	-0,20 (-0,43; 0,03)	n/d	NIE	
≥1 objaw z komórek B na	Tak	OBI+CHEM → OBI: 34,8 (0-53,8)	42 (20,9)	201	49 (23,8)	206	0,85 (0,53; 1,35)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM → OBI		RTX+CHEM → RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	początku badania	Nie	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	59 (14,8)	400	95 (24,1)	394	0,54 (0,38; 0,78)	-0,09 (-0,15; -0,04)	12 (7; 25)	TAK
	Stadium zaawansowania według Ann Arbor	I	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	2 (20,0)	10	2 (25,0)	8	0,75 (0,08; 6,96)	-0,05 (-0,44; 0,34)	n/d	NIE
		II		7 (17,1)	41	6 (13,6)	44	1,30 (0,40; 4,26)	0,03 (-0,12; 0,19)	n/d	NIE
		III		31 (14,9)	208	43 (20,6)	209	0,68 (0,41; 1,12)	-0,06 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
		IV		60 (17,7)	339	93 (27,7)	336	0,56 (0,39; 0,81)	-0,10 (-0,16; -0,04)	10 (7; 25)	TAK
	ECOG na początku badania	0-1	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	96 (16,4)	585	133 (23,1)	576	0,65 (0,49; 0,88)	-0,07 (-0,11; -0,02)	15 (10; 50)	TAK
		2	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	5 (33,3)	15	10 (43,5)	23	0,65 (0,17; 2,52)	-0,10 (-0,41; 0,21)	n/d	NIE
	Ocena podstawowych czynności życiowych na początku badania - ADL	0-2	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	3	1 (14,3)	7	0,24 (0,003; 17,26)	-0,14 (-0,56; 0,28)	n/d	NIE
		3-4		1 (25,0)	4	3 (60,0)	5	0,22 (0,01; 3,98)	-0,35 (-0,95; 0,25)	n/d	NIE
		5-6		72 (15,7)	459	109 (23,6)	462	0,60 (0,43; 0,84)	-0,08 (-0,13; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
		Wynik poza zwalidowaną skalą		9 (17,3)	52	7 (14,9)	47	1,20 (0,41; 3,51)	0,02 (-0,12; 0,17)	n/d	NIE
	Ocena złożonych	0	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1	n/o	0,00 (-0,85; 0,85)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM → OBI		RTX+CHEM → RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	czynności życia codziennego (IADL)	1-4	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	2 (22,2)	9	6 (42,9)	14	0,38 (0,06; 2,53)	-0,21 (-0,58; 0,17)	n/d	NIE
		5-8		85 (16,9)	504	110 (22,0)	501	0,72 (0,53; 0,99)	-0,05 (-0,10; -0,002)	20 (10; 500)	TAK
		Wynik poza zwalidowaną skalą		0 (0,0)	16	5 (45,5)	11	0,05 (0,01; 0,38)	-0,45 (-0,75; -0,16)	3 (2; 7)	TAK
	Powierzchnia ciała [kwartyle]	1.	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	14 (10,5)	133	37 (25,5)	145	0,34 (0,18; 0,67)	-0,15 (-0,24; -0,06)	7 (5; 17)	TAK
		2.		25 (14,8)	169	33 (22,1)	149	0,61 (0,34; 1,08)	-0,07 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
		3.		27 (20,8)	130	37 (23,3)	159	0,86 (0,49; 1,51)	-0,03 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
		4.		35 (20,8)	168	36 (24,7)	146	0,80 (0,47; 1,37)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
	Masa ciała [kwartyle]	1.	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	16 (11,1)	144	39 (25,0)	156	0,38 (0,20; 0,71)	-0,14 (-0,22; -0,05)	8 (5; 20)	TAK
		2.		26 (17,2)	151	35 (23,5)	149	0,68 (0,38; 1,19)	-0,06 (-0,15; 0,03)	n/d	NIE
		3.		27 (18,8)	144	31 (20,0)	155	0,92 (0,52; 1,64)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
		4.		32 (19,8)	162	38 (27,3)	139	0,65 (0,38; 1,12)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
	Duża masa guza (>7 cm)	Nie	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	55 (15,9)	345	71 (21,6)	329	0,69 (0,47; 1,02)	-0,06 (-0,12; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM → OBI		RTX+CHEM → RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		<b>Tak</b>	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	46 (18,0)	255	72 (26,6)	271	0,61 (0,40; 0,92)	-0,09 (-0,16; -0,01)	12 (7; 100)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

---

### **3..9.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu**

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu w ocenie badacza w czasie 12 miesięcy było wysokie i wynosiło 93,94% oraz 89,74% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Natomiast w czasie 36 miesięcy wynosiło 80,0% w grupie badanej i 73,3% w grupie kontrolnej (lub odpowiednio 81,5% i 75,0% dla późniejszej daty odcięcia). Z kolei w ocenie niezależnej komisji prawdopodobieństwo to wynosiło 81,9% i 77,9% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.

Prawdopodobieństwo niewystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu w czasie 12 i 36 miesięcy badacz oceniał także w podgrupach, wyniki były zbliżone do populacji ogólnej badania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---



**Tabela 7.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji*	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX	
			Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N	Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu (ocena badacza)</b>						
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	FL	12 mies.	93,94 (b/d)	601	89,74 (b/d)	601
		36 mies. (data odcięcia 31.01.2016 r.)	80,0 (75,9; 83,6)	601	73,3 (68,8; 77,2)	601
<i>GALLIUM</i> (ab. konf. Hiddemann 2017)		36 mies. (data odcięcia 10.09.2016 r.)	81,5 (b/d)	601	75,0 (b/d)	601
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu (ocena niezależnej komisji)</b>						
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	FL	36 mies.	81,9 (77,9; 85,2)	601	77,9 (73,8; 81,4)	601
<b>Analiza w podgrupach (ocena badacza)</b>						
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Przyjmowany schemat CHEM	Bendamustyna	12 mies.	345	89,02 (b/d)	341
<i>GALLIUM</i> (ab. konf. Hiddemann 2017)			36 mies.		84,1 (b/d)	
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)		CHOP	12 mies.	195	93,84 (b/d)	203
<i>GALLIUM</i> (ab. konf. Hiddemann 2017)			36 mies.	196	75,6 (b/d)	203

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji*	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX	
				Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N	Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>		<b>CVP</b>	12 mies.	95,00 (b/d)	61	78,96 (b/d)	57
<i>GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)</i>			36 mies.	71,3 (b/d)	60	64,2 (b/d)	57
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	<b>Ryzyko na podstawie FLIPI</b>	<b>Niskie (0-1 pkt)</b>	12 mies.	94,36 (b/d)	128	93,06 (b/d)	125
		<b>Umiarkowane (2 pkt)</b>		96,25 (b/d)	224	90,18 (b/d)	223
		<b>Wysokie (≥3 pkt)</b>		91,66 (b/d)	249	87,79 (b/d)	253
	<b>Region geograficzny</b>	<b>Azja</b>	12 mies.	94,21 (b/d)	92	93,05 (b/d)	93
		<b>Europa Wschodnia</b>		92,14 (b/d)	78	85,94 (b/d)	79
		<b>Ameryka Północna</b>		95,73 (b/d)	75	92,01 (b/d)	77
		<b>Inne</b>		98,31 (b/d)	62	92,19 (b/d)	66
		<b>Europa Zachodnia</b>		93,01 (b/d)	294	88,62 (b/d)	286
	<b>Płeć</b>	<b>Mężczyźni</b>	12 mies.	91,34 (b/d)	283	86,25 (b/d)	280
		<b>Kobiety</b>		96,33 (b/d)	318	92,81 (b/d)	321
	<b>Wiek [lata]</b>	<b>&lt;55</b>	12 mies.	96,10 (b/d)	214	90,50 (b/d)	245
		<b>≥55</b>		92,74 (b/d)	387	89,21 (b/d)	356
<b>&lt;60</b>		95,43 (b/d)		298	89,93 (b/d)	323	

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji*	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX	
				Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N	Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
		≥60		92,48 (b/d)	303	89,50 (b/d)	278
		<65		94,97 (b/d)	412	90,64 (b/d)	414
		≥65		91,66 (b/d)	189	87,74 (b/d)	187
		<70		94,45 (b/d)	504	90,92 (b/d)	495
		≥70		91,23 (b/d)	97	84,23 (b/d)	106
		<75		94,44 (b/d)	560	91,24 (b/d)	549
		≥75		86,84 (b/d)	41	73,82 (b/d)	52
		<80		94,36 (b/d)	590	90,67 (b/d)	582
		≥80		70,00 (b/d)	11	59,65 (b/d)	19
	Rasa	Azjatycka	12 mies.	94,70 (b/d)	100	92,33 (b/d)	98
		Biała		93,82 (b/d)	487	89,00 (b/d)	481
		Inna		92,86 (b/d)	14	95,00 (b/d)	22
	≥1 objaw z komórek B na początku badania	Tak	12 mies.	90,10 (b/d)	201	89,46 (b/d)	206
		Nie		95,85 (b/d)	400	89,85 (b/d)	394
	Stadium zaawansowania według Ann Arbor	I	12 mies.	100,00 (b/d)	10	85,71 (b/d)	8
		II		94,92 (b/d)	41	90,40 (b/d)	44
		III		93,00 (b/d)	208	89,58 (b/d)	209
		IV		94,15 (b/d)	339	89,72 (b/d)	336
	ECOG na początku badania	0-1	12 mies.	94,15 (b/d)	585	90,53 (b/d)	576
		2		83,33 (b/d)	15	73,91 (b/d)	23

Badanie (publikacja)	Populacja		Okres obserwacji*	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX	
				Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N	Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
	Ocena podstawowych czynności życiowych na początku badania - ADL	0-2	12 mies.	100,00 (b/d)	3	85,71 (b/d)	7
		3-4		100,00 (b/d)	4	60,00 (b/d)	5
		5-6		93,68 (b/d)	459	89,35 (b/d)	462
		Wynik poza zwalidowaną skalą		97,96 (b/d)	52	93,33 (b/d)	47
	Ocena złożonych czynności życia codziennego (IADL)	0	12 mies.	100,00 (b/d)	1	100,00 (b/d)	1
		1-4		88,89 (b/d)	9	70,71 (b/d)	14
		5-8		93,82 (b/d)	504	90,62 (b/d)	501
		Wynik poza zwalidowaną skalą		100,00 (b/d)	16	81,82 (b/d)	11
	Powierzchnia ciała [kwartyle]	1.	12 mies.	97,57 (b/d)	133	88,98 (b/d)	145
		2.		93,20 (b/d)	169	92,24 (b/d)	149
		3.		93,75 (b/d)	130	90,93 (b/d)	159
		4.		91,97 (b/d)	168	86,65 (b/d)	146
	Masa ciała [kwartyle]	1.	12 mies.	96,28 (b/d)	144	88,53 (b/d)	156
		2.		93,81 (b/d)	151	93,65 (b/d)	149
		3.		92,93 (b/d)	144	90,52 (b/d)	155
		4.		92,94 (b/d)	162	86,01 (b/d)	139
Duża masa guza (>7 cm)	Nie	12 mies.	95,49 (b/d)	345	91,40 (b/d)	329	
	Tak		91,82 (b/d)	255	87,70 (b/d)	271	

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji*	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX	
			Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N	Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

### 3..9.2. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w badaniu *GALLIUM* była drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej przedstawiono wyniki wyrażone jako dane dychotomiczne, uwzględniające częstość występowania odpowiedzi na leczenie jak i głębokiej remisji (brak MRD).

#### 3..9.2.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *GALLIUM* analizowano częstość występowania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu fazy indukcji. Dopiero po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie chorzy mogli podjąć leczenie podtrzymujące.

Ogólną odpowiedź na leczenie (CR+PR) odnotowano u większości chorych (blisko 90%). W analizie wykorzystywano także pozytonową tomografię emisyjną, która pozwalała na uzyskanie bardzo dokładnych danych. Różnicę pomiędzy oceną z wykorzystaniem PET i bez stosowania tej metody widać szczególnie w ocenie CR, gdzie odsetek chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie jest znacznie wyższy w porównaniu do oceny bez wykorzystania PET.

Według oceny badacza odpowiedź na leczenie uzyskiwana była częściej wśród chorych leczonych OBI+CHEM w porównaniu do RTX+CHEM. [REDACTED]

[REDACTED]. Podczas oceny odpowiedzi na leczenie przez niezależną komisję także stwierdzono częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie u chorych, u których stosowano OBI+CHEM zamiast RTX+CHEM. W przypadku oceny z wykorzystaniem PET dla odpowiedzi całkowitej odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami. Co więcej, wartość parametru NNT jest niska, co świadczy o dużej sile interwencji. Należy tu także podkreślić, że niezależna komisja oceniała zaślepienie wyniki, co zwiększa wiarygodność oceny.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 8.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	OBI+CHEM		RTX+CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N*	n (%)	N**					
<b>Ocena badacza</b>											
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (CR+PR) – ocena bez wykorzystania PET</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	532 (88,5)	601	522 (86,9)	601	1,17 (0,83; 1,65)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (CR+PR) – ocena z wykorzystaniem PET</b>											
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	255 (85,9)	297	243 (81,5)	298	1,37 (0,89; 2,13)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
<b>Odpowiedź całkowita – ocena bez wykorzystania PET</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	117 (19,5)	601	143 (23,8)	601	0,77 (0,59; 1,02)	-0,04 (-0,09; 0,003)	n/d	NIE
<b>Odpowiedź całkowita – ocena z wykorzystaniem PET</b>											
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	185 (62,3)	297	169 (56,7)	298	1,26 (0,91; 1,75)	0,06 (-0,02; 0,13)	n/d	NIE
<b>Odpowiedź częściowa</b>											
<i>GALLIUM (DoZ)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji								
<b>Stabilizacja choroby</b>											
<i>GALLIUM (DoZ)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji								

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	OBI+CHEM		RTX+CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N*	n (%)	N**					
<b>Progresja choroby</b>											
<i>GALLIUM (DoZ)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji								
<b>Ocena niezależnej komisji</b>											
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (CR+PR) – ocena bez wykorzystania PET</b>											
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	548 (91,2)	601	529 (88,0)	601	1,41 (0,97; 2,05)	0,03 (-0,003; 0,07)	n/d	NIE
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (CR+PR) – ocena z wykorzystaniem PET</b>											
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	263 (88,6)	297	254 (85,2)	298	1,34 (0,83; 2,16)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
<b>Odpowiedź całkowita – ocena bez wykorzystania PET</b>											
<i>GALLIUM (EU CTR 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	171 (28,5)	601	159 (26,5)	601	1,11 (0,86; 1,42)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<b>Odpowiedź całkowita – ocena z wykorzystaniem PET</b>											
<i>GALLIUM (ab. konf. Trotman 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	212 (71,4)	297	178 (59,7)	298	1,68 (1,19; 2,37)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*ocena nie była możliwa u 4,0% chorych, dane utracono dla 4,7% chorych, N dla oceny z wykorzystaniem PET przyjęto na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego Trotman 2017

\*\*ocena nie była możliwa u 3,5% chorych, dane utracono dla 4,3% chorych, N dla oceny z wykorzystaniem PET przyjęto na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego Trotman 2017



### 3..9.2.2. MRD

Wczesna identyfikacja chorych, u których występuje znaczne ryzyko nawrotu choroby jest ważna w celu optymalizacji leczenia. Dlatego też ocena obecności choroby resztkowej stanowi potencjalnie ważne narzędzie służące do wykrywania utrzymujących się resztkowych komórek nowotworowych oraz oceny skuteczności leczenia i długoterminowej prognozy leczenia. MRD oceniano w połowie fazy indukcji oraz w momencie zakończenia fazy indukcji. Brak choroby resztkowej oceniano w próbkach szpiku kostnego i krwi obwodowej.

















W połowie czasu trwania fazy indukcji wczesną głęboką remisję odnotowano u około 94,3% chorych w grupie badanej i 88,9% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami jest statystycznie istotna i świadczy o bardzo szybkiej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu OBI+CHEM w porównaniu do RTX+CHEM. Wartość parametru NNT jest jednak wysoka, a więc siła interwencji badanej nie jest duża. Różnica między grupami była nadal istotna statystycznie podczas analizy na zakończenie fazy indukcji, a wartość parametru NNT była mniejsza, co świadczy o zwiększającej się sile interwencji badanej.

Większy odsetek chorych, u których nie stwierdzono MRD (na podstawie klirensu komórek resztkowych ze szpiku kostnego oraz z krwi obwodowej) świadczy o skuteczniejszym działaniu OBI w zakresie usuwania MRD. Istotną statystycznie różnicę między analizowanymi terapiami odnotowano dla analizy na podstawie próbek ze szpiku kostnego (NNT=10).

Podczas analizy podgrup chorych przyjmujących różne schematy chemioterapii w ramach CHEM zaobserwowano, że w połączeniu z OBI nie były widoczne znaczące różnice w skuteczności poszczególnych schematów CHEM, natomiast w połączeniu z RTX różnice były znaczne. Świadczy to o tym, że skuteczność opiniowanej technologii medycznej jest niezmiennie wysoka niezależnie od zastosowanego schematu chemioterapii.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.



Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM		RTX+CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*				
	Chorzy przyjmujący CHOP w ramach CHEM										
	Chorzy przyjmujący CVP w ramach CHEM										
<b>Klirens komórek resztkowych</b>											
<i>GALLIUM (ab.konf. Pott 2016)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	199 (93,0)	214	165 (82,5)	200	2,81 (1,49; 5,33)	0,10 (0,04; 0,17)	10 (6; 25)	TAK
<b>Ocena wyłącznie na podstawie krwi obwodowej</b>											
<b>Głęboka remisja – brak choroby resztkowej</b>											
<i>GALLIUM (ab.konf. Pott 2016)</i>	FL	Do około 3,5 mies.	Półowa fazy indukcji	328 (94,3)**	348	304 (88,9)***	342	2,05 (1,17; 3,60)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (12; 100)	TAK
	Chorzy przyjmujący bendamustynę w ramach CHEM	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	187 (96,4)	194	201 (96,2)	209	1,06 (0,38; 2,99)	0,002 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
	Chorzy przyjmujący CHOP w ramach CHEM			105 (96,3)	109	100 (92,6)	108	2,10 (0,61; 7,19)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
	Chorzy przyjmujący CVP w ramach CHEM			31 (93,9)	33	19 (79,2)	24	4,08 (0,72; 23,16)	0,15 (-0,03; 0,33)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM		RTX+CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>Klirens komórek resztkowych</b>											
<i>GALLIUM</i> (ab.konf. Pott 2016)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	323 (96,1)	336	320 (93,8)	341	1,63 (0,80; 3,31)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*dane dostępne dla chorych spełniających kryteria czułości RQ-PCR (ang. *real-time quantitative PCR*)

\*\*u pozostałych chorych (n=20) stwierdzono niski poziom komórek resztkowych i u wszystkich występowała MRD

\*\*\*u pozostałych chorych (n=38) stwierdzono niski poziom komórek resztkowych i u 63,2% występowała MRD

### 3..9.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki wyrażone jako czas do zdarzenia oraz częstość występowania zdarzenia.

#### 3..9.3.1. Czas do wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano CR, PR lub BOR

Czas trwania odpowiedzi na leczenie był statystycznie istotnie dłuższy u chorych leczonych OBI+CHEM→OBI w porównaniu do RTX+CHEM→RTX. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że stosowanie opiniowanej technologii medycznej pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie o 34% względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Czas trwania odpowiedzi na leczenie**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena badacza)</b>								
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX</b> : 34,4 (0-54,5)	b/d	571	b/d	567	0,66 (0,50; 0,87)**	TAK*
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w protokole do badania nie przewidziano obliczania p-wartości dla tego punktu końcowego

\*\*wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM i grup ryzyka na podstawie FLIPI

---

### **3..9.3.1. Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano CR, PR lub BOR**

W badaniu *GALLIUM* częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano CR, PR lub BOR, była istotnie statystycznie mniejsza wśród chorych stosujących OBI+CHEM→OBI w porównaniu do chorych otrzymujących RTX+CHEM→RTX. Wysoka wartość parametru NNT wskazuje jednak na małą siłę badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 11.**

**Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano CR, PR lub BOR**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby, nawrót lub zgon u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano CR, PR lub BOR (ocena badacza)										
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	88 (15,4)	571	124 (21,9)	567	0,65 (0,48; 0,88)	-0,06 (-0,11; -0,02)	17 (10; 50)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

---

### 3..9.1. OS

Parametr OS w badaniu *GALLIUM* był drugorzędowym punktem końcowym. Poniżej przedstawiono wyniki dla OS wyrażone jako czas do zdarzenia, częstość występowania zdarzenia oraz prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia.

#### 3..9.1.1. Czas przeżycia całkowitego

W czasie ponad 34 miesięcy okresu obserwacji, z uwagi na niewielką liczbę zgonów w badaniu *GALLIUM*, mediany czasu przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Pomimo, iż ryzyko wystąpienia zgonu wśród chorych przyjmujących OBI+CHEM→OBI jest o 25% mniejsze niż u chorych stosujących RTX+CHEM→RTX, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Wynik taki jest spodziewanym, ponieważ chłoniak grudkowy cechuje się powolnym przebiegiem i nie należy oczekiwać, by w tak krótkim okresie obserwacji możliwe były do zaobserwowania różnice między grupami.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---



**Tabela 12.**  
**Czas przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas przeżycia całkowitego</b>								
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017, DoZ)	FL	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	n/o [redacted]	601	n/o [redacted]	601	0,75 (0,49; 1,17)*	NIE p=0,21
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM i grup ryzyka na podstawie FLIPI

---

### **3..9.1.1. Częstość występowania zgonu**

Zgony w ujęciu ogólnym [REDACTED] występowały częściej wśród chorych stosujących RTX+CHEM→RTX w porównaniu do chorych otrzymujących OBI+CHEM→OBI. Różnica nie była jednak istotna statystycznie.

Różnic istotnych statystycznie między grupami nie odnotowano także w przypadku zgonów, które wystąpiły w wyniku zdarzeń niepożądanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 13.**  
**Częstość występowania zgonu**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM →OBI		RTX+CHEM →RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zgon ogółem</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	<b>OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)</b>	35 (5,8)	601	46 (7,7)	601	0,75 (0,47; 1,18)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE	
<b>Zgon z powodu progresji choroby</b>											
<i>GALLIUM (DoZ)</i>	FL	<b>OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)</b>	■	■	■	■	■	■	■	■	
<b>Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	4@ (0,7)	595	3@@ (0,5)	597	1,34 (0,30; 6,01)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	10@@@ (1,8)	548	10\$ (1,9)	535	0,98 (0,40; 2,36)	-0,0004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		48 mies.	Zakończenie fazy obserwacji	10\$\$ (2,3)	427	7\$\$\$ (1,6)	428	1,44 (0,54; 3,82)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		<b>OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)</b>		24 (4,0)	595	20 (3,4)	597	1,21 (0,66; 2,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		41,1 (b/d)		24 (4,0)	595	21 (3,5)	597	1,15 (0,63; 2,09)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)</i>											
<b>Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych (analiza w podgrupach)</b>											
<i>GALLIUM (DoZ)</i>	Chorzy przyjmujący	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	■	■	■	■	■	■	■	

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]		OBI+CHEM →OBI		RTX+CHEM →RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	bendamustynę w ramach CHEM	24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej								
		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)									
		48 mies.^	Zakończenie fazy obserwacji								
	Chorzy przyjmujący CHOP w ramach CHEM	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji								
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej								
		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)									
		48 mies.^	Zakończenie fazy obserwacji								
	Chorzy przyjmujący CVP w ramach CHEM	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji								
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej								
		OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)									
		48 mies.^	Zakończenie fazy obserwacji								

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna



^dane dla planowanego 60-miesięcznego okresu obserwacji nie są jeszcze dostępne

@z powodu wstrząsu kardiogenego, zapalenia płuc i odwodnienia

@@z powodu niewydolności wielonarządowej, wstrząsu septycznego i polineuropatii

@@@z powodu wstrząsu kardiogenego, krwotoku z przewodu pokarmowego, zgonu z nieokreślonej przyczyny, zapalenia płuc, zakażenia Staphylococcal, ALL, AML, nowotworu wątroby, ostrego urazu płuc i niewydolności oddechowej

§z powodu zatrzymania akcji serca, zawału mięśnia sercowego, zgonu z nieokreślonej przyczyny, niewydolności wielonarządowej, nowotworu jelita grubego, nowotworu żołądka, gruczolakoraka płuca, czerniaka złośliwego, raka neuroendokrynnego skóry i encefalopatii

§§z powodu krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego, niejasnych zaburzeń, zapalenia płuc, zakażenia dolnych dróg układu oddechowego, zakażenia płuc, zakażenia dróg oddechowych, posocznicy, NDRP, NDRP w stadium IV, zakażenia okrężnicy Clostridium difficile, zespołu mielodysplastycznego i nowotworu gruczołu krokowego

§§§z powodu ogólnych zaburzeń fizycznych, zapalenia płuc, hiperkalcemii, krwaka mózgu, zdarzenia sercowo-naczyniowego, udaru niedokrwiennego i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

### 3..9.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego przez 36 miesięcy wynosiło w grupie badanej 94,0%. W grupie kontrolnej prawdopodobieństwo to było niższe i wynosiło 92,1%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 14.**  
**Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji*	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX	
			Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N	Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego</b>						
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	<b>FL</b>	36 mies.	94,0 (91,6; 95,7)	601	92,1 (89,5; 94,1)	601
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

### 3..9.1. EFS

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki dla EFS wyrażone przez czas do zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń. Przez zdarzenia rozumiano progresję choroby, nawrót, zgon lub NALT.

#### 3..9.1.1. Czas do wystąpienia progresji choroby, nawrotu, zgonu lub NALT

Czas przeżycia wolnego od zdarzeń takich jak progresja choroby, nawrót, zgon lub NALT był istotnie statystycznie dłuższy u chorych przyjmujących OBI względem chorych leczonych RTX. Wartość parametru HR należy tłumaczyć tak, że ryzyko wystąpienia opisywanych zdarzeń w grupie badanej jest o 35% mniejsze względem grupy kontrolnej.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 15.**  
**Czas trwania EFS**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM →OBI		RTX+CHEM →RTX		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas trwania EFS (ocena badacza)</b>								
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX</b> : 34,4 (0-54,5)	n/o (b/d)	601	n/o (b/d)	601	0,65 (0,51; 0,83)*	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM i grup ryzyka na podstawie FLIPI

### 3..9.1.2. Częstość występowania progresji choroby, nawrotu, zgonu lub NALT

Częstość występowania progresji choroby, nawrotu, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwcłoniakowej była większa w przypadku grupy chorych stosujących RTX+CHEM→RTX w porównaniu do grupy chorych przyjmujących OBI+CHEM→OBI. Różnice między grupami są znamienne statystycznie, jednak wysoka wartość parametru NNT wskazuje na małą siłę interwencji badanej.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania progresji choroby, nawrotu, zgonu lub NALT**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby, nawrót, zgon lub NALT (ocena badacza)										
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	FL	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	112 (18,6)	601	159 (26,5)	601	0,64 (0,48; 0,84)	-0,08 (-0,13; -0,03)	13 (8; 34)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										



### 3..9.2. DFS

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki dla DFS wyrażone jako czas do wystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń. Ocenie poddano takie zdarzenia jak progresja choroby lub zgon u chorych, u których wystąpiła CR lub BOR.

#### 3..9.2.1. Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano CR lub BOR

W badaniu *GALLIUM* ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu u chorych z CR lub BOR jest o 19% niższe przy stosowaniu schematu zawierającego OBI niż podczas leczenia terapią bazującą na RTX.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 17.**  
**Czas trwania DFS**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM →OBI		RTX+CHEM →RTX		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas trwania DFS (ocena badacza)</b>								
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	FL	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX</b> : 34,4 (0-54,5)	b/d	298	b/d	281	0,81 (0,48; 1,35)**	NIE*
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w protokole do badania nie przewidziano obliczania p-wartości dla tego punktu końcowego

\*\*wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM i grup ryzyka na podstawie FLIPI

---

### **3..9.2.1. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu u chorych z CR lub BOR**

W badaniu *GALLIUM* częstość występowania progresji choroby lub zgonu u chorych, u których uzyskano CR lub BOR była większa w grupie stosującej RTX+CHEM→RTX w porównaniu do grupy badanej – OBI+CHEM→OBI. Różnice między grupami są jednak nieistotne statystycznie.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania progresji choroby lub zgonu u chorych z CR lub BOR**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby lub zgon u chorych, u których w czasie leczenia osiągnięto CR lub BOR (ocena badacza)										
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	27 (9,1)	298	33 (11,7)	281	0,75 (0,44; 1,28)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

---

### 3..9.1. TTNALT

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla TTNALT wyrażone jako czas do zdarzenia, częstość występowania zdarzenia oraz prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia.

#### 3..9.1.1. Czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego o lub zgonu

Mediana czasu do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu nie została osiągnięta w żadnej z grup. Uzyskana wartość parametru HR oznacza, że zastosowanie terapii OBI+CHEM→OBI w porównaniu do grupy kontrolnej zmniejsza prawdopodobieństwo wdrożenia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu o 32%, a wartość przedziału ufności wskazuje, że różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 19.**  
**Czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego lub zgonu**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
<b>Czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego lub zgonu</b>								
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017, DoZ)	FL	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	n/o [redacted]	601	n/o [redacted]	601	0,68 (0,51; 0,91)*	TAK p=0,009
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*wartość HR dla analizy stratyfikowanej pod względem schematu przyjmowanej CHEM i grup ryzyka na podstawie FLIPI

---

### **3..9.1.2. Częstość rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub wystąpienia zgonu**

W grupie badanej odnotowano konieczność rozpoczęcia nowej terapii przeciwcłoniakowej lub zgonu u 13,3% chorych, zaś w grupie kontrolnej u 18,5% chorych. Różnica między grupami jest istotna statystycznie, jednak wysoka wartość parametru NNT wskazuje na małą siłę badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 20.**

**Częstość rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub wystąpienia zgonu**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji, mediana (zakres) [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Rozpoczęcie nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub wystąpienie zgonu										
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	80 (13,3)	601	111 (18,5)	601	0,68 (0,50; 0,93)	-0,05 (-0,09; -0,01)	20 (12; 100)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3..9.1.3. Prawdopodobieństwo nierozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego o lub przeżycia całkowitego

Prawdopodobieństwo nierozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub przeżycia całkowitego przez 36 miesięcy wynosiło w grupie badanej 87,1%. W grupie kontrolnej prawdopodobieństwo to było niższe i wynosiło 81,2%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 21.**  
**Prawdopodobieństwo nierozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub przeżycia całkowitego**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji*	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX	
			Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N	Prawdopodobieństwo (95% CI) [%]	N
Prawdopodobieństwo nierozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub przeżycia całkowitego						
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	FL	36 mies.	87,1 (84,0; 89,6)	601	81,2 (77,6; 84,2)	601
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>						

\*prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

### 3..9.1. Jakość życia – ocena za pomocą kwestionariuszy PRO

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano w badaniu *GALLIUM* na podstawie kwestionariusza FACT-Lym oraz na podstawie kwestionariusza EuroQol-5D (EQ-5D).

Ocenę jakości życia prowadzono w wielu punktach czasowych. W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki w momencie zakończenia fazy indukcji w połowie fazy podtrzymującej, na zakończenie fazy leczenia podtrzymującego oraz w trakcie fazy obserwacji. Wyniki przedstawiono dla liczby chorych, u których dokonano pomiaru jakości życia w danym punkcie czasowym.



---

### 3..9.1.1. FACT-Lym

Wyniki w kwestionariuszu FACT-Lym oraz w poszczególnych jego podkwestionariuszach zostały przedstawione jako zmiany względem wartości początkowych. W obydwu ramionach badania odnotowano znaczącą i klinicznie istotną poprawę jakości życia względem wartości początkowych.

U chorych przyjmujących OBI+CHEM→OBI w większości z analizowanych podkwestionariuszy i ich domen odnotowano większą poprawę jakości życia niż u chorych otrzymujących RTX+CHEM→RTX. W żadnym przypadku nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 22.**  
**Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>Kwestionariusz FACT-G</b>									
<b>Domena zdrowia fizycznego [pkt]</b>									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	0,56 (5,14)	480	-0,06 (4,83)	482	0,62 (-0,01; 1,25)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	1,34 (4,74)	406	1,14 (4,29)	362	0,20 (-0,44; 0,84)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1,27 (5,01)	370	0,86 (4,61)	352	0,41 (-0,29; 1,11)	NIE
<b>Domena funkcjonowania społecznego / rodzinnego [pkt]</b>									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	-0,56 (5,00)	475	-0,46 (4,77)	482	-0,10 (-0,72; 0,52)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	-0,97 (5,34)	403	-0,61 (5,56)	359	-0,36 (-1,14; 0,42)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	-0,64 (5,18)	369	-0,98 (5,64)	352	0,34 (-0,45; 1,13)	NIE
<b>Domena stanu emocjonalnego [pkt]</b>									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	1,14 (3,87)	476	1,16 (3,90)	478	-0,02 (-0,51; 0,47)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	1,46 (3,88)	402	1,45 (3,92)	360	0,01 (-0,54; 0,56)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1,49 (4,01)	368	1,37 (3,94)	347	0,12 (-0,46; 0,70)	NIE

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Domena funkcjonowania [pkt]</b>									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	0,93 (5,85)	476	0,44 (5,63)	480	0,49 (-0,24; 1,22)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	1,65 (5,95)	402	1,84 (5,54)	360	-0,19 (-1,01; 0,63)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1,79 (6,24)	369	1,37 (6,18)	348	0,42 (-0,49; 1,33)	NIE
<b>Moduł kwestionariusza dotyczący chłoniaka (FACT-Lym LYMS) [pkt]</b>									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	3,01 (8,36)	478	2,99 (8,63)	477	0,02 (-1,06; 1,10)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	4,27 (8,31)	404	4,93 (8,34)	360	-0,66 (-1,84; 0,52)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	4,72 (8,73)	371	4,45 (8,83)	350	0,27 (-1,01; 1,55)	NIE
GALLIUM (ab. konf. Davies 2017)		36 mies.*	Zakończenie fazy obserwacji	5,40 (4,10; 6,80)**	b/d	4,75 (3,30; 6,20)**	b/d	n/o	b/d
<b>Kwestionariusz FACT-Lym (wynik całkowity) [pkt]</b>									
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	5,1 (20,03)	471	4,18 (19,75)	471	0,92 (-1,62; 3,46)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	7,9 (19,55)	396	8,87 (19,31)	358	-0,97 (-3,75; 1,81)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	8,83 (20,84)	366	7,48 (19,63)	344	1,35 (-1,63; 4,33)	NIE
<b>Kwestionariusz FACT-Lym TOI [pkt]</b>									

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GALLIUM (EU CTR 2017)	FL	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	4,57 (16,71)	481	2,91 (17,00)	485	1,66 (-0,47; 3,79)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	7,20 (16,75)	408	7,61 (15,62)	362	-0,41 (-2,70; 1,88)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	7,57 (17,28)	373	6,52 (17,01)	353	1,05 (-1,44; 3,54)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane dla planowanego 60-miesięcznego okresu obserwacji nie są jeszcze dostępne

\*\*odczytane z wykresu 95% CI

---

### 3.9.1.1. EQ-5D

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych, w każdym analizowanym punkcie czasowym była istotna klinicznie i zbliżona w obu analizowanych grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 23.**  
**Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych**

Badanie (publikacja)	Populacja	Okres obserwacji		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Kwestionariusz EQ-5D [pkt]</b>									
<b>GALLIUM (EU CTR 2017)</b>	<b>FL</b>	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0,03 (0,22)	466	0,04 (0,23)	468	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		12 mies.	Połowa fazy podtrzymującej	0,06 (0,21)	395	0,06 (0,24)	354	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0,05 (0,23)	355	0,04 (0,24)	344	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		48 mies.*	Zakończenie fazy obserwacji	0,08 (0,26)	29	0,07 (0,27)	26	0,01 (-0,13; 0,15)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane dla planowanego 60-miesięcznego okresu obserwacji nie są jeszcze dostępne

### **3..1. Ocena bezpieczeństwa OBI + CHEM→OBI vs RTX + CHEM→RTX**

Bezpieczeństwo obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (OBI+CHEM→OBI), w porównaniu ze stosowanym analogicznie RTX (RTX+CHEM→RTX), zostało ocenione na podstawie otwartego, randomizowanego badania III fazy – badania *GALLIUM*.

Ocenie poddano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w tym ciężkie) oraz zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) z rozróżnieniem także na stopień nasilenia.

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano także przeciwciała pojawiające się po podaniu immunoterapii.

Badanie *GALLIUM* zostało zaprojektowane tak, by ocenić bezpieczeństwo terapii łącznie po zastosowaniu indukcji i podtrzymania. Przedstawione w poniższych podrozdziałach dane dla poszczególnych punktów czasowych mają na celu jedynie wykazanie jak bezpieczeństwo terapii mogło zmieniać się w czasie, nie należy jednak oceniać oddzielnie poszczególnych faz badania.

Leczenie indukcyjne trwało do około 7 miesięcy, a leczenie podtrzymujące 24 miesiące. Zgodnie z protokołem badania po zakończeniu leczenia podtrzymującego chorzy będą obserwowani przez 60 miesięcy, jednak badanie nie zostało jeszcze zakończone dlatego w niniejszej analizie przedstawiono najdłuższe dostępne dane dla ostatniej fazy. W przypadkach chorych, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło w trakcie trwania  $\geq 2$  faz badania informacja o tym była uwzględniona w obliczeniach tylko raz, a wyniki te znajdują się w wierszu, w którym podano ogólny okres obserwacji, czyli ponad 34 mies. Wynik ten nie stanowi więc sumy zdarzeń, które wystąpiły w fazie indukcji i podtrzymania.

Poszczególne zdarzenia niepożądane autorzy analizy pokategoryzowali zgodnie z MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń / działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń układów i narządów). Korzystano z klasyfikacji aktualnej na czerwiec 2017, natomiast w publikacji badania *GALLIUM* zdarzenia niepożądane zostały pokategoryzowane według wcześniejszej klasyfikacji. W związku z powyższym

---

przedstawione w poniższych podrozdziałach kategorie zaburzeń ogółem mogą zawierać inne zdarzenia niepożądane niż zawarte w tabelach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### **3..1.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

#### **3..1.1.1. Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Ciężkie reakcje związane z infuzją występowały statystycznie istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących OBI+CHEM→OBI. Parametr NNH jest jednak wysoki i należy uwzględnić fakt, że wystąpienie 1 dodatkowej reakcji związanej z infuzją wystąpi, gdy aż 33 chorych podda się terapii zawierającej OBI zamiast RTX w czasie ponad 34 miesięcy. Opisywane zdarzenia niepożądane odnotowywano u niewielkiego odsetka chorych w obydwu grupach (od 2,0% do 5,5% chorych).

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 24.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie, specjalnego zainteresowania, reakcje związane z infuzją *	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: ,34,4 (0-54,5)	33 (5,5)	595	14 (2,3)	597	2,45 (1,29; 4,62)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	Ciężkie specjalnego zainteresowania reakcje związane z infuzją przeciwciała *			28 (4,7)	595	12 (2,0)	597	2,41 (1,21; 4,78)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas infuzji OBI lub RTX lub do 24 godzin po jej zakończeniu i uznano je za związane z leczeniem

---

### **3..1.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

#### **3..1.1.1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem**

Ogółem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły w obydwu grupach u niemal każdego chorego biorącego udział w badaniu. Odnotowano jednak, iż częstość występowania jest statystycznie istotnie większa w grupie przyjmującej OBI+CHEM→OBI, przy jednocześnie wysokiej wartości parametru NNH. Oznacza to, że podanie aż 33 chorym opiniowanej technologii zamiast technologii alternatywnej spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do redukcji dawki lub nawet zakończenia leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	564 (94,8)	595	547 (91,6)	597	1,66 (1,05; 2,64)	0,03 (0,003; 0,06)	33 (16; 333)	TAK
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia			75 (12,6)	595	65 (10,9)	597	1,18 (0,83; 1,68)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do redukcji dawki			103 (17,3)	595	89 (14,9)	597	1,19 (0,88; 1,63)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

---

### **3..1.1.2. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Reakcje związane z infuzją zarówno w ujęciu ogólnym jak i przy wyodrębnieniu tych o  $\geq 3$  stopniu nasilenia (czyli poważne), występowały statystycznie istotnie częściej wśród chorych przyjmujących terapię zawierającą OBI w porównaniu do RTX. Parametr NNH w każdym przypadku był jednak wysoki.

Szczegółowe obliczenia zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

---

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>											
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją *	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	406 (68,2)	595	349 (58,5)	597	1,53 (1,20; 1,94)	0,10 (0,04; 0,15)	10 (6; 25)	TAK
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	74 (12,4)	595	40 (6,7)	597	1,98 (1,32; 2,96)	0,06 (0,02; 0,09)	16 (11; 50)	TAK
	Reakcje specjalnego zainteresowania związane z infuzją przeciwciała *	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	353 (59,3)	595	292 (48,9)	597	1,52 (1,21; 1,92)	0,10 (0,05; 0,16)	10 (6; 20)	TAK
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	63 (10,6)	595	30 (5,0)	597	2,24 (1,43; 3,51)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*każde zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas infuzji OBI lub RTX lub do 24 godzin po jej zakończeniu i uznano je za związane z leczeniem

---

### **3..1.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

#### **3..1.1.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem**

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach przy uwzględnieniu liczby chorych ze zdarzeniem podczas fazy indukcji lub podczas fazy podtrzymania. Jednak analiza w okresie obserwacji wynoszącym ponad 34 miesiące i ponad 41 miesięcy wskazuje na istotnie statystycznie częstsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych terapią zawierającą OBI w porównaniu do RTX. Należy jednak uwzględnić fakt, iż parametr NNH jest wysoki. Ponadto, nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub zakończenia leczenia.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	166 (27,9)	595	144 (24,1)	597	1,22 (0,94; 1,58)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	134 (24,5)	548	110 (20,6)	535	1,25 (0,94; 1,66)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			48 mies.	Zakończenie fazy obserwacji	47 (11,0)	427	34 (7,9)	428	1,43 (0,90; 2,28)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		274 (46,1)	595	238 (39,9)	597	1,29 (1,02; 1,62)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
<i>GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)</i>			41,1 (b/d)		281 (47,2)	595	246 (41,2)	597	1,28 (1,02; 1,61)	0,06 (0,004; 0,12)	16 (8; 250)	TAK
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		44 (7,4)	595	36 (6,0)	597	1,24 (0,79; 1,96)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	12 (2,0)	595	10 (1,7)	597	1,21 (0,52; 2,82)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											



---

### **3..1.1.2. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały z podobną częstością w obydwu analizowanych grupach chorych. W żadnym przypadku nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Najczęściej raportowano ciężkie zapalenie płuc, jednak występowało ono z niewielką częstością – u mniej niż 5% chorych. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie specjalnego zainteresowania zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)		108 (18,2)	595	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1,32 (0,97; 1,80)	0,04 (-0,004; 0,08)	n/d	NIE
			<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)									
	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	44 (7,4)	595	38 (6,4)	597	1,17 (0,75; 1,84)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	54 (9,9)	548	45 (8,4)	535	1,19 (0,79; 1,80)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)		107 (18,0)	595	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1,30 (0,96; 1,78)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)											
	Ciężkie atypowe zapalenie płuc	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)			0 (0,0)	595	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE		
<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)												

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
	Ciężka posocznica	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	5 (0,8)	595	2 (0,3)	597	2,52 (0,49; 13,05)	0,01 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	0 (0,0)	535	7,24 (0,75; 69,78)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		8 (1,3)	595	2 (0,3)	597	4,05 (0,86; 19,17)	0,01 (-0,0003; 0,02)	n/d	NIE	
	Ciężkie zakażenie	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	3 (0,5)	595	6 (1,0)	597	0,50 (0,12; 2,01)	-0,01 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	1 (0,2)	535	2,94 (0,30; 28,35)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		5 (0,8)	595	7 (1,2)	597	0,71 (0,23; 2,26)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
	Ciężkie zakażenie dolnych dróg oddechowych	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	3 (0,5)	595	0 (0,0)	597	7,44 (0,77; 71,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	2 (0,4)	535	1,47 (0,24; 8,81)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		8 (1,3)	595	3 (0,5)	597	2,70 (0,71; 10,22)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE	
			Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężkie zakażenie dróg oddechowych		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	1 (0,2)	535	1,96 (0,18; 21,64)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	2 (0,3)	597	1,51 (0,25; 9,06)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	4 (0,7)	548	0 (0,0)	535	7,26 (1,02; 51,66)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		5 (0,8)	595	3 (0,5)	597	1,68 (0,40; 7,05)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie zakażenie <i>Herpes zoster</i>	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	1 (0,2)	595	4 (0,7)	597	0,25 (0,03; 2,24)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	1 (0,2)	535	2,94 (0,30; 28,35)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		6 (1,0)	595	8 (1,3)	597	0,75 (0,26; 2,17)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie zakażenie płuc	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	3 (0,5)	595	5 (0,8)	597	0,60 (0,14; 2,52)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	1 (0,2)	535	0,98 (0,06; 15,65)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		5 (0,8)	595	6 (1,0)	597	0,83 (0,25; 2,75)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie zapalenie oskrzeli	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	2 (0,3)	595	1 (0,2)	597	2,01 (0,18; 22,23)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	4 (0,7)	548	1 (0,2)	535	3,93 (0,44; 35,24)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		6 (1,0)	595	3 (0,5)	597	2,02 (0,50; 8,10)	0,01 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie zakażenie układu moczowego (urosepsa)	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	1 (0,2)	535	1,96 (0,18; 21,64)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	2 (0,3)	597	1,51 (0,25; 9,06)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie zakażenie wirusowe	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE	
	Ciężkie zakażenie związane z zastosowaniem do podania leku sprzętem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	2 (0,4)	535	0,13 (0,01; 2,11)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1 (0,2)	595	3 (0,5)	597	0,33 (0,03; 3,21)	-0,003 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
	Ciężkie zapalenie płuc	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	9 (1,5)	595	7 (1,2)	597	1,29 (0,48; 3,50)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	13 (2,4)	548	16 (3,0)	535	0,79 (0,38; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		29 (4,9)	595	25 (4,2)	597	1,17 (0,68; 2,03)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE	
	<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												









### **3..1.1.3. Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

Ogółem, zdarzenia w tej kategorii nie występowały z dużą częstością – maksymalnie 6,4% chorych w grupie badanej, jednak były one częstsze niż w grupie kontrolnej. W przypadku większości raportowanych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku ciężkiego drugiego nowotworu i ciężkiego nowotworu hematologicznego, w grupie przyjmującej OBI+CHEM→OBI w porównaniu do RTX+CHEM→RTX odnotowano statystycznie istotną różnicę. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w każdym przypadku NNH było bardzo wysokie.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	4 (0,7)	595	3 (0,5)	597	1,34 (0,30; 6,01)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	22 (4,0)	548	16 (3,0)	535	1,36 (0,70; 2,61)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		38 (6,4)	595	21 (3,5)	597	1,87 (1,08; 3,23)	0,03 (0,004; 0,05)	33 (20; 250)	TAK
<i>GALLIUM (DoZ)</i>	Ciężki drugi nowotwór (złośliwy lub nieokreślony) specjalnego zainteresowania*	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		31 (5,2)	595	17 (2,8)	597	1,88 (1,03; 3,43)	0,02 (0,001; 0,05)	50 (20; 1000)	TAK
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)									
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężki brodawkowy rak tarczycy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężka choroba Bowena	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężka choroba Hodgkina	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki czerniak wewnątrzgałkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki czerniak złośliwy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
	Ciężki gruczolakorak	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki gruczolakorak odbytnicy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
	Ciężki gruczolakorak okrężnicy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężki gruczolakorak płuca	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki inwazyjny przewodowy rak piersi	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
	Ciężki NDRP	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki NDRP w stadium IV	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki neuroendokryny rak skóry	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki nieczerniakowy rak skóry specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	9 (1,5)	595	3 (0,5)	597	3,04 (0,82; 11,29)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
	Ciężki nowotwór hematologiczny specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	6 (1,0)	595	0 (0,0)	597	7,48 (1,50; 37,17)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężki nowotwór	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki nowotwór nosa	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki nowotwór skóry	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężka ostra białaczka limfocytowa	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężka ostra białaczka szpikowa	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki pęcherzykowy rak tarczycy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki rak jelita grubego	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
	Ciężki rak nerki	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
	Ciężki rak nerkowo-komórkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
	Ciężki rak okrężnicy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE	
	Ciężki rak piersi	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej		0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej		3 (0,5)	548	0 (0,0)	535	7,24 (0,75; 69,78)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		4 (0,7)	595	0 (0,0)	597	7,45 (1,05; 53,03)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE	
	Ciężki rak płaskonabłonkowy	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej		0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej		2 (0,4)	548	1 (0,2)	535	1,96 (0,18; 21,64)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki rak płaskonabłonkowy płuca	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki rak płaskonabłonkowy skóry	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki rak podstawno-komórkowy	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	1 (0,2)	535	1,96 (0,18; 21,64)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			4 (0,7)	595	1 (0,2)**	597	4,03 (0,45; 36,20)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE		
	Ciężki rak prostaty	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	2 (0,4)	535	0,49 (0,04; 5,39)	0,002 (-0,008; 0,004)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	3 (0,5)	595	3 (0,5)	597	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Cieźki rak przejściowo-komórkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Cieźki rak tarczycy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Cieźki rak wątroby	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Cieźki rak żołądka	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Cieźkie stwardnienie guzowate	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Cieźkie wewnętrz-przewodowe zmiany rozrostowe piersi	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężki zespół mielo-dysplastyczny specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki zespół rozpadu guza specjalnego zainteresowania	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
Inny ciężki nowotwór specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		18 (3,0)	595	16 (2,7)	597	1,13 (0,57; 2,24)	0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*nowotwór zdiagnozowany 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia

\*\*w załączniku badania GALLIUM w tabeli s4 podano wartość 2 (0,3), natomiast w tabeli s5 – 1 (0,2) – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności w związku z czym przyjęto konserwatywnie mniejszą wartość w grupie kontrolnej. Jednak w obydwu przypadkach różnica między grupami nie jest statystycznie istotna.

---

#### **3..1.1.4. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Cieżkie zaburzenia krwi i układu chłonnego stwierdzono u nielicznych chorych (poniżej 10%), a różnice między analizowanymi grupami nie były statystycznie istotne. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były ciężka, specjalnego zainteresowania neutropenia i ciężka gorączka neutropeniczna.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---



**Tabela 30.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>												
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	42 (7,1)	595	34 (5,7)	597	1,26 (0,79; 2,01)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	15 (2,7)	548	14 (2,6)	535	1,05 (0,50; 2,19)	0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		56 (9,4)	595	47 (7,9)	597	1,22 (0,81; 1,82)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Ciężka gorączka neutropeniczna	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	18 (3,0)	595	13 (2,2)	597	1,40 (0,68; 2,89)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	10 (1,8)	548	6 (1,1)	535	1,64 (0,59; 4,54)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		29 (4,9)	595	19 (3,2)	597	1,56 (0,86; 2,81)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Ciężka leukopenia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	3 (0,5)	595	4 (0,7)	597	0,75 (0,17; 3,37)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	5 (0,8)	597	0,60 (0,14; 2,52)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężka neutropenia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	17 (2,9)	595	19 (3,2)	597	0,89 (0,46; 1,74)	-0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	4 (0,7)	548	8 (1,5)	535	0,48 (0,14; 1,62)	-0,01 (-0,02; 0,005)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			22 (3,7)	595	25 (4,2)	597	0,88 (0,49; 1,58)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE		
	Ciężka neutropenia specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		50 (8,4)	595	44 (7,4)	597	1,15 (0,76; 1,76)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Ciężka niedokrwistość	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	4 (0,7)	595	0 (0,0)	597	7,45 (1,05; 53,03)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			4 (0,7)	595	0 (0,0)	597	7,45 (1,05; 53,03)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE		
		Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężka posocznica neutropeniczna		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	2 (0,4)	535	0,13 (0,01; 2,11)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
	Ciężka trombocytopenia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	4 (0,7)	595	1 (0,2)	597	4,03 (0,45; 36,20)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	0 (0,0)	535	7,22 (0,14; 363,76)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężka trombocytopenia specjalnego zainteresowania		<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		4 (0,7)	595	1 (0,2)	597	4,03 (0,45; 36,20)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
			<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

---

### **3..1.1.5. Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego**

Nie odnotowano, by częstość występowania ciężkiej śródmiąższowej choroby płuc różniła się istotnie statystycznie między grupami. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe obliczenia.

**Tabela 31.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu immunologicznego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężka śródmiąższowa choroba płuc	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	2 (0,3)	595	4 (0,7)	597	0,50 (0,09; 2,74)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		2 (0,3)	595	4 (0,7)	597	0,50 (0,09; 2,74)	-0,003 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.1.6. Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem wystąpiły częściej u chorych leczonych obinutuzumabem względem chorych przyjmujących rytuksymab. Różnica była statystycznie istotna, jednak wartość parametru NNH była bardzo wysoka. Żadne ze zdarzeń nie wystąpiło jednak z wysoką częstością.

Poniżej zamieszczono tabelę ze szczegółowymi obliczeniami.

---

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	14 (2,4)	595	4 (0,7)	597	3,57 (1,17; 10,92)	0,02 (0,003; 0,03)	50 (33; 333)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	0 (0,0)	535	7,23 (0,45; 115,75)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		16 (2,7)	595	6 (1,0)	597	2,72 (1,06; 7,00)	0,02 (0,002; 0,03)	50 (33; 500)	TAK
	Ciężka hiponatremia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	0 (0,0)	535	7,22 (0,14; 363,76)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		4 (0,7)	595	1 (0,2)	597	4,03 (0,45; 36,20)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie odwodnienie	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/o	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	3 (0,5)	595	2 (0,3)	597	1,51 (0,25; 9,06)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											



---

### **3..1.1.7. Ciężkie zaburzenia układu nerwowego**

Ciężkie zaburzenia układu nerwowego wystąpiły tylko u niektórych chorych i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między analizowanymi grupami.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia układu nerwowego</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	6 (1,0)	595	11 (1,8)	597	0,54 (0,20; 1,48)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	9 (1,6)	548	7 (1,3)	535	1,26 (0,47; 3,41)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		16 (2,7)	595	21 (3,5)	597	0,76 (0,39; 1,47)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki stan przedomdleniowy	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.1.8. Ciężkie zaburzenia serca**

Ogółem zaburzenia serca stwierdzano istotnie statystycznie częściej wśród chorych przyjmujących OBI względem chorych leczonych RTX. Wartość NNH była jednak bardzo wysoka. Częściej w grupie badanej niż kontrolnej odnotowywano ciężką bradykardię zatokową oraz ciężkie zdarzenia sercowe specjalnego zainteresowania. Wszystkie zdarzenia odnotowano jednak u nielicznych chorych (poszczególne zdarzenia raportowano u maksymalnie 1% chorych w grupie).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia serca</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia serca ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	15 (2,5)	595	4 (0,7)	597	3,83 (1,26; 11,62)	0,02 (0,004; 0,03)	50 (33; 250)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	9 (1,6)	548	7 (1,3)	535	1,26 (0,47; 3,41)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		26 (4,4)	595	12 (2,0)	597	2,23 (1,11; 4,46)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
	Ciężki ból w klatce piersiowej	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
	Ciężka bradykardia zatokowa	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	5 (0,8)	595	0 (0,0)	597	7,46 (1,29; 43,21)	0,01 (0,0004; 0,02)	100 (50; 2500)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/d	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		5 (0,8)	595	0 (0,0)	597	7,46 (1,29; 43,21)	0,01 (0,0004; 0,02)	100 (50; 2500)	TAK
	Ciężka duszność	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	4 (0,7)	595	5 (0,8)	597	0,80 (0,21; 3,00)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	1 (0,2)	535	1,96 (0,18; 21,64)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			6 (1,0)	595	6 (1,0)	597	1,00 (0,32; 3,13)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
	Ciężkie migotanie przedsionków	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	2 (0,3)	595	1 (0,2)	597	2,01 (0,18; 22,23)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	0 (0,0)	535	7,24 (0,75; 69,78)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			4 (0,7)	595	1 (0,2)	597	4,03 (0,45; 36,20)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE		
	Ciężka niewydolność mięśnia sercowego	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	1 (0,2)	535	0,98 (0,06; 15,65)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1 (0,2)	595	3 (0,5)	597	0,33 (0,03; 3,21)	-0,003 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężki ostry zawał mięśnia sercowego	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	0 (0,0)	535	7,22 (0,14; 363,76)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			4 (0,7)	595	0 (0,0)	597	7,45 (1,05; 53,03)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE		
	Ciężkie zdarzenia sercowe specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		26 (4,4)	595	12 (2,0)	597	2,23 (1,11; 4,46)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.1.9. Ciężkie zaburzenia naczyniowe**

Ciężkie zaburzenia naczyniowe nie były często raportowane i ogólnie stwierdzano je z podobną częstością w obydwu grupach. Statystycznie istotne różnice odnotowano jedynie w przypadku ciężkiego niedociśnienia przy bardzo wysokiej wartości parametru NNH.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia naczyniowe</b>												
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Ciężkie zaburzenia naczyniowe ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	10 (1,7)	595	7 (1,2)	597	1,44 (0,54; 3,81)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	0 (0,0)	535	7,23 (0,45; 115,75)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		12 (2,0)	595	7 (1,2)	597	1,73 (0,68; 4,44)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Ciężkie niedociśnienie	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	6 (1,0)	595	0 (0,0)	597	7,48 (1,50; 37,17)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/d	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		6 (1,0)	595	0 (0,0)	597	7,48 (1,50; 37,17)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK
	Ciężki przemijający atak niedokrwienny	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	0 (0,0)	535	7,24 (0,75; 69,78)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE





---

### **3..1.1.10. Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

W tej kategorii zaburzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Częstość zdarzeń była bardzo mała.

Poniżej przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	21 (3,5)	595	21 (3,5)	597	1,00 (0,54; 1,86)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	13 (2,4)	548	7 (1,3)	535	1,83 (0,73; 4,63)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		33 (5,5)	595	30 (5,0)	597	1,11 (0,67; 1,84)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/d	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
	Ciężki wysięk opłucnowy	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	3 (0,5)	595	4 (0,7)	597	0,75 (0,17; 3,37)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/d	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężka zatorowość płucna	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)		3 (0,5)	595	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0,75 (0,17; 3,37)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej			5 (0,8)	595				
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	0 (0,0)	535	7,23 (0,45; 115,75)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)		6 (1,0)	595	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		2 (0,3)	597	3,03 (0,61; 15,08)	0,01 (-0,003; 0,02)
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.1.11. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit**

W ujęciu ogólnym ciężkie zaburzenia żołądka i jelit występowały ze zbliżoną, niewielką częstością w obydwu ocenianych grupach. Istotnie częściej w grupie badanej niż kontrolnej stwierdzono jedynie ciężkie zapalenie żołądka i jelit. Wartość parametru NNH była jednak bardzo wysoka.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	29 (4,9)	595	21 (3,5)	597	1,41 (0,79; 2,49)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	14 (2,6)	548	6 (1,1)	535	2,31 (0,88; 6,06)	0,01 (-0,002; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		43 (7,2)	595	28 (4,7)	597	1,58 (0,97; 2,58)	0,03 (-0,002; 0,05)	n/d	NIE
	Ciężka biegunka	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	5 (0,8)	595	4 (0,7)	597	1,26 (0,34; 4,70)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	1 (0,2)	535	1,96 (0,18; 21,64)	0,002 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		8 (1,3)	595	6 (1,0)	597	1,34 (0,46; 3,89)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Ciężki ból brzucha	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	7 (1,2)	595	4 (0,7)	597	1,76 (0,51; 6,06)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	1 (0,2)	535	0,98 (0,06; 15,65)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		8 (1,3)	595	5 (0,8)	597	1,61 (0,52; 4,96)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Ciężka niedrożność jelit	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	0 (0,0)	535	7,23 (0,45; 115,75)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			3 (0,5)	595	0 (0,0)	597	7,44 (0,77; 71,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE		
	Ciężkie nudności	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	4 (0,7)	595	2 (0,3)	597	2,01 (0,37; 11,04)	0,003 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE
24 mies.			Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/d	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE	
<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)			4 (0,7)	595	2 (0,3)	597	2,01 (0,37; 11,04)	0,003 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE		
	Ciężka perforacja przewodu pokarmowego specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	0 (0,0)	597	7,44 (0,77; 71,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Ciężkie wymioty	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	3 (0,5)	595	6 (1,0)	597	0,50 (0,12; 2,01)	-0,01 (-0,01; 0,005)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	7 (1,2)	597	0,43 (0,11; 1,66)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
	Zieżkie zapalenie trzustki	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	1 (0,2)	535	2,94 (0,30; 28,35)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		4 (0,7)	595	1 (0,2)	597	4,03 (0,45; 36,20)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężkie zapalenie żołądka i jelit	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	3 (0,5)	595	0 (0,0)	597	7,44 (0,77; 71,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	4 (0,7)	548	1 (0,2)	535	3,93 (0,44; 35,24)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		7 (1,2)	595	1 (0,2)	597	7,10 (0,87; 57,85)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK
	Ciężkie zapalenie	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	wrostka robaczkowego		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	1 (0,2)	548	3 (0,6)	535	0,32 (0,03; 3,13)	-0,004 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1 (0,2)	595	4 (0,7)	597	0,25 (0,03; 2,24)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
	Ciężkie zaparcie	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	0 (0,0)	535	n/d	0,00 (-0,004; 0,004)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

---

### **3..1.1.12. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych raportowano tylko w nielicznych przypadkach, a różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 38.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	4 (0,7)	595	3 (0,5)	597	1,34 (0,30; 6,01)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	7 (1,3)	548	5 (0,9)	535	1,37 (0,43; 4,35)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		11 (1,8)	595	9 (1,5)	597	1,23 (0,51; 2,99)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Ciężkie zapalenie pęchrzyka żółciowego	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	3 (0,6)	535	0,98 (0,20; 4,86)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		4 (0,7)	595	5 (0,8)	597	0,80 (0,21; 3,00)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.1.13. Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej występowały ze zbliżoną częstością w grupach przyjmujących OBI i RTX. Wszystkie zareportowane zdarzenia wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych (<2% w grupie).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane wraz z obliczeniami.

---

**Tabela 39.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	1 (0,2)	595	4 (0,7)	597	0,25 (0,03; 2,24)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	9 (1,6)	548	7 (1,3)	535	1,26 (0,47; 3,41)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		11 (1,8)	595	12 (2,0)	597	0,92 (0,40; 2,10)	-0,002 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Ciężki ból pleców	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		1 (0,2)	595	3 (0,5)	597	0,33 (0,03; 3,21)	-0,003 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężkie dreszcze	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	3 (0,5)	595	2 (0,3)	597	1,51 (0,25; 9,06)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	3 (0,5)	595	3 (0,5)	597	1,00 (0,20; 4,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

---

#### **3..1.1.14. Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Ciężkie zakażenie dróg moczowych wystąpiło u około 1% chorych i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

**Tabela 40.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>												
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Ciężkie zakażenie dróg moczowych	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	2 (0,3)	595	3 (0,5)	597	0,67 (0,11; 4,01)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	2 (0,4)	548	2 (0,4)	535	0,98 (0,14; 6,96)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		7 (1,2)	595	5 (0,8)	597	1,41 (0,44; 4,47)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												



---

### **3..1.1.15. Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Wśród chorych przyjmujących obinutuzumab ciężkie reakcje związane z infuzją występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu do chorych przyjmujących rytuksymab. Wartość parametru NNH była jednak bardzo wysoka. W przypadku pozostałych zdarzeń w tej kategorii zaburzeń oraz zdarzeń ogółem nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 41.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	20 (3,4)	595	28 (4,7)	597	0,71 (0,39; 1,27)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	11 (2,0)	548	4 (0,7)	535	2,72 (0,86; 8,59)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		30 (5,0)	595	34 (5,7)	597	0,88 (0,53; 1,46)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Ciężka gorączka	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	15 (2,5)	595	16 (2,7)	597	0,94 (0,46; 1,92)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	6 (1,1)	548	1 (0,2)	535	5,91 (0,71; 49,27)	0,01 (-0,0004; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		18 (3,0)	595	17 (2,8)	597	1,06 (0,54; 2,09)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	Ciężka niewydolność wielonarządowa	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS							
					n (%)	N	n (%)	N											
	Ciężkie reakcje związane z infuzją	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)		0 (0,0)	595	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE							
			Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej			26 (4,4)	595					11 (1,8)	597	2,43 (1,19; 4,97)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	TAK	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej			2 (0,4)	548					0 (0,0)	535	7,23 (0,45; 115,75)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)				27 (4,5)	595					<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		11 (1,8)	597	2,53 (1,24; 5,15)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>																			

---

### **3..1.1.16. Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach w ujęciu ogólnym stwierdzano statystycznie istotnie częściej w grupie badanej niż w kontrolnej. Wartość parametru NNH była jednak wysoka.

Poniżej przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 42.**  
**Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	32 (5,4)	595	16 (2,7)	597	2,06 (1,12; 3,80)	0,03 (0,005; 0,05)	33 (20; 200)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	7 (1,3)	548	5 (0,9)	535	1,37 (0,43; 4,35)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		41 (6,9)	595	21 (3,5)	597	2,03 (1,18; 3,48)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (17; 100)	TAK
	Ciężki upadek	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	0 (0,0)	548	1 (0,2)	535	0,13 (0,003; 6,66)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### 3..1.2. Zdarzenia niepożądane

#### 3..1.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W ujęciu ogólnym w czasie ponad 34 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka chorych w obydwu analizowanych w badaniu *GALLIUM* grupach. Jednak podczas analizy częstości tych zdarzeń w fazie podtrzymującej odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami, przy parametrze NNH wynoszącym 16, czyli względnie wysokim. Z kolei w czasie ponad 41 miesięcy odnotowano statystycznie istotnie częstsze zgłaszanie zdarzeń niepożądanych w grupie badanej względem grupy kontrolnej. Parametr NNH był jednak bardzo wysoki.

Analiza zdarzeń niepożądanych o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia (czyli poważnych) wskazuje, że wystąpiły one statystycznie istotnie częściej u chorych przyjmujących terapię zawierającą OBI w porównaniu do RTX, jednakże warto zauważyć iż parametr NNH jest wysoki, a podczas analizy na zakończenie fazy indukcji nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie.



Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 43.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zdarzenia niepożądane</b>													
GALLIUM (Marcus 2017)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	580 (97,5)	595	577 (96,6)	597	1,34 (0,68; 2,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	501 (91,4)	548	458 (85,6)	535	1,79 (1,22; 2,63)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK	
			48 mies.	Zakończenie fazy obserwacji	130 (30,4)	427	106 (24,8)	428	1,33 (0,98; 1,80)	0,06 (-0,003; 0,12)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		592 (99,5)	595	587 (98,3)	597	3,36 (0,92; 12,28)	0,01 (-0,0001; 0,02)	n/d	NIE	
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)				41,1 (b/d)		593 (99,7)	595	585 (98,0)	597	6,08 (1,36; 27,29)	0,02 (0,005; 0,03)	50 (33; 200)	TAK
GALLIUM (Marcus 2017)		≥3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	357 (60,0)	595	336 (56,3)	597	1,17 (0,93; 1,47)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	205 (37,4)	548	169 (31,6)	535	1,29 (1,01; 1,66)	0,06 (0,002; 0,11)	16 (9; 500)	TAK	
			48 mies.	Zakończenie fazy obserwacji	56 (13,1)	427	33 (7,7)	428	1,81 (1,15; 2,84)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	444 (74,6)	595	405 (67,8)	597	1,39 (1,08; 1,79)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
<i>GALLIUM</i> (ab. konf. Hiddemann 2017)			41,1 (b/d)	449 (75,5)	595	409 (68,5)	597	1,41 (1,10; 1,82)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	97 (16,3)	595	85 (14,2)	597	1,17 (0,86; 1,61)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<i>GALLIUM</i> (ab. konf. Hiddemann 2017)			41,1 (b/d)	98 (16,5)	595	88 (14,7)	597	1,14 (0,83; 1,56)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<i>GALLIUM</i> (DoZ)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)								
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki										
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											



---

### **3..1.2.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (w tym specjalnego zainteresowania) ogółem oraz z wyszczególnieniem tych o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia (czyli poważnych) wystąpiły statystycznie istotnie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (w obydwu przypadkach parametr NNH był wysoki). Należy jednak zauważyć, że przy dłuższym okresie obserwacji nie stwierdzono już różnic istotnych statystycznie.

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.


---





**Tabela 44.**  
**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		460 (77,3)	595	418 (70,0)	597	1,46 (1,13; 1,89)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
		≥ 3. stopnia	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		119 (20,0)	595	93 (15,6)	597	1,35 (1,00; 1,83)	0,04 (0,001; 0,09)	25 (11; 1000)	TAK
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	284 (47,7)	595	276 (46,2)	597	1,06 (0,85; 1,33)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	353 (64,4)	548	290 (54,2)	535	1,53 (1,20; 1,95)	0,10 (0,04; 0,16)	10 (6; 25)	TAK
		≥ 3. stopnia	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	44 (7,4)	595	43(7,2)	597	1,03 (0,66; 1,59)	0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	64 (11,7)	548	51 (9,5)	535	1,25 (0,85; 1,85)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		118 (19,8)	595	93 (15,6)	597	1,34 (0,99; 1,81)	0,04 (-0,001; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<i>GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)</i>			41,1 (b/d)		121 (20,3)	595	98 (16,4)	597	1,30 (0,97; 1,74)	0,04 (-0,005; 0,08)	n/d	NIE
<i>GALLIUM (DoZ)</i>	Zakażenia oportunistyczne	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)									
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	52 (8,7)	595	51 (8,5)	597	1,03 (0,68; 1,54)	0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	64 (11,7)	548	59 (11,0)	535	1,07 (0,73; 1,55)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		112 (18,8)	595	107 (17,9)	597	1,06 (0,79; 1,42)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zapalenie płuc	≥ 3. Stopnia	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	7 (1,2)	595	8 (1,3)	597	0,88 (0,32; 2,43)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	14 (2,6)	548	16 (3,0)	535	0,85 (0,41; 1,76)	-0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		29 (4,9)	595	26 (4,4)	597	1,13 (0,65; 1,93)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

**3..1.2.2. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

W przypadku większości analizowanych zdarzeń niepożądanych w tej kategorii nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami. 

Szczegółowe obliczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 45.

**Częstość występowania nowotworów łagodnych złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Nowotwory łagodne złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>											
GALLIUM (DoZ)	Drugi nowotwór (złośliwy, łagodny lub nieokreślony)*	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	██████	██	██████	██	██████	██████	██████	██
		≥ 3. stopień	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	██████	██	██████	██	██████	██████	██	██
GALLIUM (Marcus 2017)	Drugi nowotwór (złośliwy lub nieokreślony) specjalnego zainteresowania*	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	43 (7,2)	595	30 (5,0)	597	1,47 (0,91; 2,38)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)											
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)		41,1 (b/d)	47 (7,9)	595	36 (6,0)	597	1,34 (0,85; 2,10)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
GALLIUM (Marcus 2017)	Brodawkowy rak tarczycy	≥ 3. stopień	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	28 (4,7)	595	16 (2,7)	597	1,79 (0,96; 3,35)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE
		RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)									
	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
	≥ 3. stopień	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
	Choroba Bowena	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	3 (0,5)	597	0,14 (0,01; 1,30)	-0,01 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Choroba Hodgkina	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Czerniak wewnątrzgałkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Czerniak złośliwy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
	Gruczołakorak	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Gruczołakorak odbytnicy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
	Gruczołakorak okrężnicy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Gruczolakorak płuca	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Inny nowotwór specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	22 (3,7)	595	18 (3,0)	597	1,24 (0,66; 2,33)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	17 (2,9)	595	15 (2,5)	597	1,14 (0,56; 2,31)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Inwazyjny rak przewodowy piersi	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	1 (0,2)	597	1,00 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
	NDRP	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	NDRP w stadium IV	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Nieczerniakowy rak skóry specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	18 (3,0)	595	14 (2,3)	597	1,30 (0,64; 2,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	7 (1,2)	595	3 (0,5)	597	2,36 (0,61; 9,16)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
	Nowotwór hematologiczny	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	6 (1,0)	595	0 (0,0)	597	7,48 (1,50; 37,17)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	specjalnego zainteresowania	≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	6 (1,0)	595	0 (0,0)	597	7,48 (1,50; 37,17)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK
	Nowotwór	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Nowotwór nosa	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	b/d	597	n/o	n/o	n/o	b/d
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Nowotwór skóry	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Ostra białaczka szpikowa	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Ostra białaczka limfoblastyczna	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Pęcherzykowy rak tarczycy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
	Rak jelita grubego	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Rak nerki	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Rak nerkowo-komórkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Rak neuroendokryny skóry	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Rak okrężnicy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	2 (0,3)	597	0,14 (0,01; 2,17)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE
	Rak piersi	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	4 (0,7)	595	0 (0,0)	597	7,45 (1,05; 53,03)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	4 (0,7)	595	0 (0,0)	597	7,45 (1,05; 53,03)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
	Rak płaskonabłonkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	5 (0,8)	595	5 (0,8)	597	1,00 (0,29; 3,48)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	3 (0,5)	595	1 (0,2)	597	3,02 (0,31; 29,12)	0,003 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Rak płaskonabłonkowy płuca	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	0 (0,0)	597	n/o	0,00 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE
	Rak płaskonabłonkowy skóry	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Rak podstawno-komórkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	11 (1,8)	595	6 (1,0)	597	1,86 (0,68; 5,05)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	1 (0,2)	597	2,01 (0,18; 22,23)	0,002 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
	Rak prostaty	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	4 (0,7)	595	3 (0,5)	597	1,34 (0,30; 6,01)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	3 (0,5)	597	0,67 (0,11; 4,01)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	Rak przejściowo-komórkowy	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
	Rak trzustki	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
	Rak wątroby	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
	Rak żołądka	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
	Stwardnienie guzowate	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	1 (0,2)	595	0 (0,0)	597	7,41 (0,15; 373,64)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
	Wewnętrz-przewodowe zmiany rozrostowe piersi	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	0 (0,0)	595	1 (0,2)	597	0,14 (0,003; 6,84)	-0,002 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
	Zespół mielodysplastyczny specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	2 (0,3)	595	0 (0,0)	597	7,43 (0,46; 118,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
	Zespół rozpadu guza specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8)	6 (1,0)	595	3 (0,5)	597	2,02 (0,50; 8,10)	0,01 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	<b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	6 (1,0)	595	3 (0,5)	597	2,02 (0,50; 8,10)	0,01 (-0,005; 0,01)	n/d	NIE	
	<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*nowotwór zdiagnozowany 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia

---

### **3..1.2.3. Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach, jednak zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia raportowano częściej w grupie chorych stosujących opiniowaną technologię niż RTX. Istotną statystycznie przewagę terapii zawierającej RTX nad OBI odnotowano podczas analizy częstości występowania neutropenii (także specjalnego zainteresowania) o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia oraz trombocytopenii (także specjalnego zainteresowania) o dowolnym oraz o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia. W każdym analizowanym przypadku parametr NNH był wysoki, na co należy zwrócić uwagę podczas interpretacji otrzymanych wyników.

Podczas analizy pozostałych zdarzeń niepożądanych w tej kategorii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono poniżej w tabeli.

---

**Tabela 46.**  
**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	309 (51,9)	595	287 (48,1)	597	1,17 (0,93; 1,46)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	123 (22,4)	548	97 (18,1)	535	1,31 (0,97; 1,76)	0,04 (-0,005; 0,09)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		347 (58,3)	595	315 (52,8)	597	1,25 (1,00; 1,57)	0,06 (-0,001; 0,11)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	264 (44,4)	595	237 (39,7)	597	1,21 (0,96; 1,53)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	100 (18,2)	548	64 (12,0)	535	1,64 (1,17; 2,31)	0,06 (0,02; 0,11)	16 (9; 50)	TAK
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		303 (50,9)	595	262 (43,9)	597	1,33 (1,06; 1,67)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK
	Gorączka neutropeniczna	≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	29 (4,9)	595	22 (3,7)	597	1,34 (0,76; 2,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	12 (2,2)	548	6 (1,1)	535	1,97 (0,74; 5,30)	0,01 (-0,005; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		41 (6,9)	595	29 (4,9)	597	1,45 (0,89; 2,37)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			41,1 (b/d)		42 (7,1)	595	29 (4,9)	597	1,49 (0,91; 2,42)	0,02 (-0,005; 0,05)	n/d	NIE
GALLIUM (Marcus 2017)	Leukopenia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	59 (9,9)	595	67 (11,2)	597	0,87 (0,60; 1,26)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	16 (2,9)	548	18 (3,4)	535	0,86 (0,44; 1,71)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		69 (11,6)	595	71 (11,9)	597	0,97 (0,68; 1,38)	-0,003 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	46 (7,7)	595	48 (8,0)	597	0,96 (0,63; 1,46)	-0,003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	5 (0,9)	548	3 (0,6)	535	1,63 (0,39; 6,87)	0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		51 (8,6)	595	50 (8,4)	597	1,03 (0,68; 1,54)	0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			41,1 (b/d)		51 (8,6)	595	50 (8,4)	597	1,03 (0,68; 1,54)	0,002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
GALLIUM (Marcus 2017)	Neutropenia specjalnego zainteresowania	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		301 (50,6)	595	269 (45,1)	597	1,25 (0,99; 1,57)	0,06 (-0,001; 0,11)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień			273 (45,9)	595	236 (39,5)	597	1,30 (1,03; 1,63)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
	Neutropenia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	247 (41,5)	595	235 (39,4)	597	1,09 (0,87; 1,38)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	105 (19,2)	548	70 (13,1)	535	1,57 (1,13; 2,19)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
		≥ 3. stopień	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		289 (48,6)	595	260 (43,6)	597	1,22 (0,97; 1,54)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
			Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	221 (37,1)	595	203 (34,0)	597	1,15 (0,90; 1,45)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	90 (16,4)	548	57 (10,7)	535	1,65 (1,15; 2,35)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
GALLIUM (ab. konf. Hiddemann 2017)			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		261 (43,9)	595	226 (37,9)	597	1,28 (1,02; 1,62)	0,06 (0,004; 0,12)	16 (8; 250)	TAK
			41,1 (b/d)		265 (44,5)	595	226 (37,9)	597	1,32 (1,05; 1,66)	0,07 (0,01; 0,12)	14 (8; 100)	TAK
GALLIUM (Marcus 2017)	Niedokrwistość	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	45 (7,6)	595	53 (8,9)	597	0,84 (0,55; 1,27)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	11 (2,0)	548	9 (1,7)	535	1,20 (0,49; 2,91)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		53 (8,9)	595	60 (10,1)	597	0,88 (0,59; 1,29)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	20 (3,4)	595	12 (2,0)	597	1,70 (0,82; 3,50)	0,01 (-0,005; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	6 (1,1)	548	1 (0,2)	535	5,91 (0,71; 49,27)	0,01 (-0,0004; 0,02)	n/d	NIE
			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		24 (4,0)	595	13 (2,2)	597	1,89 (0,95; 3,74)	0,02 (-0,001; 0,04)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
	Trombocytopenia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	63 (10,6)	595	43 (7,2)	597	1,53 (1,02; 2,29)	0,03 (0,002; 0,07)	33 (14; 500)	TAK	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	9 (1,6)	548	2 (0,4)	535	4,45 (0,96; 20,69)	0,01 (0,001; 0,02)	100 (50; 1000)	TAK	
		≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	35 (5,9)	595	16 (2,7)	597	2,27 (1,24; 4,15)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	0 (0,0)	535	7,24 (0,75; 69,78)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
	Trombocytopenia specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		68 (11,4)	595	45 (7,5)	597	1,58 (1,07; 2,35)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 100)	TAK	
		≥ 3. stopień	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		36 (6,1)	595	16 (2,7)	597	2,34 (1,28; 4,26)	0,03 (0,01; 0,06)	33 (16; 100)	TAK	
	<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

#### **3..1.2.4. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

W obrębie kategorii obejmującej zaburzenia metabolizmu i odżywiania nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między analizowanymi grupami. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 47.**  
**Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	124 (20,8)	595	119 (19,9)	597	1,06 (0,80; 1,40)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	56 (10,2)	548	47 (8,8)	535	1,18 (0,79; 1,78)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		162 (27,2)	595	148 (24,8)	597	1,14 (0,88; 1,47)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
	Zmniejszenie łaknienia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	63 (10,6)	595	69 (11,6)	597	0,91 (0,63; 1,30)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	9 (1,6)	548	7 (1,3)	535	1,26 (0,47; 3,41)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		69 (11,6)	595	74 (12,4)	597	0,93 (0,65; 1,32)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.2.5. Zaburzenia psychiczne**

Występowanie zaburzeń psychicznych stwierdzano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach, ogółem zareportowano je u ponad 20% chorych. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 48.**  
**Częstość występowania zaburzeń psychicznych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia psychiczne</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zaburzenia psychiczne ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	107 (18,0)	595	108 (18,1)	597	0,99 (0,74; 1,33)	-0,001 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	41 (7,5)	548	47 (8,8)	535	0,84 (0,54; 1,30)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		137 (23,0)	595	140 (23,5)	597	0,98 (0,75; 1,28)	-0,004 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	Bezsennaść	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	71 (11,9)	595	60 (10,1)	597	1,21 (0,84; 1,75)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	16 (2,9)	548	17 (3,2)	535	0,92 (0,46; 1,83)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		86 (14,5)	595	71 (11,9)	597	1,25 (0,89; 1,75)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.2.6. Zaburzenia układu nerwowego**

Ogólnie zaburzenia układu nerwowego stwierdzano istotnie częściej w grupie leczonej OBI niż w grupie otrzymującej RTX, uzyskany parametr NNH jest jednak wysoki. Stosunkowo często raportowano ból głowy, jednak w przypadku tego zdarzenia różnice między grupami nie są statystycznie istotne.

Poniżej zebrano szczegółowe dane i wykonano obliczenia.

---

**Tabela 49.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	303 (50,9)	595	263 (44,1)	597	1,32 (1,05; 1,66)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	96 (17,5)	548	107 (20,0)	535	0,85 (0,63; 1,15)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		342 (57,5)	595	309 (51,8)	597	1,26 (1,00; 1,58)	0,06 (0,001; 0,11)	16 (9; 1000)	TAK
	Ból głowy	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	106 (17,8)	595	87 (14,6)	597	1,27 (0,93; 1,73)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	27 (4,9)	548	27 (5,0)	535	0,98 (0,56; 1,69)	-0,001 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		122 (20,5)	595	101 (16,9)	597	1,27 (0,95; 1,70)	0,04 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### 3..1.2.7. Zaburzenia serca

Wśród chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM* raportowano duszność i zdarzenia sercowe (w tym zdarzenia sercowe z wykluczeniem reakcji związanych z infuzją – IRR).

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

---



**Tabela 50.**  
**Częstość występowania zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zaburzenia serca</b>													
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Duszność	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	77 (12,9)	595	62 (10,4)	597	1,28 (0,90; 1,83)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	10 (1,8)	548	13 (2,4)	535	0,75 (0,32; 1,72)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		87 (14,6)	595	73 (12,2)	597	1,23 (0,88; 1,72)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	14 (2,4)	595	7 (1,2)	597	2,03 (0,81; 5,07)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	2 (0,4)	535	1,47 (0,24; 8,81)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		17 (2,9)	595	9 (1,5)	597	1,92 (0,85; 4,35)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE	
	Zdarzenia sercowe specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		78 (13,1)	595	58 (9,7)	597	1,40 (0,98; 2,01)	0,03 (-0,002; 0,07)	n/d	NIE	
		≥ 3. stopień	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		22 (3,7)	595	17 (2,8)	597	1,31 (0,69; 2,49)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
	<i>GALLIUM (DoZ)</i>	Zdarzenia sercowe z wykluczeniem IRR	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		██████	██	██████	██	██████	██████	██	██
			≥ 3. stopień	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		██████	██	██████	██	██████	██████	██	██

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]	OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

---

### **3..1.2.8. Zaburzenia naczyniowe**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w ocenie częstości występowania zaburzeń naczyniowych. W tej kategorii zaburzeń ocenie poddano nadciśnienie i zdarzenia krwotoczne.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 51.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zaburzenia naczyniowe ogółem	≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	24 (4,0)	595	16 (2,7)	597	1,53 (0,80; 2,90)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	5 (0,9)	548	4 (0,7)	535	1,22 (0,33; 4,58)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		29 (4,9)	595	19 (3,2)	597	1,56 (0,86; 2,81)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Nadciśnienie	≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	12 (2,0)	595	8 (1,3)	597	1,52 (0,61; 3,73)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	2 (0,4)	535	1,47 (0,24; 8,81)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		14 (2,4)	595	10 (1,7)	597	1,41 (0,62; 3,21)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	Zdarzenia krwotoczne specjalnego zainteresowania	Ogółem	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		57 (9,6)	595	62 (10,4)	597	0,91 (0,63; 1,34)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		5 (0,8)	595	7 (1,2)	597	0,71 (0,23; 2,26)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

---

### **3..1.2.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

W ramach opisywanej kategorii zaburzeń ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami. Różnice zniamiennie statystycznie stwierdzono natomiast podczas analizy tych zdarzeń w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Parametr NNH nie jest jednak wysoki. Stosunkowo często odnotowywanymi zdarzeniami były kaszel i zapalenie nosogardzieli, jednak występowały one ze zbliżoną częstością w obydwu grupach.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe obliczenia.

---

Tabela 52.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	245 (41,2)	595	234 (39,2)	597	1,09 (0,86; 1,37)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	160 (29,2)	548	142 (26,5)	535	1,14 (0,87; 1,49)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		324 (54,5)	595	311 (52,1)	597	1,10 (0,88; 1,38)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	37 (6,2)	595	22 (3,7)	597	1,73 (1,01; 2,98)	0,03 (0,001; 0,05)	33 (20; 1000)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	14 (2,6)	548	5 (0,9)	535	2,78 (0,99; 7,77)	0,02 (0,001; 0,03)	50 (33; 1000)	TAK
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		51 (8,6)	595	27 (4,5)	597	1,98 (1,22; 3,20)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (14; 1000)	TAK
	Kaszel	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	83 (13,9)	595	71 (11,9)	597	1,20 (0,86; 1,69)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	86 (15,7)	548	88 (16,4)	535	0,95 (0,68; 1,31)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		152 (25,5)	595	144 (24,1)	597	1,08 (0,83; 1,40)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Zapalenie nosogardzieli	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	43 (7,2)	595	49 (8,2)	597	0,87 (0,57; 1,33)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	75 (13,7)	548	73 (13,6)	535	1,00 (0,71; 1,42)	0,0004 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		102 (17,1)	595	109 (18,3)	597	0,93 (0,69; 1,25)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### 3..1.2.10. Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *GALLIUM* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami podczas analizy zaburzeń żołądka i jelit ogółem. Najczęściej raportowano występowanie nudności (u blisko 50% chorych), nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych. Istotnie częściej w grupie badanej niż kontrolnej występowała jedynie biegunka, należy jednak zaznaczyć że parametr NNH był wysoki. Pozostałe oceniane zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 53.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>												
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	446 (75,0)	595	423 (70,9)	597	1,23 (0,95; 1,59)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	177 (32,3)	548	145 (27,1)	535	1,28 (0,99; 1,67)	0,05 (-0,002; 0,11)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		472 (79,3)	595	449 (75,2)	597	1,26 (0,96; 1,66)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
	Biegunka	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	117 (19,7)	595	98 (16,4)	597	1,25 (0,93; 1,68)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	54 (9,9)	548	46 (8,9)	535	1,16 (0,77; 1,76)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		160 (26,9)	595	131 (21,9)	597	1,31 (1,00; 1,71)	0,05 (0,001; 0,10)	20 (10; 1000)	TAK
	Ból brzucha	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	51 (8,6)	595	48 (8,0)	597	1,07 (0,71; 1,62)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	16 (2,9)	548	20 (3,7)	535	0,77 (0,40; 1,51)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
	Ból jamy ustnej	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		61 (10,3)	595	64 (10,7)	597	0,95 (0,66; 1,38)	-0,005 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
			Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	54 (9,1)	595	49 (8,2)	597	1,12 (0,74; 1,67)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	15 (2,7)	548	15 (2,8)	535	0,98 (0,47; 2,02)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		65 (10,9)	595	60 (10,1)	597	1,10 (0,76; 1,59)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
	Nudności	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	272 (45,7)	595	266 (44,6)	597	1,05 (0,83; 1,32)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	23 (4,2)	548	35 (6,5)	535	0,63 (0,36; 1,07)	-0,02 (-0,05; 0,003)	n/d	NIE
			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		279 (46,9)	595	278 (46,6)	597	1,01 (0,81; 1,27)	0,003 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
	Perforacja przewodu pokarmowego specjalnego zainteresowania	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8) RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		4 (0,7)	595	3 (0,5)	597	1,34 (0,30; 6,01)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		≥ 3. stopień			3 (0,5)	595	0 (0,0)	597	7,44 (0,77; 71,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
	Wymioty	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	120 (20,2)	595	103 (17,3)	597	1,21 (0,90; 1,62)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	25 (4,6)	548	22 (4,1)	535	1,11 (0,62; 2,00)	0,005 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		139 (23,4)	595	122 (20,4)	597	1,19 (0,90; 1,56)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
	Zaparcia	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	197 (33,1)	595	176 (29,5)	597	1,18 (0,93; 1,51)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	21 (3,8)	548	16 (3,0)	535	1,29 (0,67; 2,50)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		210 (35,3)	595	188 (31,5)	597	1,19 (0,93; 1,51)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

---

### **3..1.2.11. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej wystąpiły u ponad połowy chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM*, częstość występowania tych zdarzeń była porównywalna pomiędzy ocenianymi grupami. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 54.**  
**Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>												
<b>GALLIUM (Marcus 2017)</b>	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	282 (47,4)	595	274 (45,9)	597	1,06 (0,85; 1,33)	0,01 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	105 (19,2)	548	89 (16,6)	535	1,19 (0,87; 1,62)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		324 (54,5)	595	307 (51,4)	597	1,13 (0,90; 1,42)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
	Łysienie	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	77 (12,9)	595	67 (11,2)	597	1,18 (0,83; 1,67)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	4 (0,7)	548	1 (0,2)	535	3,93 (0,44; 35,24)	0,01 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		80 (13,4)	595	68 (11,4)	597	1,21 (0,86; 1,71)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
	Świąd	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	63 (10,6)	595	66 (11,1)	597	0,95 (0,66; 1,37)	-0,005 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	15 (2,7)	548	19 (3,6)	535	0,76 (0,38; 1,52)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS							
					n (%)	N	n (%)	N											
	Wysypka	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)		75 (12,6)	595	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		0,89 (0,64; 1,25)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE							
			Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej			79 (13,3)	595					88 (14,7)	597	0,89 (0,64; 1,23)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej			17 (3,1)	548					22 (4,1)	535	0,75 (0,39; 1,42)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE	
			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)				93 (15,6)	595					RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		108 (18,1)	597	0,84 (0,62; 1,14)	-0,02 (-0,07; 0,02)	n/d
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>																			

---

### **3..1.2.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Ogółem zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej zgłaszano z podobną częstością w obydwu analizowanych w badaniu *GALLIUM* grupach. Zwiększona częstość występowania tych zdarzeń w grupie badanej została jednak zarejestrowana podczas fazy podtrzymującej, a różnica była statystycznie istotna. Uzyskany parametr NNH jest jednak wysoki. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych z tej kategorii występowała z podobną częstością w obydwu grupach. Wyjątek stanowiły dreszcze, które stwierdzano częściej u chorych leczonych OBI niż RTX, parametr NNH jest jednak wysoki.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 55.**  
**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>												
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	192 (32,3)	595	191 (32,0)	597	1,01 (0,79; 1,29)	0,003 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	176 (32,1)	548	139 (26,0)	535	1,35 (1,04; 1,75)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		294 (49,4)	595	266 (44,6)	597	1,22 (0,97; 1,53)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
	Ból pleców	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	49 (8,2)	595	64 (10,7)	597	0,75 (0,51; 1,10)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	34 (6,2)	548	35 (6,5)	535	0,94 (0,58; 1,54)	-0,003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		79 (13,3)	595	96 (16,1)	597	0,80 (0,58; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
	Ból stawów	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	44 (7,4)	595	45 (7,5)	597	0,98 (0,64; 1,51)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	44 (8,0)	548	34 (6,4)	535	1,29 (0,81; 2,05)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS							
					n (%)	N	n (%)	N											
	Dreszcze	Ogółem	OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)		88 (14,8)	595	RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		1,14 (0,82; 1,58)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE							
			Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej			95 (16,0)	595					52 (8,7)	597	1,99 (1,39; 2,85)	0,07 (0,04; 0,11)	14 (9; 25)	TAK	
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej			5 (0,9)	548					5 (0,9)	535	0,98 (0,28; 3,39)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
			OBI+CHEM→OBI: 34,8 (0-53,8)				99 (16,6)	595					RTX+CHEM→RTX: 34,4 (0-54,5)		56 (9,4)	597	1,93 (1,36; 2,74)	0,07 (0,03; 0,11)	14 (9; 33)
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>																			

---

### **3..1.2.13. Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Wśród chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM* nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w częstości występowania zakażenia dróg moczowych. Zdarzenia te pojawiały się z niewielką częstością w obydwu grupach.

Poniżej przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 56.**  
**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia nerek i dróg moczowych</b>												
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	29 (4,9)	595	29 (4,9)	597	1,00 (0,59; 1,70)	0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	32 (5,8)	548	31 (5,8)	535	1,01 (0,61; 1,68)	0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,1218 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		64 (10,8)	595	54 (9,0)	597	1,21 (0,83; 1,77)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

### **3..1.2.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

U chorych leczonych obinutuzumabem w badaniu *GALLIUM* stwierdzano częstsze niż w grupie RTX występowanie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem. Różnice między grupami były statystycznie istotne, jednak uzyskany parametr NNH jest wysoki. Reakcje związane z infuzją odnotowano statystycznie istotnie częściej wśród chorych przyjmujących terapię zawierającą OBI względem RTX (zarówno ogółem jak i podczas analizy zdarzeń o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia). Należy jednak zaznaczyć, że częstość występowania poważnych reakcji związanych z infuzją w obydwu grupach była niewielka a uzyskana wartość parametru NNH jest wysoka. W badaniu *GALLIUM* rejestrowano także gorączkę i pojawiała się ona istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych OBI, parametr NNH jest jednak wysoki. Warto dodać, iż zmęczenie odnotowywano z istotnie statystycznie niższą częstością w grupie badanej niż kontrolnej podczas fazy podtrzymującej.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**  
**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>												
<i>GALLIUM</i> (Marcus 2017)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	408 (68,6)	595	373 (62,5)	597	1,31 (1,03; 1,66)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	123 (22,4)	548	144 (26,9)	535	0,79 (0,60; 1,04)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		443 (74,5)	595	411 (68,8)	597	1,32 (1,02; 1,70)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
	Gorączka	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	143 (24,0)	595	111 (18,6)	597	1,39 (1,05; 1,83)	0,05 (0,01; 0,10)	NNH=20 (10; 100)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	29 (5,3)	548	25 (4,7)	535	1,14 (0,66; 1,97)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		164 (27,6)	595	127 (21,3)	597	1,41 (1,08; 1,84)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
	Reakcje związane z infuzją	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	345 (58,0)	595	279 (46,7)	597	1,57 (1,25; 1,98)	0,11 (0,06; 0,17)	NNH=9 (5; 16)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	39 (7,1)	548	36 (6,7)	535	1,06 (0,66; 1,70)	0,004 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
Zmęczenie	≥ 3. stopień		<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		351 (59,0)	595	292 (48,9)	597	1,50 (1,20; 1,89)	0,10 (0,04; 0,16)	NNH=10 (6; 25)	TAK	
		Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	39 (6,6)	595	21 (3,5)	597	1,92 (1,12; 3,31)	0,03 (0,01; 0,06)	NNH=33 (16; 100)	TAK		
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	3 (0,5)	548	1 (0,2)	535	2,94 (0,30; 28,35)	0,004 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE		
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		40 (6,7)	595	22 (3,7)	597	1,88 (1,11; 3,21)	0,03 (0,01; 0,06)	NNH=33 (16; 100)	TAK	
	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	195 (32,8)	595	186 (31,2)	597	1,08 (0,84; 1,37)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE		
		24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	40 (7,3)	548	59 (11,0)	535	0,64 (0,42; 0,97)	-0,04 (-0,07; -0,003)	NNT=25 (15; 334)	TAK		
		<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		214 (36,0)	595	218 (36,5)	597	0,98 (0,77; 1,24)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE		
	<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

### **3..1.2.15. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach stwierdzano statystycznie istotnie częściej u chorych leczonych OBI względem RTX, zarówno w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem jak i o co najmniej 3. stopniu nasilenia.

Poniżej przedstawiono szczegółowe obliczenia.

---

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Okres obserwacji, mediana [mies.]		OBI+CHEM→OBI		RTX+CHEM→RTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>												
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Ogółem	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	361 (60,7)	595	295 (49,4)	597	1,58 (1,26; 1,99)	0,11 (0,06; 0,17)	9 (5; 16)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	78 (14,2)	548	79 (14,8)	535	0,96 (0,68; 1,34)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		380 (63,9)	595	329 (55,1)	597	1,44 (1,14; 1,82)	0,09 (0,03; 0,14)	11 (7; 33)	TAK
		≥ 3. stopień	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcyjnej	41 (6,9)	595	24 (4,0)	597	1,77 (1,05; 2,96)	0,03 (0,003; 0,05)	33 (20; 333)	TAK
			24 mies.	Zakończenie fazy podtrzymującej	11 (2,0)	548	8 (1,5)	535	1,35 (0,54; 3,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
			<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)		52 (8,7)	595	31 (5,2)	597	1,75 (1,10; 2,77)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												



### 3..1.3. Przeciwciała

Wśród chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM* na zakończenie fazy indukcji analizowano zmianę poziomu immunoglobulin G (IgG) względem wartości początkowych. U chorych przyjmujących terapię zawierającą OBI mediana poziomu IgG była o 0,04 g/l niższa niż u chorych przyjmujących leczenie zawierające RTX.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 59.**  
**Zmiana poziomu IgG**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji		OBI+CHEM		RTX+CHEM		Różnica median (zakres)
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N	
<b>Zmiana poziomu IgG względem wartości początkowych [g/l]</b>							
<i>GALLIUM</i> (ab. konf. Marcus 2016)	Do około 7 mies.	Zakończenie fazy indukcji	-1,50 (-22,3; 6,5)	462	-1,46 (-16,4; 9,1)	472	-0,04 (b/d)
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

W badaniu *GALLIUM* nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania obniżenia poziomu przeciwciał IgG i IgM. Jednak obniżenie poziomu przeciwciał IgA występowało częściej w grupie kontrolnej niż badanej. Różnica jest statystycznie istotna, jednak parametr NNH jest wysoki.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

**Tabela 60.**  
**Częstość występowania obniżenia poziomu Ig**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	OBI+CHEM		RTX+CHEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Obniżenie poziomu IgG do 5,0 g/l</b>									
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	56 (9,4)	595	69 (11,6)	597	0,80 (0,55; 1,15)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<b>Obniżenie poziomu IgA do 0,5 g/l</b>									
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	38 (6,4)	595	57 (9,5)	597	0,65 (0,42; 0,99)	-0,03 (-0,06; -0,001)	33 (16; 1000)	TAK
<b>Obniżenie poziomu IgM do 0,3 g/l</b>									
<i>GALLIUM (Marcus 2017)</i>	<b>OBI+CHEM→OBI:</b> 34,8 (0-53,8) <b>RTX+CHEM→RTX:</b> 34,4 (0-54,5)	177 (29,7)	595	173 (29,0)	597	1,04 (0,81; 1,33)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

## 3..2. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa OBI

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Gazyvaro®;
- ⊕ COMP 2016;
- ⊕ PRAC 2017;
- ⊕ RMP 2014;
- ⊕ strony internetowej ADRReports;
- ⊕ strony internetowej WHO UMC.

### 3..2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

##### Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u chorych przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro® należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u chorych leczonych produktem leczniczym Gazyvaro®. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem. Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu pierwszego 1000 mg produktu, a u większości chorych reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego Gazyvaro®.

U większości chorych, niezależnie od wskazania, reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Reakcje związane z wlewem

mogą być klinicznie nieodróżnialne od reakcji alergicznych, w których pośredniczą immunoglobuliny IgE (na przykład reakcja anafilaktyczna). Chorzy z dużą masą guza i/lub dużą liczbą krążących komórek nowotworowych ( $>25 \times 10^9/l$ ) mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U chorych z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min) i u chorych zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<70$  ml/min) jak i z oceną  $> 6$  punktów w skumulowanej skali chorób współistniejących (CIRS, ang. *Cumulative Illness Rating Scale*) występuje zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem.

W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem należy postępować odpowiednio do stopnia jej nasilenia. W przypadku reakcji związanej z wlewem o 4. stopniu nasilenia, należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem. W przypadku reakcji 3. stopnia, należy tymczasowo wstrzymać wlew i zastosować leczenie odpowiednie do objawów. W przypadku reakcji związanych z wlewem o 1.-2. stopniu nasilenia, należy zmniejszyć prędkość wlewu i rozpocząć leczenie objawów. Po ustąpieniu wszystkich objawów wlew można wznowić, za wyjątkiem reakcji stopnia 4., z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej, a jeżeli u chorego nie wystąpią te same zdarzenia niepożądane o tym samym nasileniu, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia.

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu Gazyvaro® w przypadku, gdy u chorego:

- ⊕ wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego;
- ⊕ wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4. (czyli zagrażające życiu) lub
- ⊕ powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3. - przedłużająca się i (lub) nawrotowa (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Chorych z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro® może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwnadciśnieniowego na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu produktu Gazyvaro®, a także przez pierwszą godzinę po jego podaniu. Chorych z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

---

### Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne

U chorych leczonych produktem leczniczym Gazyvaro® zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych. Nadwrażliwość i reakcje związane z wlewem mogą być trudne do odróżnienia. Jeżeli podczas wlewu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości (np. objawy zazwyczaj występują po uprzedniej ekspozycji na lek, a bardzo rzadko podczas pierwszego wlewu), wlew musi być przerwany i definitywnie zakończone leczenie. Nie wolno podawać produktu leczniczego chorym z nadwrażliwością na obinutuzumab zależną od IgE w wywiadzie.

### Zespół rozpadu guza (ZRG)

Podczas stosowania produktu leczniczego Gazyvaro® zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza. Chorzy ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ZRG (np. z dużą masą guza i/lub z dużą liczbą ( $> 25 \times 10^9/l$ ) krążących komórek nowotworowych oraz/lub z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 70$  ml/min)) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu Gazyvaro® zgodnie z obowiązującymi standardami. Wszyscy chorzy, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne, stosowane w praktyce klinicznej. W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne.

### Neutropenia

Podczas stosowania produktu leczniczego Gazyvaro® zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym neutropenii z gorączką. Chorzy, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów

---

współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro® w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U chorych z ciężką neutropenią trwającą ponad 1 tydzień zdecydowanie zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do uzyskania 1. lub 2. stopnia nasilenia. Należy także rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą. Stwierdzono również przypadki późnej (występującej 28 dni po zakończeniu leczenia) lub przedłużającej się neutropenii (trwającej dłużej niż 28 dni po zakończeniu/przerwaniu leczenia). U chorych z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min jest zwiększone ryzyko neutropenii.

### Małopłytkowość

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro® zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U chorych z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) występuje zwiększone ryzyko małopłytkowości. Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u chorych w trakcie 1. cyklu leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością, a krwawieniami.

Należy uważnie monitorować chorych pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Należy także regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego Gazyvaro®. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (np. płytek) powinien podjąć lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność stosowania jednocześnie wszelkich leków mogących pogarszać związany z małopłytkowością stan chorego, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe.

### Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

---

Podczas leczenia produktem Gazyvaro® u chorych ze schorzeniami serca, arytmia (jak migotaniem przedsionków, tachyarytmia), występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem. Dlatego chorzy z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia.

---

---

### Zakażenia

Produktu leczniczego Gazyvaro® nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro® u chorych z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem leczniczym Gazyvaro® może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem. W badaniach z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym, we wszystkich fazach badań, w tym także w okresie obserwacji (ang. *follow-up*), obserwowano dużą częstość występowania zakażeń; największą częstość występowania zakażeń obserwowano w fazie leczenia podtrzymującego. W fazie obserwacji zakażenia stopnia 3-5 obserwowano częściej u tych pacjentów, którzy w fazie leczenia indukcyjnego otrzymywali Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną.

### Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

U chorych stosujących przeciwciała skierowane przeciwko CD20, w tym także produkt leczniczy Gazyvaro®, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), co w niektórych przypadkach może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Gazyvaro® u wszystkich chorych należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Badania powinny co najmniej uwzględniać oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg, ang. *hepatitis B virus surface antigen*) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb, ang. *hepatitis B virus core antigen*). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu Gazyvaro® u chorych z czynnym zakażeniem HBV. Chorzy, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, chorych tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

---



---

### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U chorych leczonych produktem Gazyvaro® zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U chorych, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego, należy rozważyć możliwość rozwoju PML<sup>40</sup>. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne ze zmianami w drodze korowordzeniowej (np. osłabienie mięśni, paraliż, zaburzenia czucia), objawy mózdkowe, czy zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego, nakłucie lędźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem Gazyvaro® należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto, należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Chorego należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.

### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro®, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem leczniczym Gazyvaro® lub u chorych ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

### Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na obinutuzumab, niemowlęta powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie powinny otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów

---

<sup>40</sup> ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

---

---

do wartości prawidłowych. Bezpieczeństwo i termin podania szczepionki powinny zostać omówione z lekarzem prowadzącym dziecka.

### 3..2.2. COMP 2016

Na stronie EMA odnaleziono rekomendację dotyczącą podtrzymania statusu leku sierocego dla obinutuzumabu. Dokument został wydany 19 sierpnia 2016r. przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP), który poddał ocenie czy produkt leczniczy Gazyvaro® (w nowym wskazaniu rejestracyjnym – chłoniak grudkowy) spełniania kryteria stawiane lekom sierocym.

Komitet wydał pozytywną rekomendację na podstawie danych dotyczących zagrożenia stwarzanego przez chorobę (ang. *seriousness*) i częstości jej występowania, dostępności innych terapii, a także znaczących korzyści z leczenia chorych na chłoniaka grudkowego obinutuzumabem. Chorobę uznano za zagrażającą życiu o długotrwałym, wyniszczającym charakterze, zwłaszcza w zakresie wyniszczenia wielonarządowego i nawrotów nowotworu.

Podmiot odpowiedzialny (sponsor) zaktualizował informacje dotyczące częstości występowania FL na podstawie danych pochodzących z bazy GLOBOCAN 2012 oraz rejestru chorób nowotworowych Narodowego Instytutu Nowotworów Stanów Zjednoczonych SEER (ang. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results*). Wedle swojej najlepszej wiedzy i na podstawie powyżej wspomnianych dostarczonych danych, COMP ustalił, że częstość występowania FL jest mniejsza niż 4 na 10 000 osób (co jest równoważne <205 000 chorych na terytorium Unii Europejskiej). Wartość ta jest niższa niż górna granica przyjęta dla chorób sierocych, czyli 5 na 10 000 osób.

W czasie trwania procesu rejestracyjnego, głównymi opcjami terapeutycznymi leczenia FL dostępnymi w EU była chemioterapia (jako leki stosowane w leczeniu nowotworów) skojarzona z immunoterapią (leki pobudzające układ immunologiczny do walki z komórkami rakowymi).

Na podstawie dostarczonych Komisji danych oraz naukowej dyskusji, eksperci COMP uznali, że produkt leczniczy Gazyvaro® nadal spełnia kryteria leku sierocego oraz powinien pozostać na liście leków sierocych dopuszczonych do obrotu na terytorium Unii Europejskiej (ang. *Community Register of Orphan Medicinal Products*). W dokumencie wskazano również, że dalsze informacje dotyczące leku Gazyvaro® dostępne będą w sprawozdaniu EPAR

---

---

(ang. *European Public Assessment Report*) dostępnym na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

### **3..2.3. PRAC 2017**

Kolejnym dokumentem odnalezionym na stronie EMA jest *Minutes of the meeting on 9-12 January 2017* – sprawozdanie z posiedzenia PRAC.

W rozdziale dotyczącym planu zarządzania ryzykiem opisano m. in. produkty lecznicze będące w fazie porejestracyjnej (procedura CHMP-led), w tym obinutuzumab.

Uwagę zwrócono na nowe wskazanie rejestracyjne leku Gazyvaro®, jakim jest terapia uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. W związku z powyższym zaplanowano wprowadzenie zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce dołączonej do opakowania leku i planu zarządzania ryzykiem (wersja 3.0). Ponadto, zaktualizowano wymieniony w 3. kategorii termin dostarczenia końcowego sprawozdania z badania *BO21223/GALLIUM* – wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania trzeciej fazy, mającego na celu wykazać przewagę zastosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (następnie terapia podtrzymująca u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – obinutuzumab w monoterapii) względem rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (następnie terapia podtrzymująca u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – rytuksymab w monoterapii) w populacji uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego.

### **3..2.4. RMP 2014**

Odnaleziono dokument wydany w 2014 roku podsumowujący plan zarządzania ryzykiem dotyczący obinutuzumabu (Gazyvaro®). Zamieszczono w nim szczegółowy opis działań mających zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie produktu leczniczego. Zaznaczono, że RMP jest nieodłączną częścią sprawozdania z oceny publicznej EPAR i druków informacyjnych Gazyvaro®.

---

W poniższych tabelach podsumowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu.

**Tabela 61.**  
**Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Gazyvaro® – istotne zdefiniowane ryzyko**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b>		
Reakcje związane z infuzją	<p>Większość chorych leczonych Gazyvaro® doświadczyła reakcji związanych z infuzją. Reakcje te występują głównie w trakcie lub po pierwszym wlewie. Ich częstość i nasilenie objawów wzrasta wraz z późniejszymi wlewami.</p> <p>Dotychczas zgłaszane reakcje to ból głowy, gorączka, zaczerwienienie, dreszcze, uczucie mdłości, duszność, niskie lub wysokie ciśnienie krwi, tachykardia (przyspieszenie akcji serca), wymioty i biegunkę.</p> <p>Rzadziej zgłaszanymi reakcjami był świszczący oddech, trudności z oddychaniem, uczucie ucisku w klatce piersiowej, podrażnienie gardła, obrzęk dróg oddechowych oraz zaburzenia rytmu serca.</p> <p>Większość reakcji oceniono jako łagodne i umiarkowane. Niektóre z nich, poważne i zagrażające życiu, zostały raportowane.</p>	<p>Ryzyko reakcji związanych z infuzją można zmniejszyć poprzez podawanie odpowiednich leków. Profilaktycznie podaje się kortykosteroidy, paracetamol, leki przeciwhistaminowe. Ponadto, pierwsza dawka obinutuzumabu może zostać rozłożona na dwa dni: 100 mg w 1. dniu i pozostała dawka (900 mg) w 2. dniu.</p> <p>Chorzyzna nadciśnienie, przyjmujący leki hipotensyjne, powinni odstawić je przed infuzją i nie przyjmować ich w trakcie jej trwania.</p>
Zespół rozpadu guza (związany z rozpadem komórek rakowych)	<p>Leczenie obinutuzumabem może prowadzić do bardzo szybkiego rozpadu komórek nowotworowych (TLS, ang. <i>Tumour lysis syndrome</i>). Organizm próbuje usunąć produkty lizy komórek rakowych, czyli potas, fosforany i kwas moczowy.</p> <p>Zespół rozpadu guza może mieć poważny przebieg i prowadzić do niewydolności nerek.</p>	<p>W celu redukcji ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza, u chorych z wysoką liczbą krążących białych krwinek, zaleca się przyjmowanie dużej ilości płynów oraz stosowanie allopurinolu w ciągu 12-24 godzin przed podaniem obinutuzumabu.</p>
Niski poziom płytek krwi (trombocytopenia)	<p>U niektórych chorych odnotowano znaczny spadek poziomu płytek krwi po leczeniu Gazyvaro®.</p> <p>W większości przypadków trombocytopenia nie miała poważnego przebiegu. Może ona jednak powodować krwotoki (krwawienia) kończące się nawet zgonem.</p>	<p>Nie istnieje możliwość zapobiegania niskiemu poziomowi płytek krwi. Transfuzja preparatów krwi może być wymagana w celu zwiększenia liczby płytek krwi i zredukowania ryzyka krwawienia.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b>		
<p>Niski poziom neutrofilii (neutropenia)</p>	<p>Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania neutropenii u chorych leczonych obinutuzumabem.</p> <p>Niski poziom neutrofilii może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia zakażeń.</p> <p>Większość przypadków neutropenii u chorych leczonych obinutuzumabem nie charakteryzowała się poważnym i długim przebiegiem, chociaż zgłaszano również poważne przypadki, niektóre zagrażające życiu.</p>	<p>Nie istnieje możliwość zapobiegania neutropenii. Chorzy, u których wystąpiła, powinni być szczególnie monitorowani do czasu, kiedy poziom neutrofilii powróci do normy.</p>
<p>Niski poziom neutrofilii mogący pojawiać się po kilku dniach leczenia i trwać po jego zakończeniu (neutropenia o późnym początku)</p>	<p>Stężenie neutrofilii we krwi może spaść po <math>\geq 28</math> dniach od zakończenia leczenia. Ponadto, ich niski poziom stwierdzony w trakcie leczenia może wracać do normy przez bardzo długi czas (dłużej niż miesiąc po zakończeniu leczenia).</p> <p>W konsekwencji, może to podnieść ryzyko wystąpienia zakażeń. U chorych leczonych Gazyvaro®, którzy doświadczyli opóźnionej lub przedłużonej neutropenii odnotowano jednak łagodny przebieg zakażeń.</p>	<p>Nie ma metod zapobiegania neutropenii o późnym początku, ani długo trwającej.</p>
<p>Opóźnione przywracanie normalnego poziomu limfocytów B we krwi</p>	<p>Obniżenie poziomu limfocytów B jest zamierzonym efektem obinutuzumabu. Czas potrzebny na powrót limfocytów B do normalnego poziomu w organizmie może być bardzo długi (dłużej niż rok).</p> <p>Długotrwałe deficyty białych krwinek może potencjalnie zwiększyć ryzyko zakażeń, chociaż brakuje badań, które by to potwierdziły.</p>	<p>Nie ma metod zapobiegania długotrwałym deficytom białych krwinek, można jednak monitorować ich poziom, aż do powrotu do normy.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b>		
<p>Zakażenia</p>	<p>Białe krwinki odpowiadają w organizmie za walkę z zakażeniami, zatem neutropenia oraz deficyt limfocytów B występujące po leczeniu obinutuzumabem zwiększa ryzyko ich wystąpienia. Niektóre zakażenia mogą charakteryzować się poważnym przebiegiem, a nawet zakończyć się zgonem.</p>	<p>Obinutuzumabu nie należy podawać chorym w trakcie zakażenia. Ryzyko zakażenia można zmniejszyć poprzez utrzymanie dobrej higieny jamy ustnej (ocena dentystryczna przed leczeniem, jeśli to konieczne), a także poprzez podjęcie działań prowadzących do uniknięcia zapać.</p> <p>Oznaki i objawy zakażenia powinny być natychmiast poddawane odpowiedniemu leczeniu.</p>
<p>Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B (reaktywacja HBV)</p>	<p>Leczenie obinutuzumabem zwiększa ryzyko nawrotu wirusowego zapalenia wątroby typu B u chorych, u których w przeszłości wystąpiła ta choroba. Reakcję taką obserwuje się u chorych leczonych chemioterapeutykami i innymi przeciwciałami monoklonalnymi przeciw CD20. Szansa wystąpienia aktywnego zakażenia WZW typu B jest niska, jednak niektóre zakażenia mogą charakteryzować się poważnym przebiegiem, a nawet zakończyć się zgonem.</p>	<p>Zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku HBV przed rozpoczęciem leczenia obinutuzumabem.</p> <p>Badanie przesiewowe powinno obejmować wykrywanie antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) oraz przeciwciała HBcAb.</p> <p>Nie zaleca się podawania obinutuzumabu chorym z czynnym zapaleniem wątroby typu B.</p> <p>Chorzy z pozytywnym wynikiem testu na HBV powinni skonsultować się z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia Gazyvaro® oraz powinni być monitorowani. Ponadto, powinni dążyć do wszelkich starań, aby nie doszło do reaktywacji WZW typu B.</p>
<p>Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) – bardzo rzadkie i zagrażające życiu zakażenie wirusowe</p>	<p>PML powoduje uszkodzenie mózgu i prawie zawsze kończy się zgonem lub powoduje ciężką niepełnosprawność. Wystąpić może u chorych na nowotwór, nawet jeśli nie otrzymują oni leczenia.</p> <p>Odnotowano przypadki PML u chorych na nowotwory leczonych przeciwciałami monoklonalnymi. Zgłaszano również przypadki PML u chorych leczonych Gazyvaro®.</p>	<p>Nie istnieje metoda zapobiegania PML, jednak chorzy mogą być monitorowani w celu jej zdiagnozowania.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b>		
Pogorszenie chorób kardiologicznych	U niektórych chorych leczonych Gazyvaro® zaobserwowano pogorszenie istniejących stanów sercowych. Nie ustalono jednak bezpośredniego ich związku z obinutuzumabem.	Chorzy z chorobami kardiologicznymi powinni być szczególnie monitorowani. Zaleca się szczególną ostrożność podczas nawadniania chorych z rozpoznanymi chorobami kardiologicznymi ze względu na istniejące ryzyko przewodnienia, które może przyczynić się do pogorszenia stanów sercowych.

**Tabela 62.**

**Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Gazyvaro® - istotne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje**

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
<b>Istotne potencjalne zagrożenia</b>	
Brak skuteczności szczepień (upośledzenie odpowiedzi immunologicznej)	Gazyvaro® wykazuje działanie na białe krwinki, co może zmniejszyć skuteczność szczepień. Nie przeprowadzono badań dotyczących szczepień u chorych przyjmujących Gazyvaro®.
Wytworzenie przeciwciał przeciw składnikom leku Gazyvaro® (immunogenność)	Istnieje możliwość produkcji przeciwciał przeciwko składnikom produktu leczniczego Gazyvaro® przez leczonego nim chorego. Mogą one mieć wpływ na odpowiedź chorego na leczenie lub powodować zdarzenia niepożądane.
Powstawanie nowych nowotworów (indukcja wtórnego nowotworzenia)	Chorzy leczeni Gazyvaro® mogą być narażeni na większe ryzyko rozwoju nowotworów z powodu deficytu białych krwinek. Zjawisko to odnotowano u niektórych chorych leczonych produktem Gazyvaro®.
Perforacje żołądkowo-jelitowe	Chorzy leczeni Gazyvaro® mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji żołądka i jelit. Odnotowano przypadki perforacji żołądkowo-jelitowych u chorych na NHL leczonych Gazyvaro®.
Zapalenie kłębuszków nerkowych o podłożu immunologicznym	Problemy z nerkami zaobserwowano u małp leczonych Gazyvaro®. Uważa się je za specyficzne dla zwierząt i nie zostały zaobserwowane u ludzi.
<b>Brakujące informacje</b>	
Stosowanie u dzieci	Produkt leczniczy Gazyvaro® nie został zbadany u dzieci.

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym powód, dla którego ryzyko uważane jest za potencjalne)
<b>Istotne potencjalne zagrożenia</b>	
Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących	<p>Produkt leczniczy Gazyvaro® nie został zbadany u kobiet w ciąży i karmiących. Badania na małpach nie wykazały szczególnego ryzyka dla ciężarnej, chociaż potomstwo urodziło się z niskim poziomem białych krwinek. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez 18 miesięcy po leczeniu Gazyvaro®.</p> <p>Jeśli kobiety otrzymują produkt leczniczy Gazyvaro® w okresie ciąży, niemowlęta mogą urodzić się z niskim poziomem białych krwinek. Zaleca się, aby opóźnić szczepienie tych niemowląt za pomocą żywych szczepionek, aż poziom białych krwinek dziecka powróci do normy.</p> <p>Nie zaleca się karmienia piersią w okresie przyjmowania i 18 miesięcy po zakończeniu leczenia obinutuzumabem, ze względu na możliwość przenikania leku do mleka.</p>

W dalszej części dokumentu przedstawiono listę zaplanowanych badań klinicznych, które są częścią planu rozwojowego Gazyvaro® po wprowadzeniu go do obrotu. Jednym z nich jest trwające badanie BO21223 (GALLIUM), którego głównym celem jest wykazanie skuteczności obinutuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią (następnie terapia podtrzymująca u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – obinutuzumab w monoterapii) względem rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (następnie terapia podtrzymująca u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – rytuksymab w monoterapii) w populacji uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego. Problemy związane z bezpieczeństwem badanego leku w badaniu GALLIUM obejmują:

- ⊕ trombocytopenię;
- ⊕ neutropenię o późnym początku i neutropenię o wydłużonym przebiegu;
- ⊕ opóźniony deficyt limfocytów B we krwi;
- ⊕ immunogenność;
- ⊕ zapalenie kłębuszków nerkowych o podłożu immunologicznym.

### 3..2.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports



Na stronie internetowej *Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do sierpnia 2017 roku.

**Tabela 63.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych**

Kategoria zaburzeń	U chorych leczonych obinutuzumabem		U chorych leczonych Gazyvaro®	
	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zdarzenia (>25)	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zdarzenia (>10)
Ogółem	1014		329	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	132	Zapalenie płuc (28)	36	Posocznica (11)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	35	-	9	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	225	Gorączka neutropeniczna (30) <b>Neutropenia (101)</b> Pancytopenia (26) Trombocytopenia (67)	63	<b>Neutropenia (27)</b> Trombocytopenia (23)
Zaburzenia układu immunologicznego	39	-	12	-
Zaburzenia endokrynologiczne	1	-	0	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	76	Zespół rozpadu guza (54)	25	Zespół rozpadu guza (19)
Zaburzenia psychiczne	23	-	8	-
Zaburzenia układu nerwowego	77	-	18	-
Zaburzenia w obrębie oka	5	-	2	-

Kategoria zaburzeń	U chorych leczonych obinutuzumabem		U chorych leczonych Gazyvaro®	
	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zdarzenia (>25)	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zdarzenia (>10)
Zaburzenia ucha i błędnika	0	-	0	-
Zaburzenia serca	80	-	22	-
Zaburzenia naczyniowe	97	Niedociśnienie (54)	<b>29</b>	Niedociśnienie (15)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>119</b>	Duszność (60)	<b>43</b>	Duszność (22)
Zaburzenia żołądka i jelit	78	Nudności (43) Wymioty (30)	<b>27</b>	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	21	-	11	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	45	-	17	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	21	-	3	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	31	-	11	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	-	0	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	-	1	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	-	0	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>227</b>	Dreszcze (57) Zgon (44) Gorączka (70)	<b>72</b>	Dreszcze (23) <b>Gorączka (29)</b>
Badania diagnostyczne	<b>178</b>	Zmniejszenie liczby płytek krwi (35) Zmniejszenie liczby białych krwinek (37)	<b>58</b>	Zmniejszenie liczby białych krwinek (18)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<b>190</b>	<b>Reakcje związane z infuzją (121)</b> Zastosowanie leku niezgodnie ze wskazaniem (46)	<b>58</b>	<b>Reakcje związane z infuzją (43)</b>

Kategoria zaburzeń	U chorych leczonych obinutuzumabem		U chorych leczonych Gazyvaro®	
	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zdarzenia (>25)	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zdarzenia (>10)
Uwarunkowania społeczne	1	-	0	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	1	-	1	-
Kwestie związane z produktem	2	-	0	-

U chorych leczonych obinutuzumabem zgłoszono 1014 przypadków zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (szczególnie często neutropenia), zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (szczególnie często reakcje związane z infuzją).

Z kolei przy wyszczególnieniu zgłoszeń raportowanych przy stosowaniu wyłącznie produktu leczniczego Gazyvaro® odnotowano 329 przypadków zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszano: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (szczególnie często neutropenia), zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (szczególnie często gorączka), nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (szczególnie często reakcje związane z infuzją).

### 3..2.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych obinutuzumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	212
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	51
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	294
Zaburzenia układu immunologicznego	44
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	81
Zaburzenia psychiczne	29
Zaburzenia układu nerwowego	128
Zaburzenia w obrębie oka	16
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia serca	111
Zaburzenia naczyniowe	129
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	160
Zaburzenia żołądka i jelit	159
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	64
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	44
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	35
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	349
Badania diagnostyczne	255
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	203
Procedury medyczne i chirurgiczne	3
Kwestie związane z produktem	2

U chorych leczonych obinutuzumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: **zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego, serca, naczyniowe, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany**

---

**w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.**

---

---

### **3..3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka – produkt leczniczy Gazyvaro®**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

---

## Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ❖ nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa interwencji względem wybranego komparatora;
  - ❖ badanie *GALLIUM* to badanie otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego. Należy jednak zauważyć, że ocena części zaślepionych punktów końcowych została wykonana przez niezależną komisję oceniającą, a sponsor badania pozostał zaślepiony w zakresie przydziału chorych do grup. Wyniki, które nie zostały poddane ocenie niezależnej mogą być obciążone błędem systematycznym z uwagi na otwarty charakter badania;
  - ❖ włączone do analizy badanie nie zostało jeszcze zakończone, w związku z tym nie są dostępne ostateczne wyniki, a część danych pozyskiwano z materiałów konferencyjnych lub od Zamawiającego;
  - ❖ bendamustyna finansowana jest w Polsce ze środków publicznych w leczeniu chorych na FL w przypadku powolnego przebiegu i wystąpienia m.in. przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii, ponadto bendamustyna nie ma wskazania w opisywanej populacji chorych;
  - ❖ w badaniu *GALLIUM* wyniki przedstawione w podgrupach stanowiły analizę eksploracyjną. Niektóre wyróżnione podgrupy chorych były zbyt małe by można było interpretować wyniki bez ryzyka niepewności;
-

- 
- ⊕ część punktów końcowych, m.in. ocena jakości życia, odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie PET (w tym MRD) i DFS w badaniu *GALLIUM* dotyczyła dużo mniejszej grupy chorych niż populacja ITT – interpretacja wyników obarczona jest więc niepewnością. Jakość życia prawdopodobnie oceniana była jedynie dla chorych, którzy mogli wypełnić kwestionariusz oceny jakości życia, a w miarę trwania badania liczba chorych utraconych (m.in. z powodu zgonu, progresji choroby czy przerwania leczenia), zwiększała się;
  - ⊕ dla zmiany poziomu IgG nie przedstawiono danych umożliwiających samodzielne określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami, dane te przedstawiono pogładowo;
  - ⊕ do badania włączono 1,5% chorych w I stadium zaawansowania Ann Arbor pomimo tego, że nie spełniali oni kryterium włączenia;
  - ⊕ w badaniu *GALLIUM* zastosowano konserwatywną definicję reakcji związanej z wlewem (każde zdarzenie uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza, które wystąpiło w czasie 24 godzin od infuzji). Mogło to mieć wpływ na zawyżenie liczby raportowanych zdarzeń;
  - ⊕ istnieje niewielkie ryzyko przedstawienia niepełnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania opiniowanej technologii medycznej względem wskazanego komparatora ze względu np. na ograniczenia wyszukiwania do języka polskiego lub angielskiego.
-



---

## Podsumowanie i wnioski końcowe

Wnioskowanym sposobem finansowania opiniowanej technologii medycznej jest program lekowy *Leczenie chłoniaków złośliwych*. W programie tym jest już finansowany rytuksymab (wskazanym w APD komparatorem dla obinutuzumabu jest właśnie rytuksymab). Obydwie terapie podczas indukcji stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią a następnie, u chorych którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne prowadzi się leczenie podtrzymujące w monoterapii.

Skuteczność i bezpieczeństwo OBI+CHEM→OBI porównano względem RTX+CHEM→RTX, a źródłem danych do oceny było randomizowane badanie *GALLIUM*, pozwalające na bezpośrednie porównanie tych terapii w populacji chorych zgodnej z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym.

### Skuteczność

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniany przez badacza. Nie spodziewano się by mediana wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu została osiągnięta w którejkolwiek z grup, ponieważ FL charakteryzuje się powolnym przebiegiem. Udowodniono jednak, że **obinutuzumab istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża PFS w porównaniu do rytuksymabu**. Według autorów badania wartość parametru HR może być interpretowana jako 1,5 raza dłuższa mediana w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej jeśli mediany byłyby osiągnięte. Ocenie badacza poddano także wyniki dla podgrup chorych, pomimo tego, że badanie nie zostało zaprojektowane tak, by w sposób wiarygodny ocenić te różnice. Wnioskowanie, iż dla niektórych podgrup chorych zastosowanie opiniowanej technologii prawdopodobnie będzie wiązało się z większą korzyścią jest więc utrudnione. **W ocenie niezależnej komisji także wykazano, że zastosowanie obinutuzumabu wiąże się z istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym PFS**, w porównaniu do chorych z grupy otrzymującej rytuksymab. Wykazano ponadto, że **częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu w ocenie badacza jak i niezależnej komisji była istotnie statystycznie mniejsza u chorych stosujących obinutuzumab** niż w przypadku chorych otrzymujących rytuksymab. Wnioskowanie, iż dla niektórych podgrup chorych zastosowanie opiniowanej technologii prawdopodobnie będzie wiązało się z większą efektywnością leczenia jest więc utrudnione. **Oceny PFS zarówno przez INV jak i IRC uznano za wysoce spójne**,

---

---

**co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników, świadczących o tym że terapia obinutuzumabem pozwala na skuteczne opóźnienie progresji choroby, nawrotu lub zgonu oraz na zmniejszenie częstości występowania tych zdarzeń w porównaniu z RTX.**

Odpowiedź na leczenie oceniano na zakończenie fazy indukcji, a leczenie podtrzymujące podejmowano u chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (PR lub CR). Ogólną odpowiedź na leczenie (CR+PR) odnotowano u większości chorych (blisko 90%). **Podczas terapii obinutuzumabem odpowiedź na leczenie uzyskiwano częściej niż w grupie leczonej RTX.**

. Z kolei na podstawie oceny niezależnej komisji z wykorzystaniem PET dla odpowiedzi całkowitej **odnotowano statystycznie istotną różnicę między grupami i wykazano dużą siłę opiniowanej interwencji.** W ramach oceny odpowiedzi na leczenie analizowano także obecność choroby resztkowej, która pozwala na ocenę skuteczności leczenia i długoterminową prognozę wyników. Wczesną głęboką remisję (czyli już w połowie fazy indukcji) odnotowano u statystycznie istotnie większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była nadal istotna statystycznie podczas analizy na zakończenie fazy indukcji, a siła badanej interwencji znacznie większa. **Stosowanie obinutuzumabu wiąże się więc z bardzo szybką i trwałą odpowiedzią na leczenie.** Powyższe wnioski zostały potwierdzone faktem, iż **stosowanie obinutuzumabu pozwala na osiągnięcie dłuższego czasu trwania odpowiedzi na leczenie** (statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie). Dodatkowo można przypuszczać, iż **skuteczność obinutuzumabu jest niezmiennie wysoka niezależnie od zastosowanego schematu chemioterapii.**

Chłoniak grudkowy to choroba o wieloletnim przebiegu, w związku z czym w badaniu *GALLIUM* mediany czasu przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. **Odsetek zgonów w tym badaniu był jednak niższy wśród chorych leczonych obinutuzumabem, a ryzyko wystąpienia zgonu wśród chorych przyjmujących obinutuzumab jest mniejsze niż u chorych stosujących rytuksymab.**

Podczas analizy punktów końcowych u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie udowodniono wysoką skuteczność opiniowanej terapii. **Wykazano, że stosowanie obinutuzumabu pozwala na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego**

---

**od zdarzeń takich jak progresja choroby, nawrót, zgon lub NALT** w porównaniu do RTX. Ponadto, wśród chorych leczonych OBI odnotowywano te zdarzenia **istotnie statystycznie rzadziej** niż u chorych, którym podawano RTX. **Czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu także został wydłużony** u chorych stosujących OBI w porównaniu do chorych leczonych RTX.

**Obinutuzumab jest skuteczną terapią także w zakresie wydłużania czasu do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu. Zgon lub konieczność podjęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego występowały rzadziej** wśród chorych leczonych OBI. Różnice są statystycznie istotne.

**U chorych stosujących obinutuzumab odnotowano znaczącą i klinicznie istotną poprawę jakości życia względem wartości początkowych.** Ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy FACT-Lym oraz EQ-5D.

### **Profil bezpieczeństwa**

Podczas analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zdarzeń niepożądanych nieznanych dotychczas zarówno dla ocenianych immunoterapii jak i poszczególnych schematów chemioterapii. U niemal wszystkich chorych biorących udział w badaniu *GALLIUM* wystąpiły zdarzenia niepożądane lub zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Pomimo tego, że częstość występowania niektórych z nich była wyższa wśród chorych stosujących schemat zawierający OBI, nie były to jednak nowe, dotychczas nieopisywane lub niespodziewane reakcje. Wszystkie zgłoszone zdarzenia niepożądane były spójne z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa ocenianych terapii. Zdarzenia niepożądane w ujęciu ogólnym występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych grupach, jednak zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej podczas stosowania OBI niż RTX.

**obinutuzumab jest terapią dobrze tolerowaną.**

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących OBI najczęściej zgłaszano: drugi nowotwór (5,2%), zapalenie płuc (4,9%), gorączkę neutropeniczną (4,9%) oraz neutropenię (3,7%). Natomiast u chorych leczonych RTX najczęściej występowały: neutropenia (4,2%), zapalenie płuc (4,2%), gorączka neutropeniczna (3,2%) oraz drugi

---

nowotwór (2,8%). W prawie wszystkich wyżej wymienionych przypadkach różnice między grupami są nieistotne statystycznie (z wyjątkiem drugiego nowotworu).

Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie przyjmującej obinutuzumab były: reakcje związane z infuzją OBI (59,0%), neutropenia (48,6%), poważna neutropenia (43,9%), nudności (46,9%), zmęczenie (36,0%) i zaparcia (35,3%). W grupie przyjmującej rytuksymab były to: reakcje związane z infuzją RTX (48,9%), nudności (46,6%), neutropenia (43,6%), poważna neutropenia (37,9%), zmęczenie (36,5%) i zaparcia (31,5%). W przypadku większości wymienionych zdarzeń niepożądanych różnica między grupami jest statystycznie nieistotna (z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją i poważnej neutropenii).

Należy mieć na względzie, że reakcje związane z infuzją (w tym ciężkie) uznane za związane z leczeniem występowały statystycznie istotnie częściej wśród chorych stosujących obinutuzumab.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania obinutuzumabu dotyczą m.in. reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych), zespołu rozpadu guza, neutropenii, małopłytkowości, pogorszenia przebiegu współistniejących chorób serca, zakażeń (w tym HBV) i PML.

Do *Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* dla leku Gazyvaro® najczęściej zgłaszano: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego (szczególnie często neutropenia), zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (szczególnie często gorączka), nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (szczególnie często reakcje związane z infuzją). Z kolei do *Centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* u chorych leczonych obinutuzumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

---

Chłoniak grudkowy jest chorobą w większości przypadków nieuleczalną, o powoli postępującym, wieloletnim przebiegu. Dlatego celem leczenia powinna być skuteczna kontrola choroby, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu przy minimalnej toksyczności terapii i zachowaniu dobrej jakości życia. Udowodniono wysoką skuteczność leku Gazyvaro® i wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dla leku Gazyvaro® obowiązuje plan zarządzania ryzykiem precyzujący działania mające zapewnić jak najbezpieczniejsze stosowanie tego produktu leczniczego. Szczególnym zainteresowaniem objęte są takie zdarzenia jak: trombocytopenia, neutropenia, opóźniony deficyt limfocytów B we krwi, immunogenność oraz zapalenie kłębuszków nerkowych o podłożu immunologicznym.

[Redacted text block]

**Stosunek korzyści do ryzyka stosowania OBI jest pozytywny.**

**Wnioski końcowe**

---

Obinutuzumab stosowany u chorych na FL w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym remisję jest technologią o udowodnionej skuteczności. Zastosowanie leku Gazyvaro® ma kluczowy wpływ na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu bez jednoczesnego niekorzystnego wpływu na jakość życia chorych i profil bezpieczeństwa.

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. W analizowanej populacji chorych istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych skutecznych terapii wpływających na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie a więc i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W badaniu *GALLIUM* wykazano, że **obinutuzumab istotnie statystycznie i klinicznie wydłuża PFS w porównaniu do rytuksymabu**. Według autorów badania wartość parametru HR może być interpretowana jako 1,5 raza dłuższa mediana w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej jeśli mediany byłyby osiągnięte. U chorych z analizowanej populacji, równie ważny jak skuteczność leczenia jest wpływ terapii na objawy i funkcjonowanie związane z chorobą i zastosowanym leczeniem. Według danych literaturowych przedstawionych szczegółowo w APD objawy związane z chorobą tj. limfadenopatia, zmęczenie, objawy typu B (utrata masy ciała, gorączka, nocne poty), negatywnie wpływają na jakość życia chorych. W związku z powyższym ważne jest by nowe opcje terapeutyczne w analizowanej populacji chorych nie wykazywały negatywnego wpływu na jakość życia chorych.

Obinutuzumab to pierwsze w swojej klasie rekombinowane, humanizowane, poddane glikoinżynierii przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy immunoglobulin G1. W porównaniu do przeciwciał typu I (jakim jest rytuksymabu) obinutuzumab – przeciwciało typu II – charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu cytotoksyczności zależnej od dopełniacza, po zastosowaniu równoważnej dawki. Zastosowanie innowacyjnej terapii skojarzonej pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 (OBI) i chemioterapii. Ponadto, dodatkowe wdrożenie terapii podtrzymującej OBI pozwala na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

---

---

**Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Gazyvaro® stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego.**

## **Dyskusja**

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego* uznano, iż w analizowanej populacji chorych najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną komparatorem, dla produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią jest RTX stosowany także w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie obydwoma produktami kontynuuje się w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.

**Podstawą niniejszej analizy jest randomizowane otwarte badanie *GALLIUM*, przy wykorzystaniu którego możliwe było bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opiniowanej technologii medycznej z wybranym komparatorem. Należy podkreślić, że jest to pierwsze badanie dla obinutuzumabu, do którego włączono wyłącznie wcześniej nieleczonych chorych na iNHL.**

W ramach CHEM w badaniu *GALLIUM* badacze przydzielali chorych do leczenia CHOP, CVP lub bendamustyną podczas indukcyjnego leczenia OBI lub RTX. Pomimo tego, że schemat chemioterapii zawierający CHOP jest najczęściej stosowanym na świecie w tym wskazaniu, lekarze mieli alternatywę. W badaniu *GALLIUM* wykazano porównywalną skuteczność **leczenia podtrzymującego z zastosowaniem OBI, niezależnie od zastosowanej w leczeniu indukcyjnym chemioterapii.** Z kolei w ramieniu z komparatorem nie otrzymano tak jednolitych wyników. Stwierdzono różnice uzależnione od zastosowanej w leczeniu indukcyjnym chemioterapii. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że decyzja o możliwości wyboru pomiędzy różnymi CHEM została podjęta w dużej mierze na podstawie wyników badań klinicznych (m.in. *Salles 2011* – badanie *PRIMA* [17] i *Salles 2013* [16]), gdzie leczenie podtrzymujące RTX było skuteczne niezależnie od zastosowanej wcześniej immunochemioterapii. W badaniu *PRIMA* wcześniej nieleczeni chorzy na FL zostali zrandomizowani do grup przyjmujących jako leczenie indukcyjne immunochemioterapię,

---

a następnie w ramach podtrzymania prowadzono leczenie RTX lub obserwację. W czasie 36 miesięcy ryzyko wystąpienia progresji u chorych leczonych RTX względem chorych poddanych jedynie obserwacji zostało istotnie statystycznie zredukowane (HR=0,55 (95% CI: 0,44; 0,68). Z kolei po 72 miesiącach obserwacji parametr HR dla PFS wynosił 0,58 (95% CI: 0,48; 0,69), czyli skuteczność RTX utrzymywała się.

W odnalezionych dokumentach wytycznych klinicznych większość organizacji wskazała, że terapię podtrzymującą należy przeprowadzić z udziałem RTX w dawce standardowej 375 mg/m<sup>2</sup> co 2 miesiące (1 organizacja opowiedziała się za 3 miesięcznymi przerwami w podawaniu terapii). Z kolei w dokumencie NCCN<sup>41</sup> z 2017 roku znajduje się informacja, że podtrzymanie efektów terapii z wykorzystaniem OBI należy realizować przez podawanie leku co 2 miesiące. W związku z ograniczonymi danymi w tym zakresie (tylko jedna organizacja określa szczegóły stosowania OBI), w przypadku badania *GALLIUM* podjęto decyzję o podawaniu leczenia podtrzymującego co 2 miesiące na podstawie szeroko zakrojonej analizy farmakokinetycznej produktu oraz modelowaniu danych, które wykazały, że podawanie leku co 2 miesiące pozwala na utrzymanie odpowiedniego stężenia leku we krwi, dzięki któremu efekt terapeutyczny zostaje podtrzymany. Taki schemat podawania jest ponadto zgodny ze schematem z jakim powszechnie stosowany jest RTX w tym wskazaniu.

W badaniu *GALLIUM* pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS oceniany przez badacza (INV). Punkt ten uznano za nadrzędny względem PFS ocenianego przez niezależną komisję (IRC) ze względu na dostęp badaczy do szerszego spektrum danych pozwalających na dokładniejszą ocenę stanu chorego niż na podstawie tylko standardowych kryteriów odpowiedzi na leczenie. Badacze mogli poddać dodatkowej analizie m.in. objawy kliniczne, obraz histologiczny guzów oraz czynniki mogące potencjalnie wpływać na zwiększenie węzłów chłonnych, takie jak zakażenia. W związku z powyższym punkt ten uznano nie tylko za istotny klinicznie ale także za doskonale odzwierciedlający praktykę kliniczną. Podczas projektowania badania założono, że ocena IRC może być o około 10% niższa od INV. Pomimo wskazanych różnic w dostępie do danych, wyniki badania *GALLIUM* pokazują znaczną zgodność w ocenie INV jak i IRC. PFS oceniano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi na leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) z 2007 roku. Zmodyfikowane kryteria zawierały oprócz TK i MRI także ocenę za pomocą PET.

<sup>41</sup> ang. *National Comprehensive Cancer Network* - amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów



---

Są one najbardziej rozpowszechnionym narzędziem do oceny iNHL, a przy tym najbardziej właściwym i są zgodne z stosowaną praktyką kliniczną. Zarówno w ocenie badacza (INV), jak i **niezależnej komisji wykazano, że zastosowanie obinutuzumabu wiąże się z istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym PFS**, w porównaniu do chorych z grupy otrzymującej rytuksymab.

Warto nadmienić, że w badaniu *PRIMA* mediana PFS także nie została osiągnięta, nawet po 6 latach terapii podtrzymującej RTX. Przyjmując jednak założenie, że mediana PFS dla RTX mogłaby wynosić 6 lat, można by przypuszczać, że mediana PFS dla OBI może mieścić się w zakresie od 6 do 9 lat. Zauważalnym jest fakt, że wyniki PFS nie znajdują odzwierciedlenia w wynikach OS. Przebieg chłoniaka grudkowego jest jednak powolny, a chorzy mogą żyć wiele lat, jednak będą u nich występowały progresje i nawroty. Zgon występuje więc znacznie rzadziej niż progresja lub nawrót choroby. W pierwszym etapie przeglądu przeprowadzanego w niniejszej analizie odnaleziono przegląd systematyczny *Tan 2017*, którego autor wskazuje, że efekt terapeutyczny w badaniach dotyczących immunoterapii w chorobach nowotworowych był lepszy dla PFS niż dla OS. Jest to spodziewane zjawisko w badaniach, do których włączani są chorzy z nowotworem o powolnym przebiegu (co potwierdzono także w badaniu *GALLIUM*). W blisko połowie badań wykazano istotność statystyczną dla PFS, ale nie dla OS. Jak już opisano wcześniej, różnice te wynikają ze specyfiki choroby, przy której nie należy się spodziewać wystąpienia dużej liczby zgonów nawet przy wielu latach obserwacji.

W zakresie ORR (bez analizy PET) na zakończenie fazy indukcyjnej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami – taki wynik również był spodziewany. Należy jednak wspomnieć, że analiza MRD wykazała, iż zastosowanie OBI zamiast RTX wiąże się z osiągnięciem głębszej odpowiedzi na leczenie, a ocena ORR z wykorzystaniem PET daje wyniki, dla których różnica pomiędzy grupami jest już istotna statystycznie. Skłania to do wnioskowania, że w wyniku szczegółowych analiz (a więc bardziej wiarygodnych) otrzymywane są wyniki, które pozwalają na stwierdzenie istotnej statystycznie różnicy między grupami. Te wyniki są spójne z pierwszorzędowym punktem końcowym – INV PFS. Wyniki uzyskane w badaniu *GALLIUM* dla ramienia z komparatorem są bardzo zbliżone do wyników dla RTX przedstawionych w badaniu *PRIMA* (publikacja *Salles 2011*).

Należy nadmienić, że częstość występowania IRR w badaniu *GALLIUM* była niższa niż w innych badaniach, w których stosowano leczenie obinutuzumabem (u chorych na iNHL

---

i CLL). W badaniu włączonym do niniejszej analizy częstość tych zdarzeń wynosiła 59% i 49% (w tym poważnych u 7% i 4%) odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Natomiast w badaniu GAUSS (publikacja *Sehn 2015* [19]) IRR wystąpiły u 74% i 51% chorych (w tym poważnych u 11% i 5%) odpowiednio w grupie OBI i RTX. Także w badaniu GADOLIN (publikacja *Sehn 2016* [18]) częstość ta była większa, w grupie otrzymującej OBI zdarzenia wystąpiły u 69% chorych (w tym poważnych u 11%). Z kolei w badaniu CLL11 (publikacja *Goede 2014* [6]) u chorych na CLL przyjmujących OBI + chlorambucyl częstość tych zdarzeń wynosiła 66%, a u chorych leczonych RTX + chlorambucyl 38%. Poważne IRR odnotowano aż u 20% chorych stosujących OBI w połączeniu z chlorambucylem (wszystkie wystąpiły podczas pierwszej infuzji). W badaniu GREEN (publikacja *Leblond 2016* [11]) także otrzymano podobne wyniki, gdzie raportowano IRR o dowolnym nasileniu u 63% chorych, natomiast poważne u 18% chorych. Może nasuwać się więc wniosek, że stosowanie OBI we wnioskowanej populacji chorych jest bezpieczniejsze pod względem IRR niż w innych populacjach, w których OBI jest zarejestrowany do stosowania.

**Na podstawie uzyskanych wyników badania GALLIUM stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej.** Wyniki porównania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na **znaczną przewagę skuteczności** obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (m.in. w zakresie istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia PFS) w porównaniu do RTX stosowanego także w skojarzeniu z chemioterapią. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo terapii OBI+CHEM jest akceptowalne.

Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wykazała, że prawdopodobnie ryzyko to w badaniu GALLIUM jest średnie. Ryzyko wystąpienia błędu selekcji (ang. *selection bias*) oraz ryzyko wystąpienia błędu wynikające z ukrycia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało określone jako niskie. Ze względu na to, że GALLIUM jest badaniem otwartym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji oceniono jako wysokie. Ryzyko błędu związanego z oceną punktów końcowych zostało ocenione jako wysokie dla punktów końcowych ocenianych wyłącznie przez badaczy i jako niskie dla punktów końcowych ocenianych przez badaczy i niezależny komitet. Z kolei w przypadku punktów końcowych, w których chorzy samodzielnie oceniali skuteczność leku (kwestionariusze PRO), ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie jest znane. Ryzyko

wystąpienia błędu systematycznego związanego z wykluczeniem (ang. *attrition bias*) oceniono na wysokie, ze względu na znaczącą utratę, możliwy związek powodów utraty chorych z badania z punktami końcowymi (progresja choroby) oraz jako niskie ze względu na przedstawienie opisu utraty chorych i równomierność utraty pomiędzy grupami. Dla oceny tego ryzyka ważne jest również to, że większość punktów końcowych przedstawiono dla populacji ITT, jednakże nie dla wszystkich (np. jakość życia przedstawiono dla <70% chorych). Ryzyko błędów związane z raportowaniem oceniono jako wysokie. Nie wszystkie punkty końcowe uwzględnione wstępnie w protokole zostały przedstawione w publikacji *Marcus 2017*. Wyniki te zostały jednak przedstawione w abstraktach konferencyjnych lub dostarczone przez Zamawiającego.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym podejściem do opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach, czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W trakcie wyszukiwania nie znaleziono informacji dotyczących żadnego innego badania klinicznego oceniającego badaną interwencję w porównaniu do RTX w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanej populacji. Ryzyko wystąpienia błędów publikacji związane z opóźnieniem publikowania dotyczące innych badań niż zawarte w analizie można prawdopodobnie ocenić jako niskie.

Jakość danych pochodzących z badania *GALLIUM* wg zaleceń GRADE oceniono jako **średnią**. Jest to badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, III fazy, nadal trwające. Należy zaznaczyć, że w protokole badania wskazano, że ze względu na to, że badanie jest otwarte w celu zminimalizowania wystąpienia zafałszowań (ang. *bias*) podjęto procedury takie jak zastosowanie kryteriów odpowiedzi na leczenie *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (wg *Cheson 2007* [3]) do oceny odpowiedzi na leczenie i progresji choroby. Wskazano również na zaangażowanie IDMC w celu monitorowania bezpieczeństwa chorych oraz na brak dostępu personelu sponsora do danych o skuteczności i bezpieczeństwie w poszczególnych ramionach badania przed publikacją wyników. Według zaleceń GRADE oceniono także wagę punktów końcowych ocenianych w badaniu włączonym do analizy. Stwierdzono, iż wszystkie oceniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa punkty

---

końcowe: PFS, odpowiedź na leczenie, OS, DFS, EFS, TTNALT, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa mają **wagę krytyczną**.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniona jest na podstawie jakości badań. Wyniki analizy oparte zostały na jednym badaniu randomizowanym, otwartym, z liczną i reprezentatywną grupą chorych. Populacja przedstawiona w badaniu *GALLIUM* (chorzy na FL) jest w pełni spójna z populacją wnioskowaną. W badaniu tym brali udział także chorzy na MZL, jednak zostali oni oddzielnie zrandomizowani, a wyniki dla tej grupy chorych nie były uwzględniane w niniejszej analizie. Badanie nie zostało jeszcze zakończone, a wyniki nie są ostateczne. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy należy ocenić jako **średnią**.

Wiarygodność zewnętrzną analizy także została oceniona jako **średnia**. W raporcie uwzględniono jedynie badanie randomizowane, nie odnaleziono badań pozwalających na odniesienie uzyskanych wyników do praktyki klinicznej (obserwacyjnych), a tym samym określenie stopnia w jakim uzyskane wyniki można przenieść na populację polską jest utrudnione. W ramach niniejszej analizy wykonano szeroką uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa dla wnioskowanej interwencji oraz oceniono stosunek korzyści do ryzyka stosowania OBI.

Cechą charakterystyczną chłoniaków z komórek B, w tym iNHL jest ekspresja antygenu CD20. Lek Gazyvaro® (obinutuzumab) należy do klasy immunoglobulin typu II, które rozpoznają molekułę CD20 na powierzchni komórek typu B. Badania przedkliniczne potwierdziły udział obinutuzumabu w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał oraz fagocytozy zależnej od przeciwciał. OBI w porównaniu do RTX jest związany z obniżoną cytotoksycznością zależną od dopełniacza i zwiększoną indukcją bezpośredniej śmierci komórek. Zastosowanie innowacyjnej terapii skojarzonej OBI i CHEM pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 i chemioterapii, a wdrożenie dodatkowo terapii podtrzymującej OBI pozwala na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie [5].

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Jest to trudna do leczenia jednostka chorobowa, a skutecznie działające opcje terapeutyczne w analizowanej populacji chorych są ograniczone jedynie do RTX. W analizowanej populacji chorych istnieje więc niezaspokojona potrzeba wprowadzenia wartościowej opcji terapeutycznej znacząco wpływającej na wydłużenie czasu

---

---

przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i nieobniżonej jakości życia. U chorych z analizowanej populacji, równie ważny jak skuteczność leczenia jest wpływ terapii na objawy i funkcjonowanie związane z chorobą i zastosowanym leczeniem. Według danych literaturowych objawy związane z chorobą tj. limfadenopatia, zmęczenie, objawy typu B (utrata masy ciała, gorączka, nocne poty) negatywnie wpływają na jakość życia chorych. W związku z powyższym ważne jest, by nowe opcje terapeutyczne w analizowanej populacji chorych wykazywały wpływ na wydłużenie PFS bez jednoczesnego negatywnego wpływu na jakość życia chorych. Wyniki badania *GALLIUM* wskazują, że terapia zawierająca OBI wpływa na wydłużenie PFS przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia chorego.

Podsumowując, zastosowanie obinutuzumabu wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie redukcją ryzyka progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych na FL, przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia związaną z chorobą. Profil bezpieczeństwa ocenianej terapii jest akceptowalny. **Zasadnym jest więc stosowanie i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Gazyvaro® stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego.**

---

## Załączniki

### 7..1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

**Tabela 65.**

**Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla obinutuzumabu w populacji docelowej**

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicentre, Phase III, Open Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) + Chemotherapy Compared to Rituximab + Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders.	NCT01332968 (baza <i>ClinicalTrials.gov</i> ) 2010-024132-41 ( <i>EU ClinicalTrials Register</i> )	Badanie trwające, chorzy nie są już rekrutowani	Hoffmann-La Roche	RCT, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii OBI + CHEM (indukcja), a następnie OBI (terapia podtrzymująca) względem RTX + CHEM (indukcja), a następnie RTX (terapia podtrzymująca) u chorych na zaawansowanego iNHL.	Lipiec 2011	Przewidywana na sierpień 2021

## 7..2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 66.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	gazyvaro OR gazyva OR obinutuzumab OR afutuzumab OR "R 7159" OR R7159 OR "R-7159" OR "GA 101" OR GA101 OR "GA-101" OR "RO 5072759" OR RO5072759 OR "RO-5072759"	290	157	976 <sup>^^</sup>
#2	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	13 019 623	n/d	13 724 406 <sup>^^^</sup>
#3	#1 AND #2	203	157 <sup>^</sup>	670

<sup>^</sup>liczba publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL (II etap) wynosiła 147, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 10 (I etap), w tym Technology Assessment – 8, Cochrane Reviews – 2

<sup>^^</sup>tn

<sup>^^^</sup>pt

Data wyszukiwania: 5.10.2017 r.

## 7..3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 67.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
	obinutuzumab	9


Baza	Strategia	Wynik
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Gazyvaro OR Gazyva	4
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	obinutuzumab	438
	Gazyvaro OR Gazyva	370
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	obinutuzumab OR Gazyvaro OR Gazyva	2
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	obinutuzumab OR Gazyvaro OR Gazyva	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	obinutuzumab	38
	Gazyvaro OR Gazyva	31
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	obinutuzumab	108
	Gazyvaro OR Gazyva	108
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	obinutuzumab	46
	Gazyvaro OR Gazyva	36
<b>URPLWMPB</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	obinutuzumab	0
	Gazyvaro	
	Gazyva	

Data wyszukiwania: 5.10.2017 r.



## 7..4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tan 2017 [27]		
METODYKA		
<p><b>Przegląd systematyczny z metaanalizą</b>  <b>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;</li> <li>2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;</li> <li>3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;</li> <li>4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Nie;</li> <li>5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak.</li> </ol> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IA;  <b>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):</b> ClinicalTrials.gov; baza została przeszukana w czerwcu 2016 r.;  <b>Liczba publikacji włączonych:</b> 51;  <b>Sponsor:</b> brak informacji</p>		
CEL PRZEGLĄDU		
<p>Celem przeglądu było porównanie wielkości efektu terapeutycznego pomiędzy OS a PFS w badaniach dla immunoterapii stosowanej w onkologii i zatwierdzonej przez FDA, których wyniki opublikowano w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov.</p>		
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ		
<p><b>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ eksperymentalne badania kliniczne fazy II do IV przeprowadzone wśród chorych z nowotworem, dla których są dostępne wyniki w przeszukiwanym rejestrze;</li> <li>⊕ immunoterapia zatwierdzona przez FDA;</li> <li>⊕ ryzyko względne (HR) oraz odpowiadające 95%-owe przedziały ufności dla OS i PFS;</li> <li>⊕ badania kliniczne z grupą kontrolną dla immunoterapii porównanej z placebo lub brakiem terapii lub dla immunoterapii w leczeniu dodanym (politerapia) w porównaniu do leczenia w monoterapii.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ badania przeprowadzone w populacji innej niż z nowotworem;</li> <li>⊕ badania obserwacyjne lub bez grupy kontrolnej;</li> <li>⊕ leki niezatwierdzone przez FDA;</li> <li>⊕ brak wyników zarówno dla OS i PFS;</li> <li>⊕ immunoterapia w obu ramionach badania;</li> <li>⊕ badania wieloramienne.</li> </ul>		
INTERWENCJA	LICZBA BADAŃ	WSKAZANIE
Obinutuzumab	1	Białaczka
Rytuksymab	3	Białaczka
Ofatumumab	1	Białaczka
Alemtuzumab	1	Białaczka

<b>Tan 2017 [27]</b>		
Bewacyzumab	15	Rak jajników/jajowodów/otrzewnowy
		Rak płuc drobnokomórkowy
		Rak jelita grubego
		Rak płuc, niedrobnokomórkowy
		Rak piersi
		Szpiczak mnogi
		Rak trzustki
		Rak prostaty
Panitumumab	5	Rak głowy i szyi
		Rak jelita grubego
Ramucirumab	7	Rak żołądka, przełyku, żołądkowo-przełykowy
		Rak wątroby
		Rak płuc, niedrobnokomórkowy
		Rak piersi
		Rak jelita grubego
Cetuksymab	7	Rak głowy i szyi
		Rak piersi
		Rak jelita grubego
		Rak płuc, niedrobnokomórkowy
		Rak żołądka
Lenalidomid	2	Szpiczak mnogi
		Rak prostaty
Ziv-aflibercept	2	Rak płuc, niedrobnokomórkowy
		Rak jelita grubego
Ipilimumab	3	Rak prostaty
		Rak płuc, niedrobnokomórkowy
		Czerniak
Pomalidomid	1	Szpiczak mnogi
Trastuzumab	2	Rak żołądka
		Rak piersi
Pertuzumab	1	Rak jajników
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
 stosunek ryzyka względnego (HR) dla PFS względem OS.		

## 7..5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

Tabela 68.  
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
		Tan 2017
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Nie
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Nie
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Nie
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Nie
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Nie
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Nie
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Nie
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Nie
Suma punktów		3

- ⊕ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ⊕ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊕ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

## 7..6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy

### GALLIUM (Marcus 2017 [25], protokół badania, DoZ)

#### METODYKA

##### Badanie randomizowane, otwarte, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe

**Opis metody randomizacji:** tak, zastosowano hierarchiczny schemat dynamicznej randomizacji z trzema poziomami. Ponadto, podano informację, że chorych na chłoniaka grudkowego (FL, ang. *follicular lymphoma*) przydzielono w stosunku 1:1 do dwóch grup stosujących obinutuzumab i chemioterapię (terapia indukcyjna OBI + CHEM, a następnie u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie – terapia podtrzymująca OBI) oraz rytuksymab i chemioterapię (terapia indukcyjna RTX + CHEM, a następnie u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie – terapia podtrzymująca RTX). Oddzielnie zrandomizowano chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) w stosunku 1:1 do dwóch grup analogicznie jak w przypadku FL. Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją względem zastosowanej chemioterapii (CHOP, CVP, BEN), FLIPI (grupa niskiego ryzyka, grupa umiarkowanego ryzyka, grupa wysokiego ryzyka) oraz regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Europa Wschodnia, Ameryka Południowa i Środkowa, Ameryka Północna, Azja, Inne). Chorych zrandomizowano za pomocą IxRS (ang. *Interactive voice or web-based response system*) – powiadomienia telefonicznego na zasadzie wybierania tonowego lub za pośrednictwem komputera z dostępem do Internetu.

##### Zgodnie z protokołem do analizy włączone tylko populację chorych na chłoniaka grudkowego (FL).

**Zaślepienie:** nie; jednak mimo tego, że badanie jest otwarte, personel sponsora nie ma dostępu do danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w poszczególnych grupach chorych przed oficjalnym zakończeniem gromadzenia wyników badania. Ocena dokonywana przez niezależną komisję jest prowadzona z zaślepieniem względem przydziału chorych do grup i oceny badacza.

**Opis metody zaślepienia:** n/d;

**Opis utraty chorych z badania:** tak, łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 334 (27,8%) z 1202 zrandomizowanych chorych w tym:

- ⊕ w grupie stosującej OBI + CHEM – 162 (27,0%) z 601 chorych.

Przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego utracono 7 chorych bez podania przyczyny.

**Na etapie leczenia indukcyjnego** przedwcześnie badanie zakończyło łącznie 37 (6,2%) chorych: 19 (3,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; 5 (0,8%) chorych z powodu progresji choroby, 3 (0,5%) chorych z powodu zgonu, 5 (0,8%) chorych wycofało zgodę, 2 (0,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,2%) chory z powodu decyzji podjętej przez lekarza oraz 2 (0,3%) chorych z innych przyczyn.

Do leczenia podtrzymującego nie zakwalifikowano 18 chorych.

**Na etapie leczenia podtrzymującego** badanie przedwcześnie ukończyło łącznie 118 (19,6%) chorych: 37 (6,2%) z powodu progresji choroby, 51 (8,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 15 (2,5%) z powodu decyzji podjętej przez lekarza, 5 (0,8%) chorych wycofało zgodę, 3 (0,5%) z powodu zgonu, 2 (0,3%) z powodu niestosowania do zaleceń, 1 (0,2%) chory z powodu utraty z obserwacji oraz 4 (0,7%) chorych z innych przyczyn.

- ⊕ w grupie stosującej RTX + CHEM – 182 (30,3%) z 601 chorych.

Przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego utracono 3 chorych bez podania przyczyny.

**Na etapie leczenia indukcyjnego** przedwcześnie badanie zakończyło łącznie 47 (7,8%) chorych: 19 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych; 14 (2,3%) chorych z powodu progresji choroby, 5 (0,8%) chorych z powodu decyzji lekarza, 3 (0,5%) chorych wycofało zgodę, 2 (0,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,2%) z powodu zgonu, 1 (0,2%) chory z powodu niestosowania się do zaleceń, a 2 (0,3%) chorych z innych przyczyn.

Do leczenia podtrzymującego nie zakwalifikowano 24 chorych.

**Na etapie leczenia podtrzymującego** badanie przedwcześnie ukończyło łącznie 132 (22,0%) chorych: 64 (10,6%) z powodu progresji choroby, 38 (6,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (8,3) chorych z powodu decyzji podjętej przez lekarza, 10 (1,7%) chorych wycofało zgodę, 4 (0,7%)

**GALLIUM (Marcus 2017 [25], protokół badania, DoZ)**

z powodu zgonu, 1 (0,2%) chory z powodu utraty z obserwacji, 1 (0,2%) chory z powodu naruszenia protokołu oraz 3 (0,5%) z innych przyczyn.

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

**Skala Jadad:** 3/5;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Genentech (Stany Zjednoczone), F. Hoffmann–La Roche, Ltd (pozostałe kraje);

**Liczba ośrodków:** około 250 ośrodków w 30-40 krajach;

**Okres obserwacji:** Okres obserwacji obejmuje leczenie indukcyjne (6-8 cykli leczenia) i podtrzymujące (2 lata), a następnie dodatkową obserwację, której czas trwania zależy od punktu końcowego – w przypadku PFS jest to 5 lat (całkowity czas obserwacji to około 78 miesięcy) lub do zgonu chorego (w przypadku OS).

Po 5 latach lub w przypadku progresji choroby, chorzy będą nadal monitorowani pod kątem oceny czasu przeżycia, podjęcia nowego leczenia (NALT) lub progresji choroby, aż do zakończenia badania.

Całkowity przewidywany czas obserwacji to około 10,2 roku od włączenia do badania pierwszego chorego.

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

Pierwszorzędownym celem badania jest wykazanie, że czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie OBI + CHEM i RTX + CHEM jest równoważny. Jednocześnie badanie było zaprojektowane tak, by przy 80% mocy testu statystycznego wykazać przewagę OBI + CHEM vs RTX + CHEM odzwierciedlającą mniejsze (o 26%) ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu ( $HR=0,74$ ). W przypadku, kiedy wartość parametru HR dla tego punktu końcowego wyniesie  $>1$  niezależny zespół do spraw monitorowania danych (IDMC) zastrzega sobie prawo do zakończenia badania ze względu na jego bezcelowość (ustalana na podstawie wartości granicznej O'Brien-Fleming funkcji rozkładu beta). IDMC może również wydać rekomendację dotyczącą zakończenia badania, jeśli różnica między grupami w całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) wyniesie  $<3\%$  na korzyść OBI + CHEM.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ histologicznie potwierdzona diagnoza CD20+ iNHL pochodzącego z komórek B: FL (stopień złośliwości histologicznej 1-3a), śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej, węzłowy chłoniak strefy brzeżnej lub pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej;
- ⊕ III lub IV stadium zaawansowania choroby lub II stadium z dużą masą guza (ang. *bulk disease*) (masa węzłowa  $\geq 7$  cm);
- ⊕ chorzy na chłoniaka grudkowego wymagający leczenia, co definiowano jako wystąpienie przynajmniej jednego z następujących kryteriów: duża masa guza (ang. *bulk disease*) – węzłowa lub pozawęzłowa masa  $\geq 7$  cm; miejscowe objawy lub odstępstwa od właściwego funkcjonowania organów, spowodowane progresją choroby; obecność objawów typu B; chłoniak pozawęzłowy, niedobór krwinek spowodowany chłoniakiem, objawowe powiększenie śledziony oraz zajęcie przynajmniej 3 węzłów chłonnych ( $\geq 3$  mm);
- ⊕ chorzy wymagający leczenia zgodnie z kryteriami GELF<sup>42</sup> (dotyczy chorych na chłoniaka grudkowego);
- ⊕ obecność co najmniej jednego dwuwymiarowo mierzonego ogniska ( $>2$  cm w jego największej szerokości w badaniu tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego);
- ⊕ wiek  $\geq 18$  lat;
- ⊕ 0, 1 lub 2 stan sprawności wg ECOG;
- ⊕ wyniki badań laboratoryjnych w normie (dopuszczalne są nieprawidłowości związane z NHL): hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dl, całkowita liczba neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi  $75 \times 10^9/l$ ;

<sup>42</sup> fr. *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires* – grupa badawcza chłoniaka grudkowego

**GALLIUM (Marcus 2017 [25], protokół badania, DoZ)**

- ⊕ chorzy z objawowym śledzionowym, węzłowym lub nie żołądkowym pozawęzłowym chłoniakiem strefy brzeżnej nowopowstałym lub w przypadku nawrotu po terapii miejscowej (np. operacyjnej, radioterapii), którzy wymagają leczenia wg oceny badacza;
- ⊕ chorzy z objawami żołądkowego węzłowego chłoniaka (z ujemnym wynikiem H. pylori) nowopowstałym lub w przypadku nawrotu po terapii miejscowej (np. operacyjnej lub radioterapii) i wymagają leczenia wg oceny badacza, lub z dodatnim wynikiem H. pylori, w przypadku gdy choroba utrzymuje się, następuje jej progresja lub nawrót po terapii antybiotykowej, a chorzy wymagają leczenia wg oceny badacza;
- ⊕ zgoda na stosowanie antykoncepcji. W przypadku chorych mężczyzn, którzy nie poddani zostali chirurgicznej sterylizacji – zgoda na stosowanie mechanicznych metod zapobiegania ciąży w trakcie i 3 miesiące po terapii oraz dodatkowo stosowanie antykoncepcji przez partnerki. W przypadku chorych kobiet w wieku reprodukcyjnym, które nie zostały poddane chirurgicznej sterylizacji – zgoda na równoczesne stosowanie dwóch metod antykoncepcji w trakcie terapii i co najmniej 12 miesięcy po jej zakończeniu.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ ostre reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w historii choroby;
- ⊕ nadwrażliwość na którykolwiek z leków badanych i wrażliwość na białka mysie i mannitol;
- ⊕ chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego, chłoniaki opon miękkich lub histologicznie potwierdzone dowody transformacji do chłoniaka o wysokim stopniu agresywności lub rozlanego chłoniaka z dużych komórek B;
- ⊕ stopień złośliwości histologicznej 3b dla FL;
- ⊕ SLL (ang. *small lymphocytic lymphoma* – chłoniak z małych limfocytów) lub WM (ang. *Waldenström's macroglobulinemia* – makroglobulinemia Waldenströma);
- ⊕ I stadium zaawansowania według Ann Arbor;
- ⊕ wcześniejsza chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia NHL (ostatnia dotyczy chorych na FL). MTX stosowany w niskich dawkach 7,5-20 mg/tydz. u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie jest uznawany za chemiaoterapię. Zalecano zaprzestanie stosowania MTX na 2-3 tyg. przed rozpoczęciem badań;
- ⊕ regularne przyjmowanie kortykosteroidów cztery miesiące przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii (z wyjątkiem stosowania we wskazaniach innych niż NHL w dawce równoważnej ≤30 mg prednizonu dziennie);
- ⊕ potwierdzona diagnoza PML w historii choroby;
- ⊕ nowotwory złośliwe w historii choroby (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub rak płaskonabłonkowy skóry lub raka szyjki macicy *in situ* w dowolnym momencie przed rozpoczęciem badania; inne nowotwory wyleczone operacyjnie, bez nawrotów w ciągu ≥5 lat);
- ⊕ dane wskazujące na obecność niekontrolowanej współtowarzyszącej choroby uniemożliwiającej udział w badaniu lub mogącej wpłynąć na wyniki, włączając w to choroby układu krążeniowego oraz choroby płuc;
- ⊕ aktywne bakteryjne, wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycobacterium* oraz pasożytnicze zakażenia (wykluczając grzybicze infekcje paznokci) lub inny przypadek infekcji wymagający leczenia dożylnymi antybiotykami lub hospitalizacji w ciągu czterech tygodni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia. U chorych z podejrzeniem utajonej gruźlicy, diagnoza musi zostać potwierdzona przez test wydzielania interferonu gamma;
- ⊕ LVEF<sup>43</sup> <50% zmierzone za pomocą obrazowania MUGA<sup>44</sup> lub echokardiogramu dla chorych przyjmujących CHOP;
- ⊕ szczepienie żywymi drobnoustrojami co najmniej 28 dni przed randomizacją;
- ⊕ niedawny, niezwiązany z główną chorobą, poważny zabieg chirurgiczny co najmniej cztery tygodnie przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia;
- ⊕ nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (chyba, że są związane z NHL);

<sup>43</sup> ang. *left ventricular ejection fraction* – frakcja wyrzutowa lewej komory serca

<sup>44</sup> ang. *multigated radionuclide angiography* – wielobramkowa angiografia radioizotopowa

<b>GALLIUM (Marcus 2017 [25], protokół badania, DoZ)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zakażenie przewlekłe HBV, HCV, HIV<sup>45</sup>, HTLV 1<sup>46</sup>;</li> <li>⊕ ciąża, karmienie piersią;</li> <li>⊕ szacowana długość życia &lt;12 miesięcy;</li> <li>⊕ udział w innym badaniu klinicznym co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu lub w trakcie badania.</li> </ul>		
Parametr	Grupa badana (OBI+ CHEM)	Grupa kontrolna (RTX+ CHEM)
Liczba chorych	601	601
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (26-88)	58 (23-85)
Mężczyźni, n (%)	283 (47,1)	280 (46,6)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	75,0 (35,3-155,0)	32,4 (158,0)
Region geograficzny, n (%)	Europa Wschodnia	78 (13,0)
	Europa Zachodnia	294 (48,9)
	Ameryka Północna	75 (12,5)
	Azja	92 (15,3)
	Inne	62 (10,3)
Stadium zaawansowania według Ann Arbor w momencie diagnozy, n (%)	I	10 (1,7) N=598
	II	41 (6,9) N=598
	III	208 (34,8) N=598
	IV	339 (56,7) N=598
Ryzyko na podstawie FLIPI, n (%)	Niskie (0-1)	128 (21,3)
	Umiarkowane (2)	224 (37,3)
	Wysokie (≥3)	249 (41,4)
Zastosowana chemioterapia, n (%)	Bendamustyna	345 (57,4)
	CHOP	195 (32,4)
	CVP	61 (10,1)
Liczba chorych wykazujących obecność objawów typu B, n (%)	201 (33,4)	206 (34,3) N=600
Liczba chorych z zajęciem szpikiem kostnym, n (%)	318 (53,7) N=592	295 (49,3) N=598
Liczba chorych z zajęciami obszarami pozawęzłowymi, n (%)	392 (65,2)	396 (65,9)
Liczba chorych z <i>bulk disease</i> (≥7 cm), n (%)	255 (42,5) N=600	271 (45,2) N=600

<sup>45</sup> ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności

<sup>46</sup> ang. *human T-cell leukemia* – wirus ludzkiej białaczki z komórek T 1

<b>GALLIUM (Marcus 2017 [25], protokół badania, DoZ)</b>		
<b>Czas od zdiagnozowania choroby do randomizacji, mediana (zakres) [miesiące]</b>	1,5 (0,1-121,6) N=598	1,4 (0,0-168,1)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b></p> <p><u>Leczenie indukcyjne (OBI + CHEM)</u></p> <p>Cykl 1. – obinutuzumab w dawce 1 000 mg i.v. w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1., 8. i 15. dniu 28 / 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Cykle 2.-6. / 2.-8. – obinutuzumab w dawce 1 000 mg i.v. w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego 28 / 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>OBI podaje się w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ BEN (i.v., w 1. i 2. dniu każdego cyklu w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m<sup>2</sup>, sześć 28-dniowych cykli leczenia, podawana wraz z prednizonem / prednizolonem / metyloprednizolonem podawanym także w 1. dniu 1. cyklu);</li> <li>⊕ CHOP (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metyloprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu + 2 dodatkowe cykle OBI w monoterapii);</li> <li>⊕ CVP (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metyloprednizolonem podawanym także w dniach 1-5 każdego cyklu).</li> </ul> <p>Zastosowany w badaniu schemat CHOP obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ cyklofosfamid w dawce 750 mg / m<sup>2</sup> i.v. 1. dnia każdego z sześciu 21-dniowych cykli;</li> <li>⊕ doksorubicynę w dawce 50 mg / m<sup>2</sup> i.v. 1. dnia każdego z sześciu 21-dniowych cykli;</li> <li>⊕ winkrystynę w dawce 1,4 mg / m<sup>2</sup> (maksymalna dawka – 2,0 mg) i.v. 1. dnia każdego z sześciu 21-dniowych cykli;</li> <li>⊕ prednizon w dawce 100 mg p.o. 1.-5. dnia każdego z ośmiu 21-dniowych cykli. Dopuszcza się jego zamianę na prednizolon (100 mg) w przypadku chorych z krajów lub regionów o ograniczonym dostępie do prednizonu bądź u chorych preferujących prednizolon. Jeżeli ze względu na brak dostępu w danym kraju lub regionie nie jest możliwe zastosowanie prednizonu i prednizolonu, możliwa jest jego zamiana na metyloprednizolon w dawce 80 mg.</li> </ul> <p>Zastosowany w badaniu schemat CVP obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ cyklofosfamid w dawce 750 mg / m<sup>2</sup> i.v. 1. dnia każdego z ośmiu 21-dniowych cykli;</li> <li>⊕ winkrystynę w dawce 1,4 mg / m<sup>2</sup> (maksymalna dawka – 2,0 mg) i.v. 1. dnia każdego z ośmiu 21-dniowych cykli;</li> <li>⊕ prednizon w dawce 100 mg p.o. 1.-5. dnia każdego z ośmiu 21-dniowych cykli. Dopuszcza się jego zamianę na prednizolon (100 mg) w przypadku chorych z krajów lub regionów o ograniczonym dostępie do prednizonu bądź u chorych preferujących prednizolon. Jeżeli ze względu na brak dostępu w danym kraju lub regionie nie jest możliwe zastosowanie prednizonu i prednizolonu, możliwa jest jego zamiana na metyloprednizolon w dawce 80 mg.</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące (OBI w monoterapii), prowadzone u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (CR lub PR)*</u></p> <p>Dawka 1 000 mg obinutuzumabu i.v. w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b></p> <p><u>Leczenie indukcyjne (RTX+CHEM)</u></p> <p>Cykle 1.-6./8. – rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego 28 / 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>RTX podaje się w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ BEN (i.v., w 1. i 2. dniu każdego cyklu w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m<sup>2</sup>, sześć 28-dniowych cykli leczenia, podawana wraz z prednizonem / prednizolonem / metyloprednizolonem podawanym także w 1. dniu 1. cyklu);</li> </ul>		



### GALLIUM (Marcus 2017 [25], protokół badania, DoZ)

- ⊕ CHOP (standardowe dawki, sześć 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu + 2 dodatkowe cykle RTX w monoterapii);
- ⊕ CVP (standardowe dawki, osiem 21-dniowych cykli leczenia, podawany w 1. dniu każdego cyklu wraz z prednizonem / prednizolonem / metylprednizolonem podawanym także w dniach 2-5 każdego cyklu).

Leczenie podtrzymujące (RTX w monoterapii), prowadzone u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (CR lub PR)\*

Dawka 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. rytuksymabu w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

#### Leczenie dodatkowe:

Chorzy stosujący wcześniej hormonalną terapię zastępczą, doustną antykoncepcję, inne terapie podtrzymujące lub terapie antywirusowe (prewencja HBV) powinni kontynuować leczenie.

Dozwolone jest stosowanie zgodnie z obowiązującymi w danym kraju wytycznymi rasbirykazy, antybiotyków, leków przeciwwirusowych, G-CSF, leków łagodzących objawy związane z drogą podania leku (np.: paracetamol, antagoniści receptorów H1 i H2, tlenoterapia, agoniści receptora β2, epinefryna, kortykosteroidy), mieloidalny czynnik wzrostu, mesna.

Zabronione jest stosowanie: cytostatyków (z wyjątkiem metotreksatu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów), immunoterapeutyków (innych niż badane), radioterapii, terapii hormonalnej (z wyjątkiem antykoncepcji, hormonalnej terapii zastępczej, octanu megesterolu) oraz innych terapii wpływających na leczenie NHL.

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe

##### uwzględnione w analizie:

- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany przez badacza (INV PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany przez niezależną komisję (IRC PFS) – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ jakość życia (oceniana za pomocą kwestionariuszy FACT-Lym i EQ-5D) – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego (OS) – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od objawów choroby oceniany przez badacza (INV EFS) – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ czas przeżycia od osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu oceniany przez badacza (INV DFS) – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniany przez badacza – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ czas do rozpoczęcia kolejnej terapii – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) oceniana przez badacza na zakończenie leczenia indukcyjnego – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) oceniana przez niezależną komisję na zakończenie leczenia indukcyjnego – drugorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ analiza punktów końcowych w podgrupach i MRD – eksploracyjne punkty końcowe;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

##### niewzględnione w analizie z powodu niespełniania kryteriów włączenia:

- ⊕ punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki badanego leku;
- ⊕ punkty końcowe przedstawione dla populacji MZL oraz dla populacji ogólnej (FL + MZL);
- ⊕ inne eksploracyjne punkty końcowe niż wskazane powyżej.

\* u chorych ze stabilizacją choroby po zakończeniu leczenia indukcyjnego prowadzono obserwację

## 7..7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 69.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Alduaij 2011</i> [35]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą chłoniaka nieziarniczego.
<i>Anastasia 2016</i> [36]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Burton 2010</i> [37]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą chłoniaka nieziarniczego.
<i>Cameron 2013</i> [38]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Cang 2012</i> [39]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą CD20-pozytywnego chłoniaka nieziarniczego lub białaczką limfocytową.
<i>Castinello 2017</i> [40]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą chłoniaka nieziarniczego lub chłoniaka grudkowego.
<i>Chamuleau 2010</i> [41]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą CD20-pozytywnego złośliwego chłoniaka. Interwencja OBI + chlorambucyl, RTX + chlorambucyl oraz chlorambucyl w monoterapii.
<i>Chiappella 2011</i> [42]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą chłoniaka nieziarniczego.
<i>Czuczman 2010</i> [43]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą białaczki limfocytowej, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B lub innego chłoniaka nieziarniczego.
<i>Edelmann 2016</i> [44]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Gagez 2014</i> [45]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Goede 2015</i> [46]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Howard 2016</i> [47]	Niewłaściwa populacja	Populacja chorych z nawrotem lub z oporną formą chłoniaka nieziarniczego lub białaczką limfocytową.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kassam 2009</i> [48]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Klein 2013</i> [49]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Badania in vitro i in vivo na modelach zwierzęcych.
<i>Knepper 2017</i> [50]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Kobayashi 2009</i> [51]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Ma 2017</i> [52]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Martin 2008</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Martinez-Calle 2016</i> [54]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Merli 2015</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Owen 2012</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych z nawrotem lub z oporną formą białaczki limfocytowej, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B lub innego chłoniaka niezziarniczego.
<i>Owen 2014</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Owen 2017</i> [58]	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd materiałów konferencyjnych. Brak nowych danych do badania <i>GALLIUM</i> .
<i>Reichert 2011</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Reichert 2013a</i> [60]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Reichert 2013b</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Reichert 2014</i> [62]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Robak 2011</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy nawrotowych lub opornych form CD20-pozytywnych złośliwych nowotworów, chłoniaków niezziarnicznych i białaczki limfocytowej.
<i>Schmidt 2014</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych na chłoniaka grudkowego z nawrotem choroby lub opornością na leczenie.
<i>Seiler 2012a</i> [65]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Publikacja w j. niemieckim.
<i>Seiler 2012b</i> [66]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Sorigue 2016</i> [67]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Steurer 2012</i> [68]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych na chłoniaka grudkowego z nawrotem choroby lub opornością na leczenie.
<i>Steurer 2014</i> [69]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych na białaczkę limfocytową.
<i>Suzuki 2015</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook. Dotyczy chorych na białaczkę limfocytową.
<i>Tobinai 2017</i> [71]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Vacchelli 2015</i> [72]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Witkowska 2016</i> [73]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Yamaguchi 2011</i> [74]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

**Tabela 70.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Gibansky 2014</i> [75]	Niewłaściwe punkty końcowe.	Badanie przedstawia model farmakokinetyczny dla OBI. OBI w dawkach 400 mg, 800 mg, 1600 mg oraz w dawce 1000 mg w dniu 1. i 8. pierwszego cyklu.
<i>Grigg 2017</i> [76]	Niewłaściwa interwencja.	Badanie GAUDI. Schemat dawkowania OBI + CHEM w dniach 1. i 8. pierwszego cyklu.

## 7..8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 71.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 72.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 73.**  
**Skala AMSTAR**

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć

Pytanie		Publikacja
		Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- ⊗ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

**Tabela 74.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>



**Tabela 75.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacja) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie</b>	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
<b>Inne źródła błędów</b>	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 76.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 7..9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 77.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

**Tabela 78.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

**Tabela 79.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu czas do zdarzenia

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

## 7..10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 80.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [10]
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [10]
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [10]
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań.</li> </ul>	Tak, Rozdział 3.4, 3.7, 7.6
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.9 i 3.10

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 7.2
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4 i 7.7
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 7.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.6.
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.6.
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.6.
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.6.
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.6.
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.6.
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.9 i 3.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.11

Źródło: opracowanie własne

---

## Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	23
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	28
Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GALLIUM wg zaleceń Cochrane .....	55
Tabela 4. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	58
Tabela 5. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu .....	64
Tabela 6. Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu.....	73
Tabela 7. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby, nawrotu lub zgonu.....	79
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie .....	84
Tabela 9. Ocena choroby resztkowej.....	87
Tabela 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie .....	90
Tabela 11. Częstość występowania progresji choroby, nawrotu lub zgonu u chorych, u których w czasie trwania badania uzyskano CR, PR lub BOR.....	92
Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego.....	94
Tabela 13. Częstość występowania zgonu .....	96
Tabela 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego .....	99
Tabela 15. Czas trwania EFS.....	100
Tabela 16. Częstość występowania progresji choroby, nawrotu, zgonu lub NALT .....	101
Tabela 17. Czas trwania DFS.....	102

---

---

Tabela 18. Częstość występowania progresji choroby lub zgonu u chorych z CR lub BOR.....	104
Tabela 19. Czas do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu.....	106
Tabela 20. Częstość rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub wystąpienia zgonu.....	108
Tabela 21. Prawdopodobieństwo nierozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub przeżycia całkowitego .....	109
Tabela 22. Zmiana wyniku kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych .....	111
Tabela 23. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych .....	115
Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.....	118
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem.....	120
Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania .....	122
Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem .....	124
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.....	127
Tabela 29. Częstość występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) .....	133
Tabela 30. Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego.....	142
Tabela 31. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu immunologicznego.....	146
Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania .....	148
Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego .....	151

---



---

Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca .....	153
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych.....	157
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	160
Tabela 37. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit .....	163
Tabela 38. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych .....	168
Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej .....	170
Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych.....	173
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.....	175
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	178
Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	180
Tabela 44. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych .....	183
Tabela 45. Częstość występowania nowotworów łagodnych złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) .....	186
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego .....	194
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania .....	200
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń psychicznych .....	202
Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego.....	204
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń serca .....	206
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych .....	209

---

---

Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	211
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit .....	214
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej .....	218
Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	221
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych .....	224
Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania .....	226
Tabela 58. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach .....	229
Tabela 59. Zmiana poziomu IgG .....	230
Tabela 60. Częstość występowania obniżenia poziomu Ig .....	231
Tabela 61. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Gazyvaro® – istotne zdefiniowane ryzyko.....	240
Tabela 62. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Gazyvaro® - istotne potencjalne zagrożenia i brakujące informacje .....	243
Tabela 63. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych.....	245
Tabela 64. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych obinutuzumabem .....	247
Tabela 65. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla obinutuzumabu w populacji docelowej .....	265
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	266
Tabela 67. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	266

---

---

Tabela 68. Skala AMSTAR.....	270
Tabela 69. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	277
Tabela 70. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	279
Tabela 71. Kryteria Cook.....	280
Tabela 72. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	280
Tabela 73. Skala AMSTAR.....	281
Tabela 74. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	283
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	284
Tabela 76. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	286
Tabela 77. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	287
Tabela 78. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....	287
Tabela 79. Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu czas do zdarzenia.....	287
Tabela 80. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	288

## Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I .....	26
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....	33

---

---

## Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
  2. Cella D., Webster K., Cashy J. i in., *Development of a measure of health-related quality of life for non-Hodgkin's lymphoma clinical research: the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym)* [abstract]. *Blood* 2005;106:abstract 750; <http://www.bloodjournal.org/content/106/11/750?sso-checked=true> (data dostępu: 2.10.2017 r.)
  3. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. i in., *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, VOLUME 25 NUMBER 5 FEBRUARY 10 2007, <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2006.09.2403> (data dostępu: 2.10.2017 r.)
  4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
  5. European Medicines Agency, *Assessment report. Obinutuzumab (Gazyvaro®)*, 28 April 2016, 1-82
  6. Goede V., Fischer K., Busch R., i in., *Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions*, *N Engl J Med* 2014;370:1101–10
  7. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328: 1490
  8. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 2.10.2017 r.)
  9. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
  10. Dziadek K., Gajowniczek E., Mularczyk A., *Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u wcześniej*
-

---

*nieleczonych dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2016, 1-156*

11. Leblond V., Dilhuydy M.-S., Foà R., i in., *Preliminary safety data from the phase 3b GREEN study of obinutuzumab (G) alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)*, *Haematologica* 2016;101(s1):149;  
<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/135183/vronique.leblond.preliminary.safety.data.from.the.phase.3b.green.study.of.html?f=p6m3e968o12143> (data dostępu: 2.10.2017 r.)
  12. Ocana A., Tannock I. F., *When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?*, *JNCI*, Vol. 103, Issue 1 January 5, 2011, 16-20
  13. Pickard A. S., Neary M. P., Cella D., *Estimation of Minimally Important Differences in EQ-5D Utility and VAS Scores in Cancer*, *Health and Quality of Life Outcomes*, 5 (2007): 70. *PMC*. Web. 12 June 2017
  14. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx> (data dostępu: 2.10.2017 r.)
  15. *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*
  16. Salles G., Seymour J. F., Feugier P, i in., *Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy*, *Blood* 2013; 122:509
  17. Salles G., Seymour J. F., Offner F. i in., *Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial*, *Lancet* 2011;377:42–51
  18. Sehn L. H., Chua N., Mayer J., i in., *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin*
-

---

*lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial*, Lancet Oncol 2016;17:1081–93

19. Sehn L. H., Goy A., Offner F. C., i in., *Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study*, J Clin Oncol 2015;33:3467–74
20. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020.
21. Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., *Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 3, 138–145

#### **Badania włączone do analizy:**

22. Davies A., Trask P., Demeter J. i in., *Health-related quality of life results from the phase III GALLIUM study of obinutuzumab-based and rituximab-based therapy in patients with previously untreated advanced indolent non-hodgkin lymphoma*, Haematologica. Conference: 22th Congress of the European Hematology Association. Spain. 102 (pp 190-191), 2017. Date of Publication: June 2017, <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181789/andrew.davies.health-related.quality.of.life.results.from.the.phase.iii.html> (data dostępu: 2.10.2017 r.)
  23. EUR clinical trial register; *Clinical trial results: A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) Plus Chemotherapy Compared with Rituximab Plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders*; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015504-25/results> (data dostępu: 2.10.2017 r.)
  24. Hiddemann W., Barbui A.M., Canales Albendea M.A. i in., *Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab in previously untreated follicular lymphoma in the randomised phase III GALLIUM study: analysis by chemotherapy regimen*, Hematological Oncology Volume 35, Issue Supplement S2 June 2017 Pages 117–119
-

- 
25. Marcus R., Davies A., Ando K. i in., *Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma*, N Engl J Med 2017;377:1331-44
26. Pott C., Hoster E., Kehden B. i in., *Minimal residual disease in patients with follicular lymphoma treated with obinutuzumab or rituximab as first-line induction immunochemotherapy and maintenance in the phase 3 GALLIUM study.*, Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206 YR: 2017 VL: 128 NO: 22 (no pagination) PG: 1-8
27. Tan A., Porcher R., Crequit P. i in., *Differences in Treatment Effect Size Between Overall Survival and Progression-Free Survival in Immunotherapy Trials: A Meta-Epidemiologic Study of Trials With Results Posted at ClinicalTrials.gov.*, J Clin Oncol. 2017 Apr 4:JCO2016712109
28. Trotman J., Barrington S., Belada D. i in., *Prognostic value of PET-CT after first line immunochemotherapy for follicular lymphoma in the phase III GALLIUM study*, Hematological Oncology Volume 35, Issue Supplement S2 June 2017 Pages 38-39

**Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:**

29. *Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Gazyvaro®*;
30. Committee for Orphan Medicinal Products, *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation*, Date of Publication: 19 Aug 2016, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2016/08/WC500212094.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/08/WC500212094.pdf) (data dostępu: 2.10.2017 r.);
31. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 9-12 January 2017*, Date of Publication: 9 Feb 2017, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2017/04/WC500225782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/04/WC500225782.pdf) (data dostępu: 2.10.2017 r.);
32. *Summary of the risk management plan (RMP) for Gazyvaro (obinutuzumab)*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002799/WC500167094.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002799/WC500167094.pdf) (data dostępu: 2.10.2017 r.);
-

- 
33. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 2.10.2017 r.);
34. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu: 2.10.2017 r.)

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap):**

35. Alduaij W., Illidge T.M, *The future of anti-CD20 monoclonal antibodies: Are we making progress?*, Blood. 117 (11) (pp 2993-3001), 2011. Date of Publication: 17 Mar 2011
36. Anastasia A., Rossi G., *Novel drugs in follicular lymphoma*, Mediterranean journal of hematology and infectious diseases YR: 2017 VL: 8 NO: 1) (no pagination PG: 22-29
37. Burton J.D., Goldenberg D.M, *New agents and approaches to the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma.*, Expert Opinion on Emerging Drugs. 15 (4) (pp 569-583), 2010. Date of Publication: December 2010
38. Cameron F., McCormack P.L, *Obinutuzumab: first global approval.*, Drugs. 2014 Jan;74(1):147-54
39. Cang S., Mukhi N., Wang K., Liu D., *Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy*, Journal of Hematology and Oncology. 5 (no pagination), 2012. Article Number: 64. Date of Publication: 2012
40. Castellino A., Santambrogio E., Nicolosi M., i in., *Follicular lymphoma: the management of elderly patient*, Mediterranean journal of hematology and infectious diseases YR: 2017 VL: 9 NO: 1) (no pagination) PG: 139-47
41. Chamuleau M.E.D., van de Loosdrecht A.A., Huijgens P.C., *Monoclonal antibody therapy in haematological malignancies.*, Current Clinical Pharmacology. 5 (3) (pp 148-159), 2010. Date of Publication: 2010
42. Chiappella A., Vitolo U., *Highlights in lymphoma: Overview of the 11th International Conference on Malignant Lymphoma.*, Expert Review of Hematology. 4 (5) (pp 491-494), 2011. Date of Publication: October 2011
-



- 
43. Czuczman M.S., Gregory S.A., *The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies.*, *Leukemia and Lymphoma*. 51 (6) (pp 983-994), 2010. Date of Publication: June 2010
44. Edelmann J., Gribben J.G., *Obinutuzumab for the treatment of indolent lymphoma.*, *Future Oncology*. 12 (15) (pp 1769-1781), 2016. Date of Publication: August 2016.
45. Gagez A.-L., Cartron G., *Obinutuzumab: A new class of anti-CD20 monoclonal antibody.*, *Current Opinion in Oncology*. 26 (5) (pp 484-491), 2014. Date of Publication: September 2014
46. Goede V., Klein C., Stilgenbauer S., *Obinutuzumab (GA101) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and other B-cell non-hodgkin's lymphomas: a glycoengineered type II CD20 antibody.*, *Oncology research and treatment*. 38 (4) (pp 185-192), 2015. Date of Publication: 2015
47. Howard S.C., Trifilio S., Gregory T.K. i in., *Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review*, *Annals of Hematology*. 95 (4) (pp 563-573), 2016. Date of Publication: 01 Mar 2016
48. Kassam S., Montoto S., *New treatment options for the management of non-Hodgkin lymphoma.*, *Memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2 (2) (pp 94-99), 2009. Date of Publication: June 2009
49. Klein C., Lammens A., Schafer W. i in., *Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties.*, *mAbs*. 5 (1) (pp 22-33), 2013. Date of Publication: January-February 2013
50. Knepper T.C, Saller J., Walko C.M., *Novel and Expanded Oncology Drug Approvals of 2016-PART 2: New Options in the Management of Hematologic Malignancies.*, *Oncology (Williston Park)*. 2017 Feb 15,31(2):138-46
51. Kobayashi Y., *Recent advances in the treatment of follicular lymphoma.*, *International Journal of Clinical Oncology*. 14 (3) (pp 191-196), 2009. Date of Publication: June 2009.
-

- 
52. Ma B., Ujjani C., *The clinical development of obinutuzumab for the treatment of follicular lymphoma.*, Cancer Management and Research. 9 (pp 103-113), 2017. Date of Publication: 10 Apr 2017
53. Martin P., Furman R.R., Ruan J. i in., *Novel and Engineered Anti-B-Cell Monoclonal Antibodies for Non-Hodgkin's Lymphoma.*, Seminars in Hematology. 45 (2) (pp 126-132), 2008. Date of Publication: April 2008
54. Martinez-Calle N., Figueroa-Mora R., Villar-Fernandez S. i in., *Obinutuzumab in follicular lymphoma.*, Drugs of Today. 52 (12) (pp 643-651), 2016. Date of Publication: December 2016
55. Merli M., Ferrario A., Maffioli M. i in., *Investigational therapies targeting lymphocyte antigens for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma.*, Expert Opinion on Investigational Drugs. 24 (7) (pp 897-912), 2015. Date of Publication: 01 Jul 2015
56. Owen C., Stewart D.A., *Obinutuzumab for the treatment of lymphoproliferative disorders.*, Expert Opinion on Biological Therapy. 12 (3) (pp 343-351), 2012. Date of Publication: March 2012
57. Owen C.J., Stewart D.A., *Obinutuzumab for B-cell malignancies.*, Expert Opinion on Biological Therapy. 14 (8) (pp 1197-1205), 2014. Date of Publication: August 2014
58. Owen C., MacDonald D., Aw A., Christofides A., *Updates from the 2016 American society of hematology annual meeting: Practice-changing studies in untreated follicular lymphoma.*, Current Oncology. 24 (1) (pp 52-60), 2017. Date of Publication: 2017
59. Reichert J.M., *Antibody-based therapeutics to watch in 2011.*, mAbs. 3 (1) (pp 76-99), 2011. Date of Publication: January-February 2011
60. Reichert J.M., *Which are the antibodies to watch in 2013?*, mAbs. 5 (1) (pp 1-4), 2013. Date of Publication: January-February 2013
61. Reichert J.M., *Antibodies to watch in 2013: Mid-year update.*, mAbs. 5 (4) (pp 513-517), 2013. Date of Publication: July-August 2013
-

- 
62. Reichert J.M., *Antibodies to watch in 2014.*, mAbs. 6 (1) (pp 5-14), 2014. Date of Publication: January/December 2014
63. Robak T., Robak E., *New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies*, BioDrugs. 2011 Feb 1,25(1):13-25
64. Schmitt A., Soubeyran P., *New drugs for follicular lymphoma in older adults.*, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 14 (5) (pp 657-664), 2014. Date of Publication: 2014
65. Seiler T., Dreyling M., *Antibody therapy of malignant lymphoma. An overview.*, Onkologe. 18 (9) (pp 770-778), 2012. Date of Publication: September 2012
66. Seiler T.M., Hiddemann W., *Advances in the management of follicular lymphoma.*, Current Opinion in Oncology. 24 (6) (pp 742-747), 2012. Date of Publication: November 2012
67. Sorigue M., Ribera J.-M., Motllo C., Sancho J.-M., *New drugs for follicular lymphoma.*, Leukemia Research. 49 (pp 38-46), 2016. Date of Publication: 01 Oct 2016
68. Steurer M., *ASH update 2011: Chronic lymphocytic leukemia and indolent lymphoma.*, Memo - Magazine of European Medical Oncology. 5 (3) (pp 178-181), 2012. Date of Publication: September 2012
69. Steurer M., *ASH Update 2013: Chronic lymphocytic leukemia and indolent lymphoma.*, Memo - Magazine of European Medical Oncology. 7 (3) (pp 141-143), 2014. Date of Publication: 01 Sep 2014
70. Suzuki M., Kato C., Kato A., *Therapeutic antibodies: Their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies.*, Journal of Toxicologic Pathology. 28 (3) (pp 133-139), 2015. Date of Publication: 03 Aug 2015
71. Tobinai K., Klein C., Oya N., Fingerle-Rowson G., *A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients with B-Cell Malignancies.*, Advances in Therapy. 34 (2) (pp 324-356), 2017. Date of Publication: 01 Feb 2017
-

- 
72. Vacchelli E., Pol J., Bloy N. i in., *Trial watch: Tumor-targeting monoclonal antibodies for oncological indications.*, *Oncolmmunology*. 4 (1) (pp 985940), 2015. Date of Publication: 02 Jan 2015
73. Witkowska M., Smolewski P., *Development of anti-CD20 antigen-targeting therapies for B-cell lymphoproliferative malignancies - The state of the art.*, *Current Drug Targets*. 17 (9) (pp 1072-1082), 2016. Date of Publication: 01 Jul 2016
74. Yamaguchi A., Usami K., Masuda K., *Current technological development of antibody therapeutics.*, *Immunology, Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry*. 11 (1) (pp 21-32), 2011. Date of Publication: 2011

**Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap):**

75. Gibiansky E., Gibiansky L., Carlile D.J. i in. *Population pharmacokinetics of obinutuzumab (GA101) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma and exposure-response in CLL.*, *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. 3 (10) (no pagination), 2014. Article Number: e144. Date of Publication: 01 Jan 2014
76. Grigg A., Dyer M.J.S., Diaz M.G. i in., *Safety and efficacy of obinutuzumab with CHOP or bendamustine in previously untreated follicular lymphoma.*, *Haematologica*. 102 (4) (pp 765-772), 2017. Date of Publication: 31 Mar 2017
-