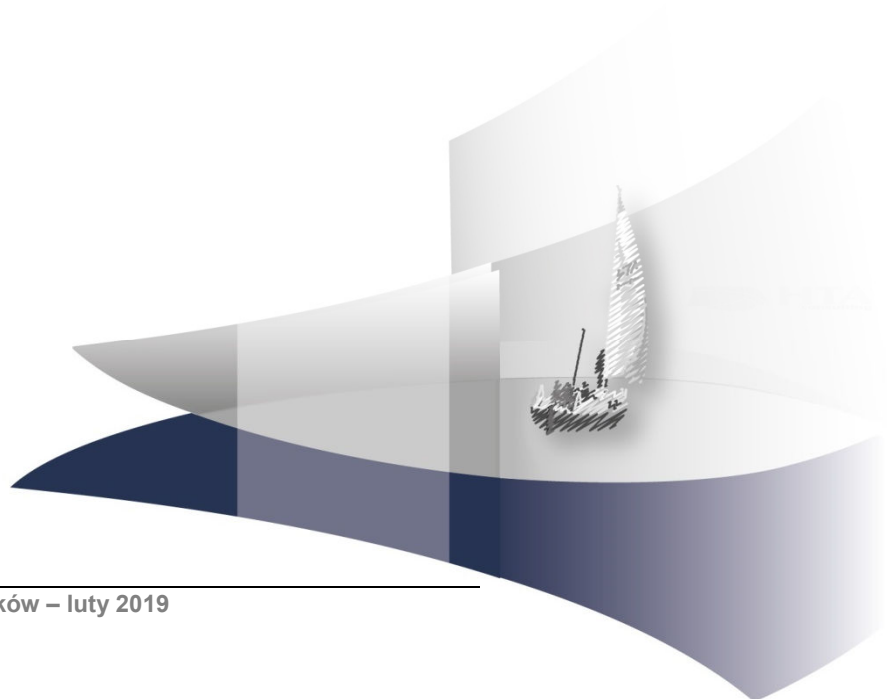


ANALIZA KLINICZNA

IBRUTYNIB (IMBRUVICA®) W TERAPII PACJENTÓW Z OPORNOŚCIĄ LUB SZYBKĄ WZNOWĄ PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ PO UPRZEDNIO ZASTOSOWANYM LECZENIU SYSTEMOWYM

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	17
2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	18
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	19
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	19
2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	20
2.6. Analiza statystyczna wyników.....	20
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	21
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	21
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	23
3.2.1. Analiza homogeniczności.....	24
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	29
4.1. Wyniki porównania bezpośredniego	29
4.1.1. Przeżycie całkowite.....	29
4.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	31
4.1.3. Odpowiedź na leczenie.....	35
4.1.4. Jakość życia.....	36
4.1.5. Zaprzestanie terapii.....	38
4.1.6. Bezpieczeństwo	39
4.2. Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem	40
4.2.1. Przeżycie całkowite.....	40
4.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	41
4.2.3. Odpowiedź na leczenie.....	41
4.2.4. Jakość życia.....	42
4.2.5. Zaprzestanie terapii.....	42
4.2.6. Bezpieczeństwo	42

5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA	44
5.1. Efektywność rzeczywista IBR	44
5.2. Porównania pośrednie z SOC.....	45
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	47
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	50
8. WNIOSKI KOŃCOWE	53
9. OGRANICZENIA.....	54
10. DYSKUSJA	55
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	59
12. BIBLIOGRAFIA	60
13. SPIS TABEL	73
14. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	76
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	77
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	81
ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ	92
C.1. RESONATE	92
C.1.1. Skuteczność.....	92
C.1.2. Zaprzestanie terapii.....	92
C.1.3. Bezpieczeństwo	94
C.2. Osterborg 2016	101
C.2.1. Przeżycie całkowite.....	101
C.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	101
C.2.3. Odpowiedź na leczenie.....	102
C.2.4. Jakość życia.....	103
C.2.5. Bezpieczeństwo	104
C.2.6. Zaprzestanie terapii.....	106
C.2.7. Analiza w podgrupach.....	107
C.3. Winqvist 2016.....	108
ANEKS D. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	110
ANEKS E. BADANIA KLINICZNE W TOKU	115
ANEKS F. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA - KOMUNIKATY.....	120

ANEKS G. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)
126

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic lymphocytic leukemia</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CRi	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>)
CTCAE	Kryteria oceny zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
Del(17p)	Delecja 17p
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
IBR	Ibrutynib
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mTP53	Mutacja TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	<i>Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (Number Needed To Treat)</i>
nPR	Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku <i>(Nodular partial response)</i>
OFA	Ofatumumab
OR	Iloraz szans <i>(Odds ratio)</i>
ORR	Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie <i>(Overall response rate)</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall survival)</i>
PD	Progresja choroby <i>(Progressive disease)</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby <i>(Progression-free survival)</i>
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcome)</i>
p.o.	Podanie doustne <i>(Per os)</i>
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie <i>(Partial response)</i>
PR-L	Częściowa odpowiedź z limfocytozą <i>(Partial response with lymphocytosis)</i>
QOL	Jakość życia <i>(Quality Of Life)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
RD	Różnica ryzyka <i>(Risk difference)</i>
RR	Ryzyko względne <i>(Relative risk)</i>
RTX	Rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane <i>(Serious adverse event)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SDi	Stabilizacja choroby <i>(Stable disease)</i>

- SLL** Chłoniak z małych limfocytów
(*Small lymphocytic lymphoma*)
- SOC** Terapia standardowa
(*Standard of care*)
- TTP** Czas do progresji choroby
(*Time to progression*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Imbruvica® (Ibrutinib, IBR) stosowanego u dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, u których nie stwierdza się obecności delecji 17p ani mutacji w genie *TP53*.

■ Zakres analiz (PICO)

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci powyżej 18 r.ż., ze stanem sprawności według WHO 0–2 z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony do 24 miesiąca od rozpoczęcia leczenia systemowego z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 skojarzonego z analogiem puryn lub z bendamustyną w pierwszej linii leczenia, bezpośrednio poprzedzającą kwalifikację do wnioskowanego programu lekowego,
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)), zastosowaną w linii leczenia bezpośrednio poprzedzającą kwalifikację do wnioskowanego programu lekowego.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną, populacja docelowa analizy nie uwzględniała pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*.

Interwencja

Oceniana technologia medyczna obejmuje monoterapię ibrutinibem (IBR) zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem 3 kapsułki po 140 mg raz dziennie (420 mg na dobę).

Komparatory

Komparator dla IBR stanowi terapia standardowa (SOC, ang. *standard of care*).

Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę:

- przeżycia całkowitego,
- przeżycia wolnego od progresji choroby,
- odpowiedzi na leczenie,
- jakości życia,
- toksyczności terapii.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. [1, 2]

Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań randomizowanych oraz prospektywnych badań obserwacyjnych porównujących IBR względem zdefiniowanego komparatora tj. terapii standardowej (SOC, ang. *standard of care*), a w przypadku ich braku badań porównujących IBR z innym komparatorem. Zidentyfikowano tylko 1 badanie RCT oceniające IBR względem ofatumumabu (OFA), który w warunkach polskich nie stanowi komparatora dla IBR (brak refundacji OFA w Polsce), dlatego poszukiwano także badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera (IBR vs SOC) tj. badań porównujących OFA z SOC. W ramach przeszukania poszukiwano także przeglądów systematycznych dotyczących efektywności IBR.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3964 pozycje literaturowe (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i producentów leków oraz rejestry badań w toku. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniały 2 badania RCT, które uwzględniono w ramach porównania pośredniego IBR vs SOC:

- 1 badanie dla porównania IBR vs OFA, będące głównym badaniem rejestracyjnym dla IBR (RESONATE),
- 1 badanie dla porównania OFA vs SOC (Osterborg 2016).

W ramach przeszukania zidentyfikowano również 5 przeglądów systematycznych opisanych w 5 publikacjach dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa IBR oraz jedno badanie oceniające efektywność rzeczywistą IBR.

■ Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie IBR vs OFA

W ramach badania RESONATE wykazano przewagę IBR nad OFA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w populacji ogólnej (HR = 0,37 [0,22; 0,62]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej (HR = 0,13 [0,10; 0,18]),
- odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zarówno w ocenie niezależnej komisji (RR = 15,33 [7,71; 30,48]) jak i w ocenie badacza (RR = 3,63 [2,80; 4,70]),
- Analiza w podgrupach wykazała, że przewaga IBR nad OFA w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dotyczyła wszystkich zdefiniowanych subpopulacji, w tym również pacjentów bez del(17p) oraz populacji z szybkim nawrotem lub brakiem odpowiedzi po zastosowaniu chemioimmunoterapii (tj. subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej).

W warunkach polskich OFA, z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych, nie stanowi komparatora dla IBR, dlatego wyniki tego porównania w sposób bezpośredni nie mogą być wykorzystane przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych w Polsce. Tym niemniej w ramach innego badania RCT wykazano, że OFA w porównaniu z SOC zwiększa odsetek odpowiedzi ogólnych na leczenie oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji, przy braku różnic odnośnie do przeżycia całkowitego. Oznacza to, że OFA jest co najmniej równie skuteczny jak terapia standardowa, a zatem wyniki porównania IBR z OFA można uznać za skrajnie konserwatywny wariant porównania IBR z SOC (faworyzujący SOC).

Porównanie pośrednie IBR vs SOC z dostosowaniem metodą Büchera

Wykazano istotną statystycznie przewagę IBR nad SOC w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,25 [0,12; 0,52])
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,07 [0,04; 0,12]);
- uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie niezależnej komisji (RR = 35,76 [13,08; 97,75]), jak i w ocenie badacza (RR = 4,79 [2,87; 7,99]).

Porównanie pośrednie IBR vs SOC – efektywność rzeczywista

W ramach 3 odnalezionych publikacji prezentujących wyniki porównania pośredniego IBR względem SOC, w ramach których dane SOC pochodziły z rejestrów pacjentów (prezentowały efektywność praktyczną SOC) wykazano, że IBR w porównaniu z SOC:

- zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego od 3 do 4 razy;
- nawet 6-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie IBR vs OFA

Pomimo prawie 2-krotnie dłuższej ekspozycji na IBR niż na OFA w pierwotnej analizie wyników (mediana okresu obserwacji 9,4 miesiące) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ogółem. W grupie leczonej IBR istotnie statystycznie częściej niż w ramieniu OFA występowały zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. Dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 44 miesiące) wskazują na brak sygnałów o niekorzystnym wpływie długoterminowej terapii IBR na pojawienie się toksyczności, czy wystąpienie nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Zauważono natomiast, że wraz z wydłużaniem okresu leczenia zmniejszeniu ulegała częstość występowania wielu AE, w tym również specjalnego zainteresowania ogółem i ≥ 3 stopnia.

Porównanie pośrednie IBR vs SOC z dostosowaniem metodą Büchera

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR a SOC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Stosowanie IBR wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zaprzestania terapii ogółem w porównaniu z SOC.

■ Wyniki analizy jakości życia

Porównanie bezpośrednie IBR vs OFA

Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie znaczącą poprawę jakości życia związaną ze zmęczeniem w skali FACiT-F po 24 tyg. leczenia był wyższy w grupie IBR niż w grupie OFA. Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie znaczącą poprawę jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 mierzoną po 24 tyg. leczenia był numerycznie wyższy wśród chorych leczonych IBR w porównaniu z OFA.

Porównanie pośrednie IBR vs SOC z dostosowaniem metodą Büchera

W badaniach włączonych do porównania pośredniego (RESONATE i Osterborg 2016) stosowano różne metody oceny jakości życia, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pomiędzy IBR a SOC odnośnie jakości życia.

■ Wnioski końcowe

Terapia IBR stosowana u pacjentów z CLL z opornością lub szybkim nawrotem po uprzedniej chemioimmunoterapii jest wysoce skuteczna zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a efekty uzyskiwane w populacji zbliżonej do docelowej są przynajmniej tak samo znamienne jak w populacji ogólnej. IBR cechuje się zdecydowanie silniejszym działaniem przeciwnowotworowym niż aktualnie dostępne terapie, zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie, wydłuża przeżycie wolne od progresji, a w konsekwencji korzystnie wpływa na przeżycie całkowite oraz jakość życia pacjentów. IBR hamuje aktywność kluczowego w patogenezie CLL enzymu – kinazy tyrozynowej Brutona. Obecnie stosowane schematy leczenia oparte na cytostatykach oddziałują na wszystkie dzielące się komórki organizmu. Ponadto IBR jest zalecanym przez wszystkie wytyczne wydane po dacie jego rejestracji i stosowanym w praktyce lekiem u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii CLL. Niepowodzenie chemioimmunoterapii związane jest z bardzo niskim prawdopodobieństwem uzyskania długotrwałej remisji, nawet przy zastosowaniu innego schematu chemioimmunoterapii. [3–6] W analizowanym wskazaniu IBR stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów, którzy aktualnie pozostawieni są bez skutecznej terapii pozwalającej uzyskać remisję CLL, pomimo że jest ona powszechnie dostępna w wielu krajach europejskich.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Imbruvica® (ibrutinib, IBR) stosowanego u chorych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż. w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań; Rysunek 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [7]

Rysunek 1.
PICOS dla analiz dla ibrutinibu stosowanego w ≥II linii leczenia CLL

Populacja

Chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*.

Interwencja

- Ibrutinib w monoterapii w zarejestrowanym dawkowaniu 3 kapsułki po 140 mg raz dziennie (420 mg na dobę)

Komparatory

- Terapia standardowa (SOC, ang. standard of care)

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite pacjentów (OS, overall survival)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, progression-free survival)
- Odpowiedź na leczenie
- Jakość życia
- Toksyczność terapii

Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne
- Badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów (efektywność rzeczywista)
- Przeglądy systematyczne

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia i wyłączenia badań do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- przeprowadzenie kumulacji wyników badań dla punktów końcowych, dla których było to możliwe i uzasadnione,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Analiza kliniczna objęła 2 zapytania, dla których zbudowano jedną strategię wyszukiwania. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie ukierunkowane na odnalezienie badań randomizowanych porównujących IBR względem zdefiniowanego komparatora tj. terapii standardowej (SOC, ang. *standard of care*), a w przypadku ich braku, porównujących IBR z dowolnym komparatorem (zapytanie dla IBR, Tabela 1). Dla ocenianej interwencji zidentyfikowano jedynie badanie RCT dotyczące porównania IBR z ofatumumabem (OFA), niebędącym komparatorem dla IBR ze względu na brak refundacji w Polsce. Wobec tego poszukiwano także badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera tj. badań porównujących OFA z SOC (zapytanie do porównania pośredniego, Tabela 2).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (zapytanie dla IBR)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) bez delecji 17p/mutacji TP53. <p>Populację docelową analiz stanowią „chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego • oporność na chemioterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego <p>Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53". [7]</p> <p>W trakcie procesu selekcji publikacji w pierwszej kolejności poszukiwano badań ściśle odpowiadających populacji docelowej zgodnie z PICOS (Rysunek 1), jednakże ze względu na ograniczoną liczbę dowodów strategia wyszukiwania była konstruowana iteracyjnie, aby możliwa była identyfikacja badań uwzględniających populację szerszą odnośnie do uprzednio zastosowanego leczenia, czasu od nawrotu choroby i obecności oporności na leczenie, a także obecności delecji 17p/mutacji TP53.</p> <p>Włączano badania, w których dostępne były wyniki dla podgrupy bez delecji 17p/mutacji TP53, lub w których w przypadku braku wyników dla takiej podgrupy maksymalnie 10% chorych z całego badania miało potwierdzoną obecność delecji 17p/ mutacji TP53.</p>	
Interwencja	
<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib w monoterapii w zarejestrowanym dawkowaniu 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Komparator	
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia standardowa (SOC, standard of care) <p>W razie braku badań porównujących IBR z SOC dopuszczano badania dla IBR porównanego z innym komparatorem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • X
Punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite pacjentów (OS, overall survival), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, progression-free survival), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka badań	
<ul style="list-style-type: none"> • Kliniczne badania randomizowane, • badania obserwacyjne prospektywne oraz retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów (efektywność rzeczywista), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji • Badania obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów • Opisy pojedynczych przypadków (case study)
Inne	
<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, doniesienia konferencyjne i raporty opublikowane do badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • X

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (zapytanie do porównania pośredniego)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	
Dorośli z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci uprzednio nieleczeni z powodu CLL.
Interwencja	
<ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Komparator	
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia standardowa (SOC, standard of care) 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite pacjentów (OS, overall survival), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, progression-free survival), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa terapii. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka badań	
<ul style="list-style-type: none"> • Kliniczne badania randomizowane 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji • Badania obserwacyjne • Opisy pojedynczych przypadków (case study)
Inne	
<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, doniesienia konferencyjne i raporty opublikowane do badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> • X

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji i interwencji, które połączono operatorami logicznymi. W strategii uwzględniono również słowa kluczowe dla OFA (w wyniku iteracyjnego projektowania strategii) celem identyfikacji badań porównawczych dla tego leku, potencjalnie przydatnych w porównaniu pośrednim. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych i metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków ██████████. W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu.

Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie na końcu opracowania. Niezależne wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziła jedna osoba [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka ([REDACTED]).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [2]

Korzystano z:

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producenta ibrutynibu (Janssen),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w styczniu 2018 roku. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone w czerwcu 2018 roku nie wskazało na nowe publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- kompletność obserwacji (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o dostępne informacje z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks G).

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, status sprawności wg ECOG),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■■■).

2.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

2.6. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków [REDACTED]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka ([REDACTED]).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości *p*. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. [8] Interwencję ocenianą (IBR) i komparator (SOC) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (OFA), wyznaczając ryzyko względne (RR) lub hazard względny (HR) wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI], a następnie obliczono wartości RR/HR wraz z 95%CI dla porównania IBR z SOC.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3964 pozycje literaturowe (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także referencje dostępnych przeglądów systematycznych i badań włączonych do analizy, strony towarzystw naukowych oraz rejestry badań. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję publikacji na podstawie tytułów i abstraktów kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 137 pozycji.

W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie RCT dla porównania IBR vs OFA (RESONATE). Z uwagi na fakt, że OFA nie jest komparatorem dla IBR ze względu na brak refundacji w Polsce, poszukiwano także badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z SOC. W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 1 badanie RCT oceniające OFA względem SOC (Osterborg 2016), które włączono do analizy porównawczej przeprowadzonej metodą Buchera.

Łącznie do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT opisane w 29 publikacjach, 1 badanie efektywności rzeczywistej dla IBR oraz 5 przeglądów systematycznych dla ibrutynibu opisanych w 5 publikacjach (Rysunek 2, Tabela 3).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego IBR z OFA w oparciu o główne badanie rejestracyjne dla IBR (RESONATE, Rozdz. 4.1). OFA nie stanowi wprawdzie komparatora w warunkach polskich, tym niemniej wyniki badania Osterborg 2016 wskazują, że preparat ten w porównaniu z SOC wydłużał PFS, przy zbliżonym wpływie na OS. Zatem OFA wydaje się być co najmniej równie skuteczny (a być może nawet skuteczniejszy) od terapii standardowej (SOC). Niezależnie od tego przeprowadzono porównanie pośrednie IBR z SOC przez wspólną grupę referencyjną, którą w tym przypadku stanowi OFA, a uzyskane rezultaty zaprezentowano w Rozdz. 4.2.

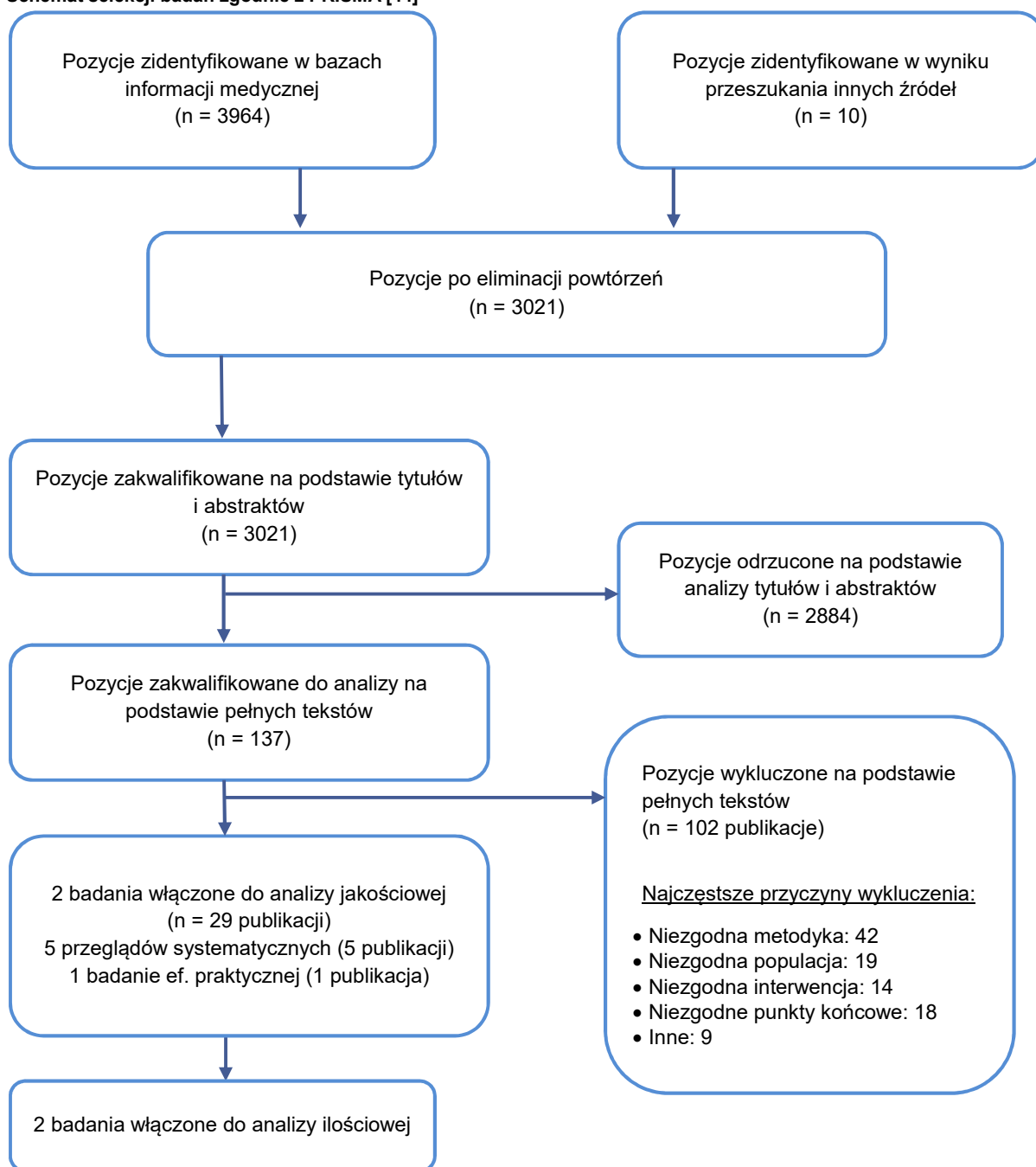
Tabela 3.
Badania włączone do analizy klinicznej dotyczące ibrutynibu

Oceniane leczenie	Rodzaj badania	Publikacja	Ref.
RESONATE			
		Byrd 2014	[9]
		Brown 2018	[10]
		Byrd 2017a (AB)	[11]
IBR vs OFA	RCT	Byrd 2017b (P)	[12]
		NCT01578707; dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[13]
		EMA 2014 (raport)	[14]
		NICE 2016 (raport)	[15]

Oceniane leczenie	Rodzaj badania	Publikacja	Ref.
		FDA 2017 (raport)	[16]
		Barr 2014 (P)	[17]
		Barrientos 2014 (AB)	[18]
		Brown 2014 (AB)	[19]
		Brown 2015 (AB)	[20]
		Brown 2016a (P)	[21]
		Brown 2016b (P/AB)	[22]
		Dearden 2015 (AB)	[23]
		Jones 2016 (P)	[24]
		Montillo 2017a	[25]
		Montillo 2017b (AB)	[26]
		Moreno 2017 (AB)	[27]
		Munir 2015b (AB)	[28]
		Pagel 2016 (AB)	[29]
		Thornton 2015 (AB)	[30]
		Woyach 2016 (AB)	[33]
Osterborg 2016			
		Osterborg 2016*	[34]
		Osterborg 2014	[35]
OFA vs SOC	RCT	Raport ze strony rejestru badań producenta leku (nr 114242)	[36]
		NCT01313689; dane pochodzące z clinicaltrials.gov	[37]
Przeglądy systematyczne dla ibrutynibu			
IBR		Leong 2016	[38]
IBR		Nachtnabel 2014	[39]
IBR	Przegląd systematyczny	Sorensen 2017	[40]
IBR		Yun 2017	[41]
IBR		Caron 2017	[42]
Winqvist 2016			
IBR	Efektywność rzeczywista, NPP w Szwecji, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów	Winqvist 2016	[43]

* Gwiazdką oznaczono publikacje główne.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [44]



3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono charakterystykę oraz ocenę homogeniczności 2 badań RCT włączonych do analizy klinicznej (RESONATE i Osterborg 2016). Badania analizowano pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólną grupę referencyjną stosującą OFA. Uwzględniono zgodność ww. badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu leczenia, raportowanych punktów końcowych oraz wyników uzyskanych w grupach leczonych OFA.

3.2.1. Analiza homogeniczności

3.2.1.1. Metodyka

Badania RESONATE i Osterborg 2016 zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych bez zaślepienia. W badaniu RESONATE porównywano IBR i OFA, natomiast w badaniu Osterborg 2016 porównywano OFA z SOC (chemioterapia lub immunochemioterapia stosowane standardowo u chorych z CLL). W obu badaniach analizę wyników skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), natomiast analizę wyników bezpieczeństwa zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Czas trwania leczenia OFA w obu pracach był porównywalny (mediana: 5,3 mies. vs 5,4 mies.; Tabela 4). Ryzyko błędów w badaniach zgodnie z kwestionariuszem Cochrane oceniono w większości obszarów jako niskie, a wyjątkiem była ocena badania Osterborg 2016 w obszarze oceniającym ryzyko związane z selektywnym raportowaniem wyników, które ze względu na brak dostępu do protokołu badania zostało określone jako niejasne (Aneks, Tabela 36).

Tabela 4.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego

Parametr	RESONATE	Osterborg 2016
Porównanie	IBR vs OFA	OFA vs SOC
Liczebność grup	195 vs 196	79 vs 43
Liczba chorych z delecją 17p	63 vs 64	15 vs 9
Liczba chorych bez delecji 17p	132 vs 131	64 vs 34
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK	TAK
Zaślepienie	NIE	NIE
Analiza wyników (skuteczność)	ITT	ITT
Analiza wyników (bezpieczeństwo)	mITT	mITT
Czas trwania leczenia (mediana)	41 mies. vs 5,3 mies.	5,4 mies. vs 2,1 mies.
Okres obserwacji	44 mies. ^a	OFA 12 mies., SOC 5 mies.

a) Dostępne dane dla 9,4-, 16-, 19- i 44-miesięcznego okresu obserwacji.

3.2.1.2. Populacja

W obu analizowanych badaniach brali udział dorośli pacjenci z aktywną, wymagającą leczenia CLL. W badaniu RESONATE wzięli udział pacjenci uprzednio leczeni przynajmniej jedną terapią systemową, którzy nie kwalifikowali się do terapii analogami puryn z powodu szybkiego nawrotu po uprzedniej chemoimmunoterapii, obecności chorób współistniejących, wieku powyżej 70 lat lub z powodu obecności delecji chromosomu 17p (del(17p)). Z kolei do badania Osterborg 2016 włączono pacjentów uprzednio leczonych przynajmniej dwiema terapiami systemowymi, u których ponadto stwierdzono oporność na fludarabinę. Znalazło to odzwierciedlenie w charakterystyce wyjściowej – mediana liczby

wcześniejszych terapii oraz odsetek pacjentów z del(17p) był większy w badaniu RESONATE w porównaniu z badaniem Osterborg 2016. Badanie RESONATE charakteryzowała ponadto większa liczebność próby w porównaniu z badaniem Osterborg 2016. Mediana wieku była nieznacznie wyższa w badaniu RESONATE.

Podsumowując, pacjentów z badania RESONATE charakteryzował większy odsetek pacjentów z obecnością del(17p) i starszy wiek, natomiast populacja pacjentów z badania Osterborg 2016 charakteryzowała się większą medianą poprzednio stosowanych terapii. Populacje z obu badań były zbliżone pod względem czynników ryzyka (gdzie najgorszym czynnikiem ryzyka jest obecność del(17p) (Tabela 5).

Tabela 5.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji dla badań włączonych do porównania pośredniego

Parametr	RESONATE		Osterborg 2016	
	IBR	OFA	OFA	SOC
Liczebność grup	195	196	79	43
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	67 lat (30–86)	67 lat (37–88)	61,5 lat (46–82)	63,0 lat (40–76)
Płeć (odsetek mężczyzn)	66%	70%	70%	67%
Brak del(17p)	68%	67%	81%	79%
Wcześniejsze leczenie				
Mediana (zakres) wcześniejszych terapii	3 (1–12)	2 (1–13)	4 (2–16)	3 (2–11)
Przynajmniej 3 wcześniejsze terapie	53%	46%	bd	bd
Leki alkilujące (%)	93%	88%	56%	44%
Bendamustyna^a	43%	37%	30%	42%
Analogi puryn^b	85%	77%	100%	100%
P/ciała anty-CD20	94%	90%	10% ^c	26% ^c
Oporność na analogi puryn	45%	45%	100%	100%

a) W przypadku badania Osterborg 2016 odsetek terapii opartych na bendamustynie.

b) W przypadku badania Osterborg 2016 określono odsetek pacjentów stosujących leczenie oparte na fludarabinie (w tym schemat FCR), a lek ten zaliczany jest do analogów puryn.

c) Schematy oparte o rytuksymab.

3.2.1.3. Schematy leczenia

W obu badaniach pacjenci zrandomizowani do grup OFA otrzymywali jednakowy schemat dawkowania terapii, zbliżony był również okres zaplanowanego leczenia (6 mies. lub wcześniejszy moment wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności). W obu badaniach po wystąpieniu progresji choroby dopuszczano cross-over pacjentów z grup kontrolnych do badanych (Tabela 6).

Tabela 6.
Ocena homogeniczności w zakresie schematów leczenia dla badań włączonych do porównania pośredniego

Parametr	RESONATE		Osterborg 2016	
	IBR	OFA	OFA	SOC
Dawkowanie	IBR po w dawce dziennej 420 mg (3x140 mg kapsułka)	OFA iv w 12 dawkach (1 tydz.: 300 mg dawka inicjująca; 2–8 tyg.: 2 000 mg, dawka podawana raz w tyg.; 12,16, 20 i 24 tydz.: 2 000 mg co 4 tyg.)	OFA iv w 12 dawkach (1 tydz.: 300 mg dawka inicjująca; 2– 8 tyg.: 2 000 mg dawka podawana raz w tyg.; 12,16,20 i 24 tydz.: 2 000 mg co 4 tyg.)	Zgodnie z wyborem lekarza, zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem w CLL
Okres zaplanowanego leczenia	Do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	24 tyg. (6 mies.) lub do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	24 tyg. (6 mies.) lub do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	Terapie stosowane do max. 24 tyg. (6 mies.)
Cross-over	Zatwierdzona zmiana protokołu (zmiana około 4 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta) dopuściła możliwość zastosowania cross-over pacjentów z grupy OFA, u których wystąpiła progresja choroby (potwierdzona przez niezależną komisję) i rozpoczęcie leczenia IBR		Pacjenci z grupy SOC z progresją choroby mogli otrzymać terapię ratunkową OFA przez maksymalnie 12 mies.	

3.2.1.4. Punkty końcowe

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS oceniany przez niezależną komisję (ang. *Independent Committee Review*, IRC) z wykorzystaniem kryteriów odpowiedzi na leczenie IWCLL z 2008 roku, przy czym w badaniu RESONATE uwzględniono aktualizację tychże kryteriów z 2012 roku, zgodnie z którą wystąpienie izolowanej limfocytozy nie jest traktowane jako progresja lub brak odpowiedzi (Tabela 7). Aktualizacja wytycznych IWCLL podyktowana była pojawieniem się terapii o nowym mechanizmie działania, którego efektem jest limfocytoza spowodowana redystrybucją limfocytów z węzłów chłonnych do krwi obwodowej. Jest zatem traktowana jako efekt farmakodynamiczny leku i nie może być rozpatrywana jako progresja choroby przy nieobecności innych objawów. Limfocytoza występująca w przypadku leczenia chemio- lub chemioimmunoterapią oznacza natomiast progresję choroby. Zastosowanie kryterium iwCLL 2008 w badaniu Osterborg oraz ich aktualizacji z 2012 roku w badaniu RESONATE nie wpływa zatem na odpowiednio zaniżenie/zawyżenie odsetków pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie. Najnowsze wytyczne iwCLL 2018 uwzględniają izolowaną limfocytozę towarzyszącą ciągłemu leczeniu inhibitorami BTK jako element odpowiedzi częściowej.

Tabela 7.
Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Parametr	RESONATE	Osterborg 2016
I-rzędowy PK (podmiot oceniający)	PFS (ocena niezależnej komisji)	
Kryteria oceny skuteczność	Kryteria IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji z 2012 roku*	Kryteria IWCLL 2008

Parametr	RESONATE	Osterborg 2016
Definicja odpowiedzi na leczenie (ORR)	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (CR + PR)	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (CR + PR)
Podmiot przeprowadzający ocenę	Ocena niezależnej komisji i badacza	Ocena niezależnej komisji i badacza

*Zgodnie z aktualizacją z 2012 roku wystąpienie limfocytozy nie jest decydującym kryterium progresji choroby ani braku skuteczności leczenia. Jest to spowodowane pojawieniem się nowych terapii o mechanizmie działania, który może prowadzić do limfocytozy niezwiązanej z progresją choroby.

3.2.1.5. Wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej – OFA

Mediana PFS w ocenie badacza u pacjentów otrzymujących OFA była zbliżona w obu badaniach (Tabela 8), natomiast zaobserwowano różnice w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego oraz PFS w ocenie niezależnej komisji. Różnice w odniesieniu przeżycia całkowitego prawdopodobnie związane są z tym, że w badaniu RESONATE pacjenci leczeni OFA po wystąpieniu progresji otrzymywali ibrutynib (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 8.
PFS w grupach otrzymujących OFA w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wyniki populacji ITT

Badanie	PFS [mediana]			
	Okres obserwacji [mediana]	Ocena komisji	Okres obserwacji [mediana]	Ocena badacza
RESONATE	9,4 mies.	8,1 mies.	44 mies.	8,1 mies.
Osterborg 2016	12 mies.	5,4 mies.	12 mies.	7,0 mies.

Tabela 9.
OS w grupach otrzymujących OFA w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wyniki populacji ITT

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	OS [mediana]
RESONATE	44 mies.	NR
Osterborg 2016	12 mies.	19,2 mies.

Tabela 10.
ORR w grupach otrzymujących OFA w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wyniki populacji ITT

Ocena	RESONATE	Osterborg 2016
Ocena niezależnej komisji	4% ^a	38% ^c
Ocena badacza	23% ^a 25% ^b	49% ^c

a) Analiza pierwotna (okres obs.: mediana 9,4 mies.)

b) Analiza po okresie obserwacji (okres obserwacji: mediana 19 mies.). W przypadku najdłuższego czasu obserwacji w badaniu RESONATE (mediana 44 mies.) brak danych dla ORR.

c) Okres obserwacji: mediana – OFA 12 mies., SOC 5 mies.

3.2.1.6. Podsumowanie

W analizie homogeniczności nie zaobserwowano niejednorodności w zakresie metodyki oraz zastosowanych schematów leczenia. Zidentyfikowano natomiast różnice odnośnie charakterystyki

wyjściowej pacjentów – w badaniu RESONATE wyższa była mediana wieku oraz wyższy odsetek pacjentów z del(17p), niższa była natomiast mediana liczby wcześniejszych terapii. Ponadto w badaniu RESONATE w grupie OFA dopuszczano zmianę terapii na IBR w przypadku progresji (zgodnie z danymi dla mediany okresu obserwacji równej 44 miesiące takich pacjentów było 68%), co z oczywistych względów nie było możliwe w ramach badania Osterborg 2016. Obie prace różniły się również kryteriami wykorzystywanymi przy ocenie odpowiedzi na leczenie, ale bez wpływu na uzyskiwane w obu badaniach wyniki – zastosowanie kryterium iwCLL 2008 w badaniu Osterborg oraz ich aktualizacji z 2012 roku w badaniu RESONATE nie wpływa na odpowiednio zaniżenie/zawyżenie odsetków pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie.

Pomimo zaobserwowanych różnic pomiędzy badaniami RESONATE i Osterborg 2016 porównanie pośrednie stanowi najlepsze dostępne źródło informacji o względnej skuteczności obu ocenianych interwencji.

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Wyniki porównania bezpośredniego

4.1.1. Przeżycie całkowite

Stosowanie IBR w porównaniu z OFA przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 11). Przeżycie całkowite po 12 miesiącach terapii w grupie leczonej IBR było znamienne wyższe niż w ramieniu kontrolnym. Wysoka skuteczność IBR utrzymała się także w dłuższym horyzoncie czasowym – po 36 mies. od randomizacji przy życiu pozostawało blisko ¼ pacjentów (Tabela 12). Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazuje, że efekty uzyskane dla populacji uczestniczącej w badaniu odnoszą się również do subpopulacji wyodrębnionych ze względu na obecność del(17p), w tym dla pacjentów bez del(17p) (Tabela 13, Rysunek 3).

Tabela 11.
Przeżycie całkowite dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL

Mediana okresu obserwacji	Populacja	IBR		OFA		HR [95%CI]	p ^a
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Analiza pierwotna z cenzurowaniem^b							
9,4 mies.	Ogółem	195	NR [bd]	196	NR [bd]	0,43 [0,24; 0,79]	0,005
19 mies. ^c	Ogółem	195	NR [bd]	196	NR [bd]	0,48 [0,28; 0,80]	0,0038
	Ogółem	195	NR [bd] ^f	196	NR [bd] ^f	0,37 [0,22; 0,62]^d	bd
44 mies.							

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Wyniki pacjentów cenzurowane w momencie zmiany terapii (*cross-over*) z OFA na IBR u pacjentów z potwierdzoną progresją choroby.

c) Na podstawie publikacji Brown 2016a.

d) Na podstawie publikacji Byrd 2017b. Wyniki analizy wrażliwości z dostosowaniem do *cross-over*, przeprowadzonej metodą RPSFT (ang. *Rank Preserving structural failure time*).

Tabela 12.

Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS-rate) dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL

Czas od randomizacji	Populacja	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a
		IBR	OFA			
Analiza pierwotna z cenzurowaniem^b						
12 mies.		176/195 (90%)	159/196 (81%)	1,11 [1,03; 1,21]	NNT = 11 [7; 45]	bd
18 mies.	Ogółem	166/195 (85%) ^c	153/196 (78%) ^c	1,09 [0,99; 1,20]	0,07 [-0,01; 0,15]	IS ^d
36 mies.		144/195 (74%) ^e	bd	ND	ND	bd
Analiza wrażliwości bez cenzurowania						
12 mies.	Ogółem	176/195 (90%)	155/196 (79%)	1,14 [1,05; 1,24]	NNT = 9 [6; 25]	bd

IS – wartość istotna statystycznie; Dodatkowo w raporcie EMA podano estymowane wartości OS-rate po 6 mies. od randomizacji, które wynoszą 94% i 87% odpowiednio dla ramion IBR i OFA (p = 0,02).

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Wyniki pacjentów cenzurowane w momencie zmiany terapii (cross-over) z OFA na IBR u pacjentów z potwierdzoną progresją choroby.

c) Na podstawie publikacji Brown 2015, w publikacji Pagel 2016 oraz Brown 2016a dla 18 mies. OS raportowano z kolei u 86% pacjentów w ramieniu IBR (nie podano wyniku dla OFA).

d) Na podstawie raportu NICE.

e) Na podstawie publikacji Byrd 2017a.

Tabela 13.

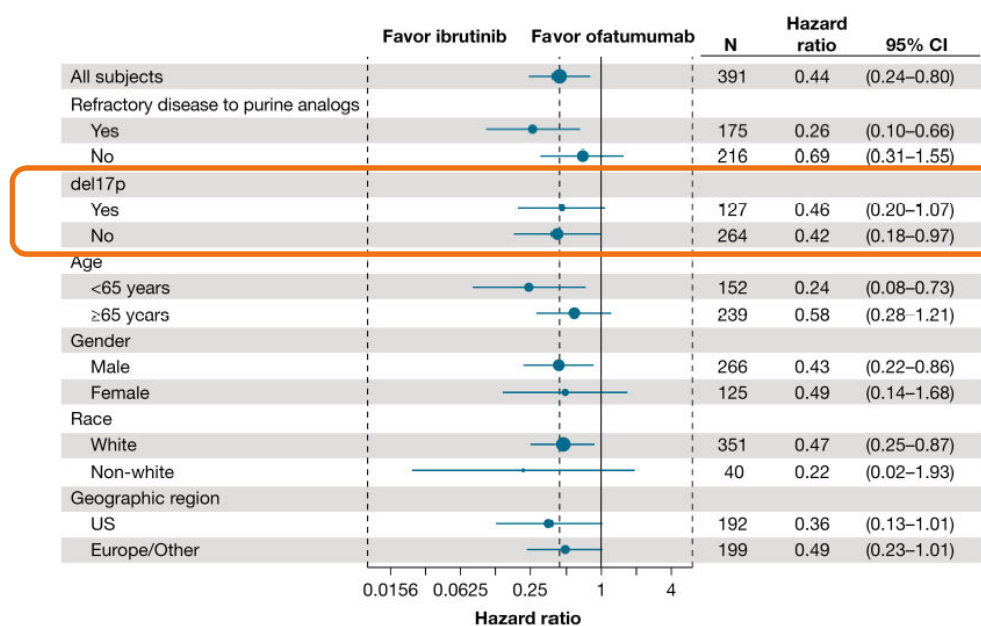
Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego w zależności od obecności del(17p) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL

Podgrupa	N	HR [95%CI]
Ogółem	391	0,44 [0,24; 0,80]
Del(17p)	127	0,46 [0,20; 1,07]
Brak del(17p)	264	0,42 [0,18; 0,97]
Wartość p dla interakcji		0,881

Okres obserwacji (mediana) 9,4 mies.

Rysunek 3.

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego w zależności od obecności del(17p) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL



Okres obserwacji (mediana) 9,4 mies.

4.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie IBR w porównaniu z OFA przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (Tabela 14, Tabela 15), w tym także w podgrupie pacjentów z brakiem delecji 17p, na co wskazuje przeprowadzona analiza warstwowa (Tabela 16, Rysunek 4, Rysunek 5, Rysunek 6). Mimo długiego okresu obserwacji (mediana 44 mies.) w grupie pacjentów stosujących IBR nie osiągnięto mediany PFS, podczas gdy w grupie osób leczonych OFA mediana PFS wyniosła jedynie 8,1 mies.

Tabela 14.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL

Mediana okresu obserwacji	Populacja	IBR		OFA		HR [95%CI]	p ^a
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Ocena niezależnej komisji							
9,4 mies.	Ogółem	195	NR [bd]	196	8,1 mies. [7,2; 8,3]	0,22 [0,15; 0,32]	<0,001
Ocena badacza							
9,4 mies.	Ogółem	195	bd	196	bd	0,13 [0,09; 0,21]^b	<0,0001 ^b
16 mies. ^c	Ogółem	195	NR [bd]	196	8,1 mies. [bd]	0,11 [0,07; 0,15]	<0,001 ^d
19 mies. ^e	Ogółem	195	NR [bd]	196	8,1 mies. [bd]	0,11 [0,08; 0,15]	<0,0001
	Ogółem ^f	195	NR [bd]	196	8,1 mies. [bd]	0,13 [0,10; 0,18]^f	<0,0001 ^f
44 mies.							

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);
 a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.
 b) Na podstawie prezentacji Barr 2014.
 c) Na podstawie publikacji Dearden 2015.
 d) W publikacjach Brown 2014 i Brown 2015 raportowano wartość $p < 0,0001$.
 e) Na podstawie publikacji Pagel 2016 oraz Brown 2016a.
 f) Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

Tabela 15.
Odsetki pacjentów wolnych od progresji (PFS-rate) dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL

Czas od randomizacji	Populacja	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
		IBR	OFA			
6 mies.		172/195 (88%)	127/196 (65%)	1,36 [1,21; 1,53]	5 [4; 7]	bd
12 mies.		164/195 (84%) ^{b,c}	35/196 (18%) ^{b,c}	4,71 [3,47; 6,40]	2 [2; 2]	<0,001 ^b
18 mies.	Ogółem	148/195 (76%) ^d	16/196 (8%) ^d	9,30 [5,78; 14,97]	2 [2; 2]	<0,001 ^d
36 mies.		115/195 (59%) ^e	6/196 (3%) ^e	19,26 [8,69; 42,72]	2 [2; 3]	bd

Czas od randomizacji	Populacja	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
		IBR	OFA			
12 mies.	Brak del(17p)	168/195 (86%) ^b	35/196 (18%) ^b	4,82 [3,55; 6,55]	2 [2; 2]	bd
18 mies.		154/195 (79%) ^f	16/196 (8%) ^f	9,67 [6,02; 15,56]	2 [2; 2]	bd

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Na podstawie publikacji Pagel 2016.

c) W publikacji Brown 2014 raportowano 12-miesięczne przeżycie bez progresji u 84% pacjentów w ramieniu IBR oraz 19% w ramieniu OFA (mediana okresu obserwacji 16 mies.). Dodatkowo w raporcie EMA podano estymowane wartości PFS-rate po 12 mies. od randomizacji, które wynosiły 66% i 6% odpowiednio dla ramion IBR i OFA.

d) Na podstawie publikacji Brown 2016a.

e) Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

f) Na podstawie publikacji Brown 2018.

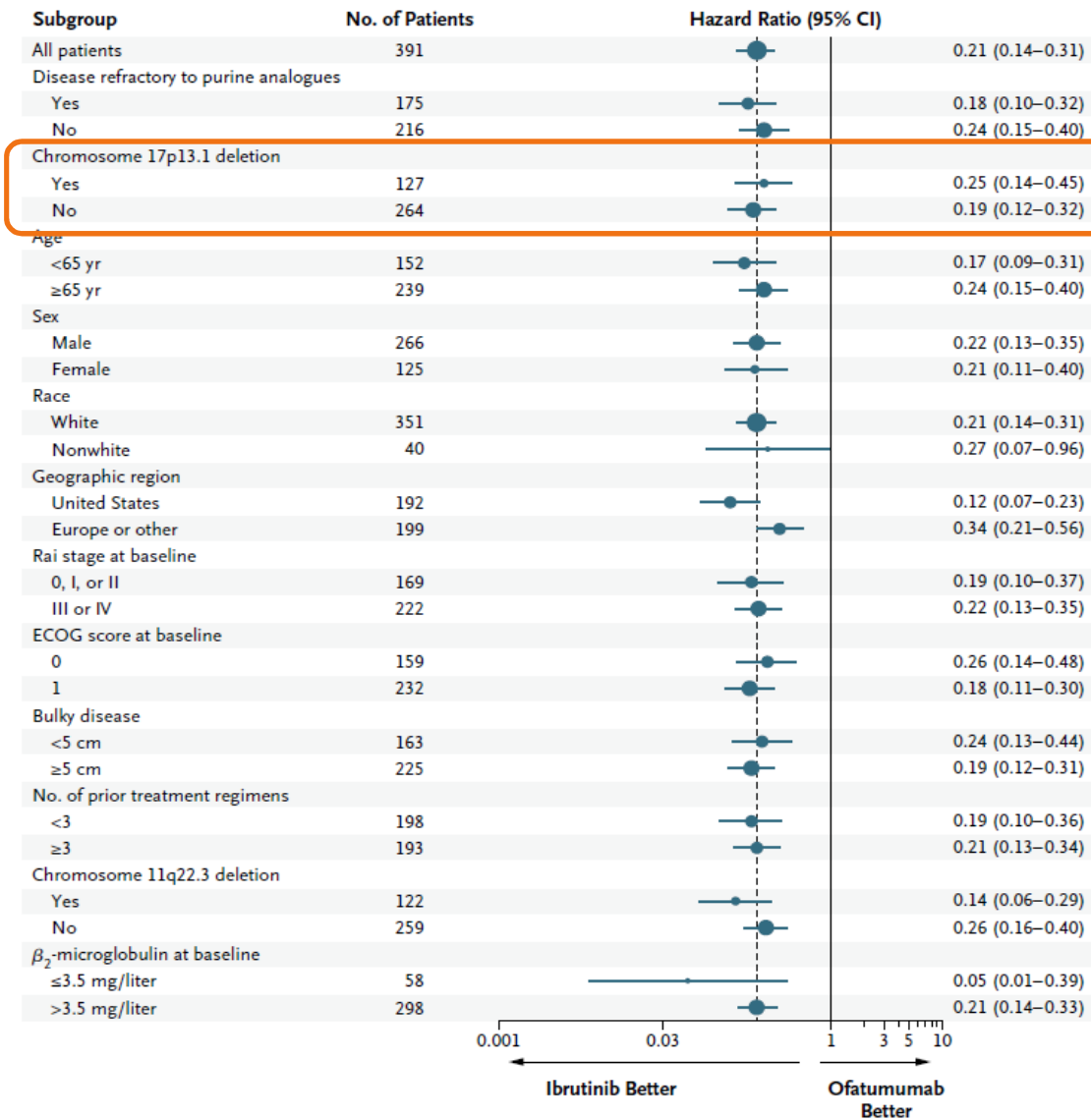
Tabela 16.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji w zależności od obecności del(17p) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL

Podgrupa	N	HR [95%CI]
Mediana okresu obserwacji: 9,4 mies.		
Ogółem	391	0,21 [0,14; 0,31]
Del(17p)	127	0,25 [0,14; 0,45]
Brak del(17p)	264	0,19 [0,12; 0,32]
Wartość p dla interakcji		0,494
Mediana okresu obserwacji: 19 mies.^a		
Ogółem	391	0,10 [0,07; 0,15]
Del(17p)	127	0,13 [0,07; 0,23]
Brak del(17p)	264	0,09 [0,06; 0,15]
Wartość p dla interakcji		0,347
Mediana okresu obserwacji: 44 mies.^b		
Ogółem	391	0,14 [0,10; 0,18]
Del(17p)	127	0,13 [0,07; 0,21]
Brak del(17p)	264	0,14 [0,10; 0,20]
Wartość p dla interakcji		0,808

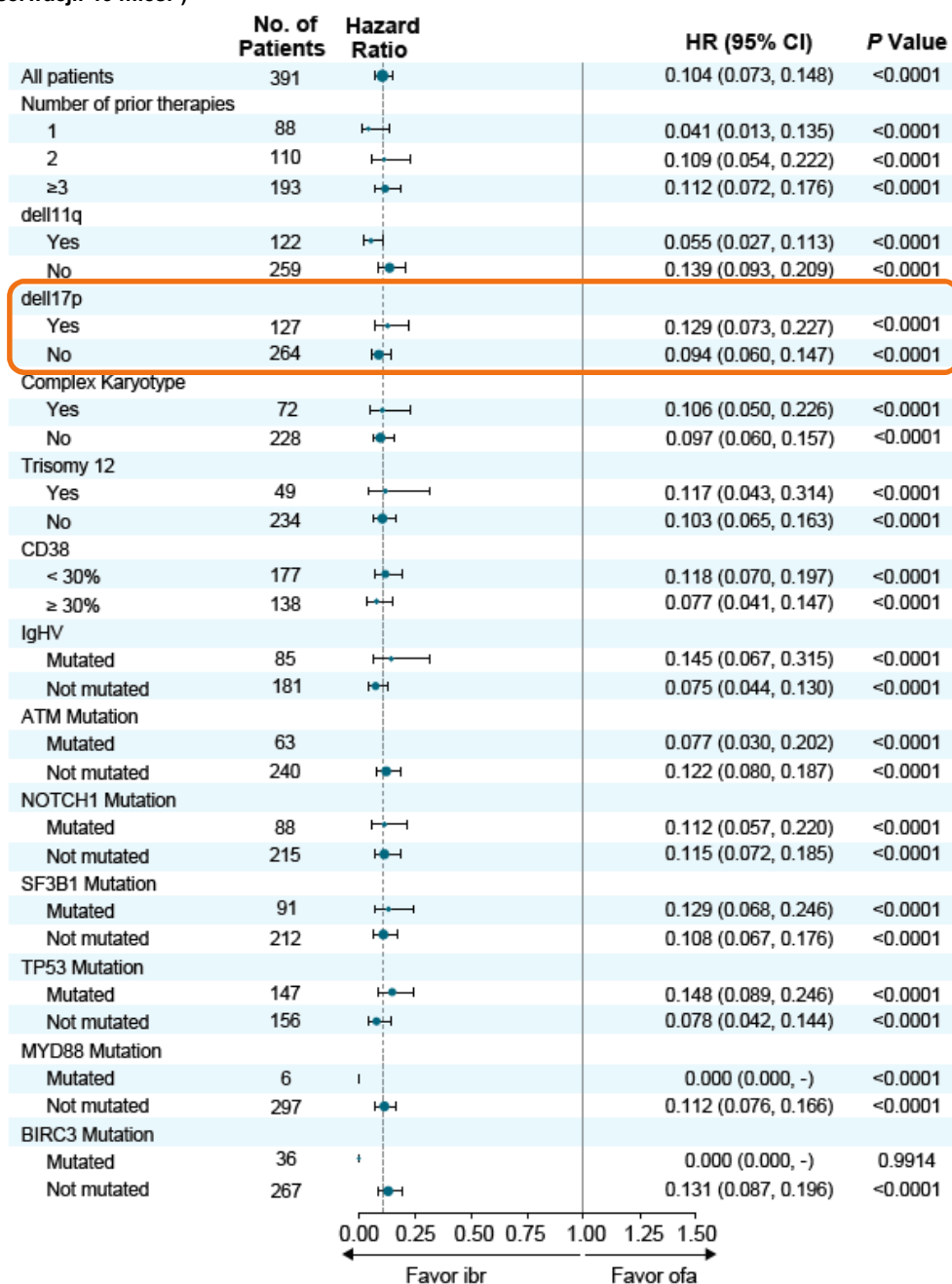
a) Na podstawie publikacji Brown 2018.

b) Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

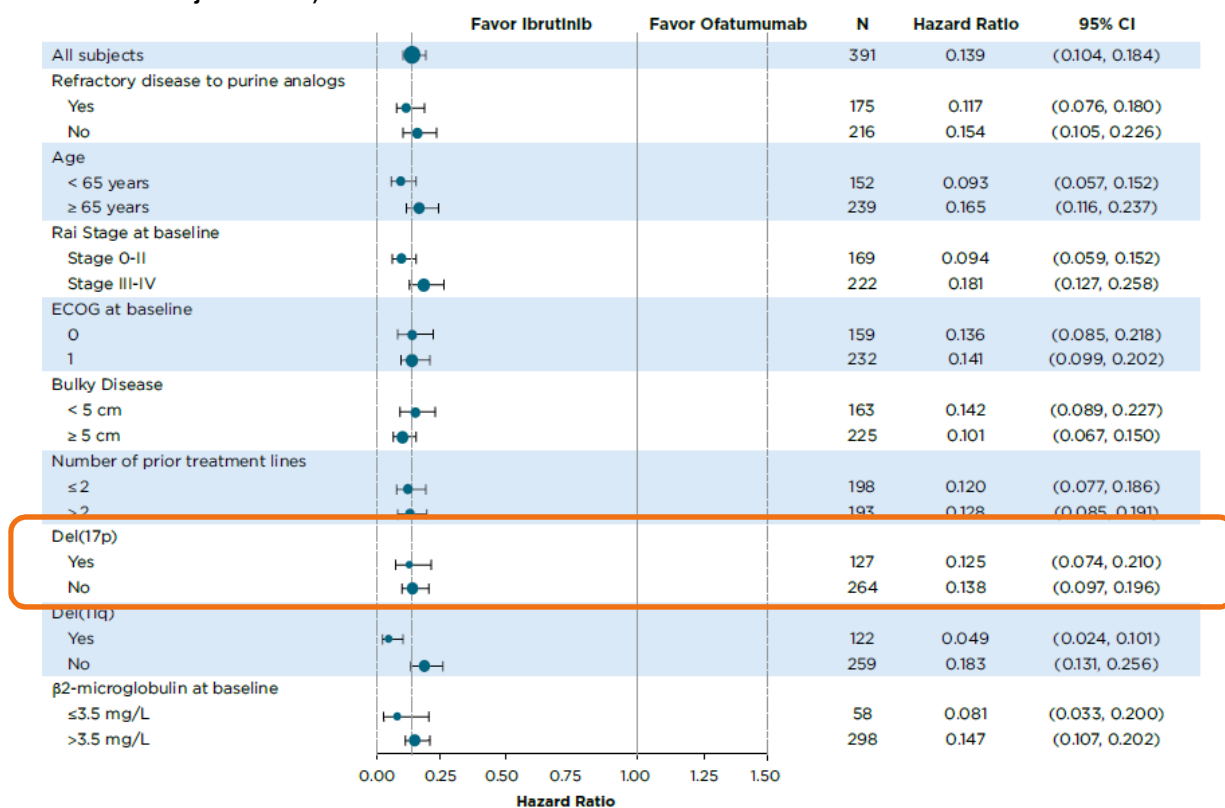
Rysunek 4.**Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (przeżycie wolne od progresji; mediana okresu obserwacji: 9,4 mies.)**

Rysunek 5.

Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (przeżycie wolne od progresji; mediana okresu obserwacji: 19 mies.*)



* Na podstawie publikacji Brown 2018.

Rysunek 6.**Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (przeżycie wolne od progresji; mediana okresu obserwacji: 44 mies.*)**

* Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

W populacji ITT odsetek osób z ogólną odpowiedzią na leczenie w ocenie niezależnej komisji w grupie IBR był ponad 15-krotnie większy niż w grupie OFA (63% vs 4%), a każda z uzyskanych odpowiedzi miała charakter odpowiedzi częściowej. Ponadto wykazano, że w grupie leczonej IBR w porównaniu z OFA wystąpiła istotnie statystycznie mniejsza liczba przypadków progresji oraz stabilizacji choroby (Tabela 17). Także w ocenie badacza odsetek osób z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie pacjentów leczonych IBR był istotnie statystycznie większy niż w grupie OFA. Analogiczne wyniki uzyskano również u pacjentów bez del(17p) (Tabela 18).

Tabela 17.**Odpowiedź na leczenie dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL w ocenie niezależnej komisji (populacja ogólna)**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
	IBR	OFA			
ORR	122/195 (63%) ^a	8/196 (4%) ^a	15,33 [7,71; 30,48]	2 [2; 2]	bd
CR/CRi	0/195 (0%)	0/196 (0%)	ND	ND	ND
PR	83/195 (43%)	8/196 (4%)	10,43 [5,19; 20,96]	3 [3; 4]	<0,001
PR-L	39/195 (20%)	0/196 (0%)	79,40 [4,91; 1282,82]	5 [4; 7]	bd
SDi	63/195 (32%)	153/196 (78%)	0,41 [0,33; 0,51]	3 [2; 3]	bd

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
	IBR	OFA			
PD	5/195 (3%)	20/196 (10%)	0,25 [0,10; 0,66]	14 [9; 36]	bd
Brak oceny	5/195 (3%)	15/196 (8%)	ND	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 9,4 mies. CR – ca kowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); CRi – ca kowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytosą (ang. *partial response with lymphocytosis*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

a) Obliczenia własne (ORR = CR/CRi + PR + PR-L).

Tabela 18.
Odpowiedź na leczenie dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL w ocenie badacza (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)		RR/OR [95%CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a
		IBR	OFA			
ORR	9,4 mies.	166/195 (85%) ^b	46/196 (23%) ^b	3,63 [2,80; 4,70]	2 [2; 2]	bd
	16 mies.	176/195 (90%) ^c	49/196 (25%) ^c	3,61 [2,82; 4,62]	2 [2; 2]	<0,0001
	19 mies.	176/195 (90%) ^d	49/196 (25%) ^d	3,61 [2,82; 4,62]	2 [2; 2]	<0,0001
ORR (brak del(17p)) ^g	19 mies.	120/132 (91%)	36/132 (27%)	3,33 [2,51; 4,43]	2 [2; 2]	bd
CR/CRi	9,4 mies.	4/195 (2%)	1/196 (1%)	4,02 [0,45; 35,65]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	bd
	16 mies.	12/195 (6%) ^f	bd	ND	ND	ND
	19 mies.	14/195 (7%) ^d	1/196 (1%) ^d	14,07 [1,87; 105,98]	15 [10; 35]	bd
PR	9,4 mies.	132/195 (68%)	41/196 (21%)	3,24 [2,42; 4,32]	3 [2; 3]	bd
	16 mies.	148/195 (76%) ^e	bd	ND	ND	ND
PR-L	9,4 mies.	30/195 (15%)	4/196 (2%)	7,54 [2,71; 20,99]	8 [6; 13]	bd
	16 mies.	16/195 (8%) ^f	bd	ND	ND	ND
SDi	9,4 mies.	22/195 (11%)	106/196 (54%)	0,21 [0,14; 0,32]	3 [2; 3]	bd
PD	9,4 mies.	2/195 (1%)	27/196 (14%)	0,07 [0,02; 0,31]	8 [6; 13]	bd
Brak oceny	9,4 mies.	5/195 (3%)	17/196 (9%)	ND	ND	ND

CR – ca kowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytosą (ang. *partial response with lymphocytosis*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Obliczenia własne (ORR = CR/CRi + PR + PR-L).

c) Na podstawie publikacji Brown 2015.

d) Na podstawie publikacji Pagel 2016.

e) Obliczenia własne na podstawie ORR, PR-L i CR/CRi.

f) Na podstawie publikacji Thornton 2015.

g) Na podstawie publikacji Brown 2018.

4.1.4. Jakość życia

Jakość życia w badaniu RESONATE mierzono przy pomocy kwestionariusza FACiT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) oraz EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*).

Kwestionariusz FACiT-F jest narzędziem służącym do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem u pacjentów poddawanych terapii z powodu obecności chorób przewlekłych. Zmęczenie

postrzegane jest jako spadek energii, słabość oraz obniżenie aktywności. Narzędzie FACIT-F składa się z 5 części oceniających:

- stan i samopoczucie fizyczne (ang. *Physical Well-Being*, PWB) – 7 pytań,
- funkcjonowanie społeczne i rodzinne (ang. *Social/Family Well-Being*, SFWB) – 7 pytań,
- funkcjonowanie emocjonalne (ang. *Emotional Well-Being*, EWB) – 6 pytań,
- funkcjonowanie w życiu codziennym (ang. *Functional Well-Being*, FWB) – 7 pytań,
- zmęczenie (ang. *Fatigue Subscale*, FS) – 13 pytań.

Każde pytanie oceniane jest w pięciostopniowej skali 0–4. Im większa wartość liczbową, tym lepsza jakość życia pacjenta. [45, 46]

Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie znaczącą poprawę jakości życia związaną ze zmęczeniem mierzoną od wartości początkowej do 24 tygodnia był wyższy w grupie IBR niż w ramieniu kontrolnym w obu analizowanych okresach obserwacji (Tabela 19, Rysunek 7), przy czym istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w dłuższym horyzoncie czasowym (mediana 16 mies.).

Tabela 19.
Jakość życia związana ze zmęczeniem (FACIT-F) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

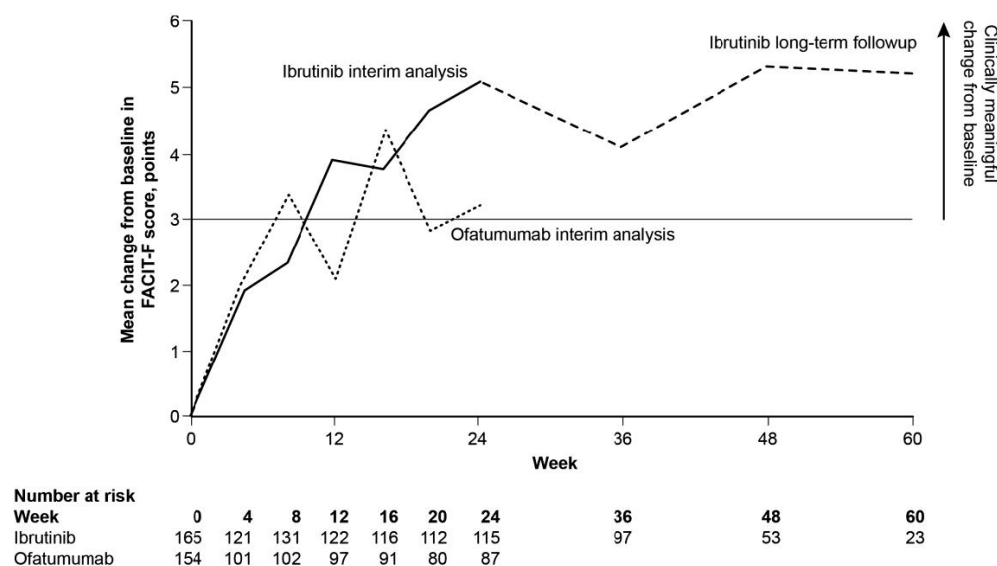
Parametr	Mediana okresu obserwacji	IBR (n/N (%))	OFA (n/N (%))	Wartość p ^a
Klinicznie znacząca poprawa jakości życia (≥3 pkt) – wartość początkowa vs wartość w 24 tyg.	9,4 mies. ^b	97/165 (59%)	70/152 (46%)	0,06
	16 mies. ^c	56%	43%	0,0101
Klinicznie znaczące pogorszenie jakości życia – wartość początkowa vs wartość w 24 tyg.	9,4 mies. ^b	23/165 (14%)	36/152 (24%)	0,08

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Na podstawie publikacji Barrientos 2014.

c) Na podstawie publikacji Munir 2015b, podano jedynie odsetki pacjentów.

Rysunek 7.
Jakość życia związana ze zmęczeniem (FACIT-F) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna; źródło rysunku: raport NICE)



EORTC QLQ-C30 jest to 30-punktowy kwestionariusz, który składa się z kilku części oceniających:

- ogólny stan zdrowia,
- stan funkcjonalny (stan fizyczny, stan emocjonalny, zdolności poznawcze, zdolność pełnienia określonej roli społecznej, aspekty socjalne),
- objawy chorobowe (zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból),
- pytania dodatkowe (dotyczące utraty apetytu, duszności, bezsenności, zaparc, biegunki oraz trudności finansowych będących konsekwencją choroby).

Każdy z parametrów oceniany jest w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta. [47]

Odsetek pacjentów uzyskujących klinicznie znaczącą poprawę jakości życia mierzoną od wartości początkowej do 24 tyg. był numerycznie wyższy wśród chorych leczonych IBR w porównaniu z OFA w obu analizowanych okresach obserwacji (Tabela 20).

Tabela 20.
Jakość życia (EORTC QLQ-C30) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Parametr	Mediana okresu obserwacji	IBR (% pacjentów)	OFA (% pacjentów)	Wartość p ^a
Klinicznie znacząca poprawa jakości życia (≥10 pkt) – wartość początkowa vs wartość w 24 tyg.	9,4 mies. ^b	46%	40%	bd
	16 mies. ^c	47%	40%	0,2049

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Na podstawie publikacji Barrientos 2014.

c) Na podstawie publikacji Munir 2015b.

4.1.5. Zaprzestanie terapii

Odsetek pacjentów przerywających terapię niezależnie od przyczyny, a także z powodu progresji choroby w grupie IBR był istotnie statystycznie niższy niż w grupie OFA. Terapię OFA częściej przerywano również ze względu na decyzję badacza. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka chorych przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 21).

Tabela 21.
Zaprzestanie terapii dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]
	IBR	OFA		
Ogółem	27/195 (14%)	71/191 (37%)	0,37 [0,25; 0,55]	NNT = 5 [4; 7]
Progresja choroby	9/195 (5%)	38/191 (20%)	0,23 [0,12; 0,47]	NNT = 7 [5; 12]
AE / niedopuszczalna toksyczność	8/195 (4%)	7/191 (4%)	1,12 [0,41; 3,03]	0,004 [-0,03; 0,04]
Decyzja pacjenta	1/195 (1%)	6/191 (3%)	0,16 [0,02; 1,34]	-0,03 [-0,05; 0,0004]
Decyzja badacza	1/195 (1%)	11/191 (6%)	0,09 [0,01; 0,68]	NNT = 20 [12; 56]

Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]
	IBR	OFA		
Zgon	8/195 (4%)	9/191 (5%)	0,87 [0,34; 2,21]	-0,01 [-0,05; 0,03]

Mediana okresu obserwacji: 9,4 mies.

4.1.6. Bezpieczeństwo

Na podstawie danych z pierwotnej analizy wyników (mediana okresu obserwacji 9,4 miesiące) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ogółem. W grupie pacjentów leczonych IBR w porównaniu z OFA zaobserwowano natomiast istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniach 3–4. ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki leku, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (Tabela 22).

Spośród zdarzeń niepożądanych ogółem raportowanych u co najmniej 20% pacjentów (w którejkolwiek z grup) IBR częściej niż OFA prowadził do wystąpienia biegunki i gorączki. Z kolei u pacjentów leczonych OFA w porównaniu z IBR częściej występowały reakcje związane z jego infuzją (Aneks, Tabela 45).

W analizie dotyczącej AE specjalnego zainteresowania wykazano, że IBR w porównaniu z OFA istotnie statystycznie zwiększał ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z krwawieniem, migotania przedsionków oraz zakażeń ogółem (Aneks, Tabela 48), a spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych, częściej obserwowano infekcje płucne oraz zaburzenia ogólne (Aneks, Tabela 49).

Czas ekspozycji na leczenie IBR był znacznie dłuższy niż na OFA, co mogło mieć wpływ na ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych. Z tego względu autorzy badania przeprowadzili analizę z dostosowaniem do czasu ekspozycji na terapię, uwzględniając dane z pierwotnej analizy, dla której mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 mies., czas ekspozycji na leczenie 8,6 mies. oraz 5,3 mies. odpowiednio dla IBR i OFA. Uzyskane wyniki wskazują, że biegunka, zdarzenia związane z krwawieniem stopnia 1. lub 2. (np. wybroczyny) oraz migotanie przedsionków częściej raportowano w grupie IBR, natomiast w ramieniu OFA w porównaniu z IBR wyższe było ryzyko zmęczenia, reakcji związanych z infuzją leku oraz obwodowej neuropatii czuciowej. Co istotne, analiza z dostosowaniem do czasu ekspozycji na leczenie wykazała 43-procentową redukcję ryzyka zakażeń ≥ 3 . stopnia, przy porównywalnej częstości występowania zakażeń ogółem (jakiegokolwiek stopnia). [18]

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 44 mies.) wskazują na brak sygnałów o niekorzystnym wpływie długoterminowej terapii IBR na pojawianie się toksyczności terapii (Aneks, Tabela 50). Wraz z wydłużaniem okresu leczenia częstość występowania wielu AE ulegała zmniejszeniu. Dotyczy to również AE specjalnego zainteresowania ogółem i ≥ 3 stopnia (Aneks, Tabela 51, Tabela 52).

Tabela 22.

Ogólne wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)^a

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
AE ogółem	194/195 (99%)	187/191 (98%)	1,02 [0,99; 1,04]	0,02 [-0,01; 0,04]
AE ≥3. stopnia ogółem	111/195 (57%)	90/191 (47%)	1,21 [0,995; 1,47]	0,10 [-0,001; 0,20]
AE 3–4. stopnia ogółem	99/195 (51%)	74/191 (39%)	1,31 [1,05; 1,64]	NNH = 8 [4; 45]
AE prowadzące do redukcji dawki leku	8/195 (4%)	0/191 (0%)	16,65 [0,97; 286,52]	NNH = 24 [14; 86]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	8/195 (4%)	8/191 (4%)	0,98 [0,38; 2,56]	-0,001 [-0,04; 0,04]
SAE ogółem	81/195 (42%)	58/191 (30%)	1,37 [1,04; 1,80]	NNH = 8 [4; 60]

a) Na podstawie publikacji Byrd 2014. Raportowano dane dla mediany okresu obserwacji 9,4 mies.

4.2. Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem

4.2.1. Przeżycie całkowite

Na podstawie porównania pośredniego stwierdzono, że w grupie IBR przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe niż w grupie otrzymującej SOC (Tabela 23).

Co istotne, przeprowadzone analizy w podgrupach dla IBR wskazują, że efekty uzyskane dla populacji uczestniczącej w badaniu RESONATE odnoszą się również do subpopulacji wyodrębnionych ze względu na brak del(17p) (Rozdz. 4.1.1).

Tabela 23.

Przeżycie całkowite (OS) – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Mediana okresu obserwacji dla IBR	IBR vs OFA		SOC vs OFA		IBR vs SOC
	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
Analiza z cenzurowaniem dla IBR					
9,4 mies.	NR [bd] vs NR [bd]	0,43 [0,24; 0,79]			0,29 [0,13; 0,64]
19 mies.	NR [bd] vs NR [bd]	0,48 [0,28; 0,80]	14,5 mies. [8,9; 23,6] vs 19,2 mies. [12,2; 31,5]	1,47 [0,87; 2,44] ^a	0,33 [0,16; 0,68]
44 mies.	NR [bd] vs NR [bd]	0,37 [0,22; 0,62]^b			0,25 [0,12; 0,52]

a) Okres obserwacji (mediana): OFA 12 mies., SOC 5 mies.

b) Wyniki analizy z dostosowaniem do crossover, przeprowadzonej metodą RPSFT (ang. *Rank Preserving structural failure time*).

4.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

W porównaniu pośrednim wykazano, że w ramieniu IBR przeżycie wolne od progresji choroby było statystycznie dłuższe niż w grupie otrzymującej SOC (Tabela 24), zarówno w ocenie przeprowadzonej przez niezależną komisję, jak również w ocenie badacza.

Co więcej, nie stwierdzono interakcji pomiędzy (p dla interakcji $>0,05$) podgrupami pacjentów z del(17p) i z brakiem del(17p) w badaniach RESONATE dla IBR vs OFA oraz Osterborg dla OFA vs SOC co potwierdza, że efekty uzyskane dla populacji uczestniczącej w badaniu odnoszą się również do subpopulacji wyodrębnionych ze względu na obecność del(17p) (Rozdz. 4.1.2, Aneks C.2.7).

Tabela 24.
Przeżycie wolne od progresji – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Mediana okresu obserwacji dla IBR	IBR vs OFA		SOC vs OFA		IBR vs SOC
	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
Ocena niezależnej komisji					
9,4 mies.	NR [bd] vs 8,1 mies. [7,2; 8,3]	0,22 [0,15; 0,32]	3,6 mies. [1,9; 6,7] vs 5,4 mies. [4,3; 7,0]	1,27 [0,81; 2,00] ^a	0,17 [0,10; 0,31]
Ocena badacza					
9,4 mies.	bd	0,13 [0,09; 0,21]			0,07 [0,04; 0,14]
16 mies.	NR [bd] vs 8,1 mies. [bd]	0,11 [0,07; 0,15]	4,5 mies. [2,0; 5,6] vs 7,0 mies. [5,4; 8,3]	1,79 [1,15; 2,86]^a	0,06 [0,03; 0,11]
19 mies.	NR [bd] vs 8,1 mies. [bd]	0,11 [0,08; 0,15]			0,06 [0,04; 0,11]
44 mies.	NR [bd] vs 8,11 mies. [bd]	0,13 [0,10; 0,18]			0,07 [0,04; 0,12]

a) Okres obserwacji (mediana): OFA 12 mies., SOC 5 mies.

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim wykazano, że odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie IBR był prawie 4-krotnie większy niż w ramieniu SOC (63% vs 16% pacjentów), a uzyskane wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę IBR nad SOC zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak również w ocenie badacza (Tabela 25).

Tabela 25.
Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Ocena	IBR vs OFA		SOC vs OFA ^c		IBR vs SOC
	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
ORR (CR + PR (w tym PR-L, nPR))					
Ocena niezależnej komisji	63% vs 4%	15,33 [7,71; 30,48]	16% vs 38%	0,43 [0,21; 0,89]	35,76 [13,08; 97,75]
Ocena badacza	85% vs 23%	3,63 [2,80; 4,70]^a	37% vs 49%	0,75 [0,48; 1,18]	4,81 [2,87; 8,08]
	90% vs 25%	3,61 [2,82; 4,62]^b			4,79 [2,87; 7,99]

Ocena	IBR vs OFA		SOC vs OFA ^c		IBR vs SOC
	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) / Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi)					
Ocena niezależnej komisji	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	ND
Ocena badacza	2% vs 1%	4,02 [0,45; 35,65] ^a	5% vs 3%	1,84 [0,27; 12,59]	2,19 [0,12; 40,16]
	7% vs 1%	14,07 [1,87; 105,98]^b			7,66 [0,47; 124,60]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR + PR-L + nPR)					
Ocena niezależnej komisji	63% vs 4%	15,33 [7,71; 30,48]	16% vs 38%	0,43 [0,21; 0,89]	35,76 [13,08; 97,75]
Ocena badacza	83% vs 23%	3,62 [2,78; 4,71]	33% vs 46%	0,70 [0,43; 1,13]	5,20 [2,98; 9,08]

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*); nPR – odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *nodular partial response*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. *partial response with lymphocytosis*); ND – nie dotyczy

a) Analiza pierwotna (okres obs.: mediana 9,4 mies.)

b) Analiza po najdłuższym okresie obserwacji (okres obserwacji.: mediana 19 mies.).

c) Okres obserwacji (mediana): OFA 12 mies., SOC 5 mies.

4.2.4. Jakość życia

Wykorzystane metody oceny jakości życia (różnie w rodzaju użytych kwestionariuszy) w badaniach RESONATE i Osterborg 2016 uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego IBR vs SOC. Szczegółowe wyniki porównań IBR vs OFA oraz OFA vs SOC przedstawiono w Rozdz. 4.1 i C.2.

4.2.5. Zaprzestanie terapii

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że stosowanie IBR zamiast SOC wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania terapii niezależnie od przyczyny, przy zbliżonym wpływie na przerwanie terapii z powodu wystąpienia AE (Tabela 26).

Tabela 26.

Zaprzestanie terapii – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Przyczyna zaprzestania terapii	IBR vs OFA		SOC vs OFA		IBR vs SOC
	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
Ogółem	14% vs 37%	0,37 [0,25; 0,55]	23% vs 24%	0,97 [0,49; 1,89] ^a	0,39 [0,18; 0,84]
AE	4% vs 4%	1,12 [0,41; 3,03]	12% vs 13%	0,92 [0,34; 2,52] ^a	1,22 [0,30; 5,02]

Mediana okresu obserwacji dla IBR vs OFA 9,4 mies., mediana okresu obserwacji dla SOC vs OFA odpowiednio 5 i 12 mies.

4.2.6. Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ≥3. stopnia ogółem

oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR oraz SOC (Tabela 27).

Tabela 27.
Zdarzenia niepożądane – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

AE	IBR vs OFA		SOC vs OFA		IBR vs SOC
	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
Ogólne					
AE ogółem	99% vs 98%	1,02 [0,99; 1,04]	79% vs 90%	0,88 [0,74; 1,05]	1,15 [0,97; 1,37]
AE ≥3. stopnia ogółem	57% vs 47%	1,21 [0,995; 1,47]	56% vs 62%	0,91 [0,66; 1,25]	1,33 [0,92; 1,93]
SAE ogółem	42% vs 30%	1,37 [1,04; 1,80]	51% vs 50%	1,02 [0,71; 1,48]	1,34 [0,85; 2,11]
Szczegółowe AE					
Niedokrwistość	23% vs 17%	1,31 [0,87; 1,96]	19% vs 9%	2,07 [0,81; 5,33]	0,63 [0,23; 1,76]
Neutropenia	22% vs 15%	1,47 [0,95; 2,27]	28% vs 26%	1,09 [0,59; 2,01]	1,35 [0,64; 2,86]
Reakcja związana z infuzją	0% vs 28%	0,01 [0,001; 0,15]	26% vs 42%	0,60 [0,34; 1,07]	0,02 [0,001; 0,25]
Zakażenie ogółem	70% vs 54%	1,30 [1,11; 1,53]	56% vs 59%	0,95 [0,68; 1,31]	1,38 [0,96; 1,98]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	10% vs 7%	1,43 [0,73; 2,82]	19% vs 17%	1,12 [0,50; 2,48]	1,28 [0,45; 3,65]
Szczegółowe AE ≥3. stopnia					
Posocznica	1% vs 1%	0,98 [0,14; 6,88]	14% vs 1%	10,88 [1,35; 87,47]	0,09 [0,01; 1,56]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	8% vs 7%	1,12 [0,56; 2,23]	9% vs 13%	0,73 [0,24; 2,18]	1,54 [0,42; 5,64]
Szczegółowe SAE					
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	9% vs 6%	1,39 [0,68; 2,83]	14% vs 12%	1,21 [0,46; 3,17]	1,15 [0,35; 3,80]
Zgon z powodu zakażenia	3% vs 5%	0,65 [0,24; 1,80]	5% vs 7%	0,73 [0,15; 3,58]	0,90 [0,14; 5,97]

Mediana okresu obserwacji dla IBR vs OFA 9,4 mies., mediana okresu obserwacji dla SOC vs OFA odpowiednio 5 i 12 mies.

5. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA

5.1. Efektywność rzeczywista IBR

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań ukierunkowanych na ocenę efektywności praktycznej IBR w populacji zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy. W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono natomiast jedno badanie retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów (Winqvist 2016), w ramach którego zaprezentowano wyniki dla populacji z nawrotową/oporną CLL bez obecności del(17p)/mTP53.

Badanie Winqvist 2016 stanowiło retrospektywną wieloośrodkową analizę przeprowadzoną w ramach szwedzkiego Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Program; NPP*). Analiza obejmowała 95 uprzednio leczonych, konsekwentnie włączanych do NPP pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL. W analizowanej populacji 53% pacjentów miało stwierdzoną del(17p) lub mTP53, u 32% pacjentów stwierdzono zaś brak tych mutacji (u około 15% pacjentów nie dokonano oceny pod kątem występowania del(17p)/mTP53). Mediana wieku pacjentów wynosiła 69 lat, a mediana poprzednich terapii wynosiła 3. Nie podano szczegółowych danych odnośnie do rodzaju stosowanych uprzednio terapii, a także odsetka pacjentów z opornością na wcześniejszą terapię czy też odsetka pacjentów, u których wystąpił wczesny nawrót. Wszyscy pacjenci stosowali IBR w dawce 420 mg/dobę do momentu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnego poziomu toksyczności.

Wyniki badania efektywności praktycznej wskazują na wysoką skuteczność IBR i są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach badania RESONATE (Rozdz. 4.1). Odpowiedź na leczenie uzyskało 93% chorych, podczas gdy w badaniu RESONATE odsetek ten wynosił 91%. Odsetki pacjentów wolnych od zdarzenia (OS lub PFS) także były podobne wśród pacjentów z obu badań. Najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w ramach terapii IBR w badaniu Winqvist 2016 były małopłytkowość (70%), neutropenia (6%) oraz niedokrwistość (52%).

Tabela 28.

Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby dla IBR stosowanym w ≥II linii leczenia CLL (Winqvist 2016)

Punkt końcowy	Populacja	Mediana okresu obserwacji	Czas od randomizacji	OS/PFS-rate n/N (%)	Mediana OS/PFS
OS	Bez del(17p)/mTP53*	10,2 mies.	10 mies.	97%	bd
	Ogółem			83%	NR
PFS	Bez del(17p)/mTP53*	10,2 mies.	10 mies.	93%	bd
	Ogółem			77%	NR

*Analizowano łącznie. NR – nie osiągnięto

Tabela 29.
Odpowiedź na leczenie IBR w ≥II linii leczenia CLL w ocenie badacza (Winqvist 2016)

Mediana okresu obserwacji	Populacja	ORR	CR	PR	PR-L
10,2 mies.	Bez del(17p)/mTP53*	28/30 (93%)	bd	bd	bd
	Ogółem	80/95 (84%)	3/95 (3%)	58/95 (61%)	19/95 (20%)

5.2. Porównania pośrednie z SOC

W toku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono dodatkowo 3 publikacje, prezentujące wyniki porównania pośredniego IBR względem SOC, w ramach którego dane dotyczące SOC pochodziły z rejestrów pacjentów, a więc odzwierciedlały efektywność praktyczną tej terapii. Skuteczność IBR ustalono z kolei na podstawie wyników badania randomizowanego (RESONATE), aczkolwiek jak wskazują wyniki badania Winqvist 2016 efektywność praktyczna tej terapii jest zbliżona do jej efektywności klinicznej (Rozdz. 5.1).

- W pracy Doubek 2016 efektywność praktyczną SOC oceniono na podstawie wyników zgromadzonych w akademickiej bazie danych CLLEAR (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia Registry*). W analizie uwzględniono 145 pacjentów z CLL leczonych w Czechach w latach 2012–2015, którzy w ramach ≥II linii terapii otrzymali SOC, obejmującą m.in. FCR, alemtuzumab, RTX w monoterapii, kortykosteroidy oraz BEND + RTX. [48]
- W pracy Salles 2016 wykorzystano wyniki francuskiego rejestru Lyon-Sud, obejmującego 390 pacjentów z CLL, w większości zdiagnozowanych w latach 1990–2014. Efektywność praktyczną SOC ustalono na podstawie danych 263 pacjentów leczonych w ≥2 linii terapii, najczęściej z wykorzystaniem schematów: RTX + chemioterapia, BEND + RTX, FCR, CLB + RTX oraz R-CHOP. [49]
- W publikacji Hansson 2017 efektywność praktyczną SOC ustalono na podstawie historycznych danych rejestrowych z regionu Sztokholmu (historyczna „kohorta sztokholmska”), które pochodzą z okresu 2002–2013 i obejmują konsekwentnie włączanych pacjentów z CLL, którzy przyjmowali ≥2 linie leczenia. W analizie uwzględniono 144 pacjentów (poddawanych wielokrotnym liniom leczenia – łącznie 322 analiz linii leczenia), u których w ramach SOC stosowano m.in. schemat FC, CLB w monoterapii, ALM w monoterapii, schemat FCR, schemat BEND + RTX i inne. [50]

We wszystkich 3 pracach w ramach SOC stosowano różnorodne schematy chemioterapii lub immunochemioterapii. Najbardziej aktualne dane dotyczące SOC pochodzące z czeskiego rejestru CLLEAR (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia Registry*) dotyczą okresu 2012–2015. W pozostałych 2 pracach skuteczność SOC ustalono na podstawie wyników zebranych w znacznie dłuższym horyzoncie czasowym. Pomimo różnic w okresie objętym badaniem, a co za tym idzie dostępnymi schematami chemioterapii, we wszystkich pracach uzyskano spójne wyniki wskazujące, że zastosowanie IBR w porównaniu z SOC zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego od 3 do 4 razy, a przeżycia wolnego od progresji nawet 6-krotnie (Tabela 30).

Tabela 30.
Zestawienie wyników porównań IBR vs SOC stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Badanie (kraj)	Liczebność kohorty SOC*	Najczęściej stosowane terapie w ramach SOC (%)	Mediana okresu obserwacji	IBR vs SOC HR [95% CI]	
				OS	PFS
Doubek 2016 (Czechy)	145	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat FCR lub oparty na FCR (21%), • ALM w monoterapii (16%), • CTH + przeciwciała monoklonalne (14%), • RTX w monoterapii (10%) • Kortykosteroidy (9%), • Schemat R-CHOP lub oparty na R-CHOP (6%), • BEND + RTX (5%) 	bd	0,26 [0,17; 0,42]	0,19 [0,13; 0,27]
Salles 2016 (Francja)	263	<ul style="list-style-type: none"> • CTH + RTX (17%), • BEND + RTX (11%), • Schemat FCR (10%), • RTX w monoterapii (8%), • CLB + RTX (7%), • Schemat oparty na R-CHOP (7%) 	30 mies.	0,28 [0,17; 0,46]	0,18 [0,13; 0,26]
Hansson 2017 (Szwecja)	144**	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat FC (20%), • CLB w monoterapii (18%), • ALM w monoterapii (10%), • Schemat FCR (9%), • BEND + RTX (9%), • CTH + RTX (8%), • Przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (5%), • CTH*** (5%), • BEND w monoterapii (3%), • Inne (12%) 	bd	0,36 [0,22; 0,58]	0,15 [0,11; 0,22]

ALM – alemtuzumab; CLB – chlorambucyl; CTH – chemioterapia;

*Liczebność kohorty stosującej IBR w każdej z analiz wynosiła 195 pacjentów (ramię IBR z badania RESONATE)

**Pacjenci byli poddawani wielokrotnym liniom leczenia (łącznie 322 analizy).

***W tym schematy CVP, CHOP, DHAP.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu, a także leków najczęściej stosowanych w Polsce w ramach SOC, tj. bendamustyny, rytuksymabu, metyloprednizolonu, chlorambucylu, fludarabiny, cyklofosfamidu i deksametazonu [7] opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Odnalezione komunikaty i informacje dotyczące wyżej wymienionych leków przedstawiono poniżej oraz w Aneksie (Aneks F).

Ibrutinib

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty dotyczące zmian w treści ulotki produktu leczniczego Imbruvica, które obejmowały dodanie informacji o ryzyku wystąpienia u pacjentów przyjmujących ten lek następujących zdarzeń niepożądanych: choroba śródmiąższowa płuc, niewydolność wątroby, zespół rozpadu guza, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka. Zmiany w treści ulotki obejmowały także dodanie informacji o wystąpieniu zgonów wśród pacjentów przyjmujących lek Imbruvica w wyniku krwotoków oraz o konieczności monitorowania pacjentów, u których występuje ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza [51].

Ponadto na stronie MHRA i FDA odnaleziono komunikat o możliwym wystąpieniu hepatotoksyczności, arytmii komorowej i tachyarytmii komorowej. [52, 53]

Bendamustyna

Na stronie agencji FDA odnaleziono komunikaty dotyczące zmian w treści ulotek produktów leczniczych Treanda oraz Bendeka, które obejmowały dodanie informacji o ryzyku wystąpienia u pacjentów przyjmujących te leki następujących zdarzeń niepożądanych: reaktywacja zakażenia (m.in. wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusa cytomegalii, *Mycobacterium tuberculosis* oraz półpaśca), pancytopenia, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, zawał serca, kołatanie serca, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu infuzji, anafilaksja, zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, wynacznienie, reakcje skórne, mielosupresja, nowotwory (m.in. zespół mielodysplastyczny, zaburzenia mieloproliferacyjne, ostra białaczka szpikowa i rak oskrzela) [54–58].

Na stronie URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty na temat zwiększonej śmiertelności w badaniach klinicznych w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi

wskazaniami. Ponadto zaobserwowano ciężkie i śmiertelne zakażenia związane ze stosowaniem preparatu, a także odnotowano przypadki nawrotu WZW B. Leczenie bendamustyną może powodować przedłużoną limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ utrzymujące się przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. [59, 60]

Rytuksymab

Na stronach URPL, MHRA oraz FDA odnaleziono komunikaty informujące o ryzyku wystąpienia u pacjentów przyjmujących rytuksymab następujących zdarzeń niepożądanych: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (stosowanie leku w niezarejestrowanym wskazaniu), reakcje na wlew dożylny, ciężkie reakcje skórne oraz dotyczące błon śluzowych (m.in. nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ciężkie pęcherzowe reakcje skórne), reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, hipogammaglobulinemia, cytopenia, neutropenia. [61–76]

Metyloprednizolon

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty informujące o ryzyku wystąpienia u pacjentów stosujących metyloprednizolon następujących zdarzeń niepożądanych: grzybicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia stawów i ropnie skóry (przypadki związane z zanieczyszczeniem produktu leczniczego). Ponadto komunikaty zawierały ostrzeżenie przed podawaniem zewnątrzoponowym kortykosteroidów z uwagi na ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak: zawał rdzenia kręgowego, porażenie kończyn dolnych, porażenie czterokończynowe, ślepotą korowa, udaru mózgu, utrata wzroku, paraliż i zgon [77–81].

Agencje URPL oraz MHRA wydały komunikaty dotyczące zalecenia niepodawania preparatu Solu-Medrol 40 mg pacjentom uczulonym na białko mleka krowiego z powodu jego obecności w preparacie jako substancji pomocniczej. Stosowanie u uczulonych pacjentów może skutkować wystąpieniem ciężkiej reakcji alergicznej. [82, 83]

Chlorambucyl

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

Fludarabina

Brytyjska MHRA opublikowała komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej ze stosowaniem fludarabiny. W informacji o produkcie umieszczono stosowne ostrzeżenia. Ponadto ta sama agencja wydała alert dotyczący wycofania serii fludarabiny z powodu stwierdzenia obecności cząstek stałych w próbkach. [84, 85]

Cyklofosfamid

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej ze stosowaniem cyklofosfamidu. Aktualnie brak jest wystarczających dowodów potwierdzających relację cyklofosfamidu z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, w związku z czym takie ostrzeżenie nie zostało umieszczone w informacji o bezpieczeństwie leku. MHRA wydała także komunikat informujący o zwiększonym ryzyku wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej ze stosowaniem natalizumabu, u pacjentów uprzednio leczonych terapią immunosupresyjną, w tym cyklofosfamidem. [85, 86]

Deksametazon

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat informujący o potencjalnej interakcji deksametazonu z inhibitorami CYP3A4, w tym rytonawirem, która może prowadzić do wystąpienia zespołu Cushinga. Zaobserwowano także zwiększone ryzyko wystąpienia efektów ogólnoustrojowego działania kory nadnerczy (ang. *increased risk of systemic adrenal effects*) w wyniku stosowania deksametazonu (zarówno formy podawanej do oczu oraz na skórę) po intensywnej lub długotrwałej terapii, co również zostało powiązane z interakcją deksametazonu z rytonawirem. W informacji o produkcie umieszczono odpowiednie ostrzeżenia dotyczące interakcji leków. [87]

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematycznych i metaanaliz, przedstawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w \geq II linii leczenia CLL (Nachtnabel 2017, Leong 2016, Yun 2017, Sorensen 2017, Caron 2017). Jakość metodologiczna odnalezionych przeglądów została oceniona za pomocą skali AMSTAR2 i dla większości (4 przeglądy) została oceniona jako krytycznie niska. Jeden przegląd uzyskał ocenę niską (Yun 2017). Charakterystyka przeglądów oraz ocena ich jakości metodologicznej została przedstawiona poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena AMSTAR2
Caron 2017	Ocena występowania krwawień wśród pacjentów z CLL, SLL, MCL przyjmujących IBR	Bazy: Medline, Embase Przegląd systematyczny i metaanaliza	IBR vs PLC, IBR vs OFA, IBR vs temsyrolimus, IBR vs CLB*	22 badania** (4 RCT, 10 nRCT, 8 badań obserwacyjnych (2 911 pacjentów))	IBR w porównaniu z innymi terapiami zwiększa ryzyko występowania krwawień (RR = 2,72 [1,62; 4,58], p<0,0002), jednakże zarazem wpływ IBR na ryzyko występowania dużych krwawień nie był istotny statystycznie (RR = 1,66 [0,96; 2,85], p = 0,07)	Krytycznie niska jakość >1 krytyczna wada +/- niekrytyczne wady
Nachtnabel 2014	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IBR w ≥II linii leczenia CLL	Bazy: Ovid Medline, Embase, Cochrane Library, CRD Database (22 lipca 2014 roku) Przegląd systematyczny	IBR vs OFA	2 badania, w tym 1 RCT (476 pacjentów)	IBR w porównaniu z OFA znamienne wydłuża PFS (HR = 0,22 [0,15; 0,32]; p<0,001). Przewagę IBR nad OFA obserwowano również w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na oporność na analogi puryn, liczbę wcześniejszych linii leczenia oraz zaburzenia cytogenetyczne. W grupie stosującej IBR w porównaniu z grupą otrzymującą OFA obserwowano wydłużenie OS (HR = 0,43 [0,24; 0,79], p<0,005). Ze względu na dość krótki czas obserwacji zdarzenia niepożądane występujące w dłuższym okresie obserwacji nie są jeszcze w pełni poznane.	Krytycznie niska jakość >1 krytyczna wada +/- niekrytyczne wady
Leong 2016	Ocena ryzyka występowania migotania przedsionków u pacjentów stosujących IBR (pacjenci z CLL, SLL, MCL)	Bazy: Medline, Embase, publikacje towarzystw: <i>American Society of Hematology, European Haematology Association i American Society of Clinical Oncology</i> Przegląd systematyczny i metaanaliza	IBR vs PLC, IBR vs OFA, IBR vs temsyrolimus, IBR vs CLB	20 badań, w tym 4 RCT (7 983 pacjentów)	Uzyskane wyniki sugerują, że IBR zwiększa ryzyko występowania migotania przedsionków w porównaniu z alternatywnymi terapiami CLL. Pacjenci stosujący IBR powinni być monitorowani odnośnie do występowania przypadków migotania przedsionków. Niezbędne jest prowadzenie dalszych badań oceniających częstotliwość występowania przypadków migotania przedsionków, zależności między czasem trwania ekspozycji na IBR i występowania migotania przedsionków, czynników predykcyjnych wpływających na pojawianie się tego typu zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących IBR oraz nad ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów stosujących IBR, u których występuje migotanie przedsionków.	Krytycznie niska jakość >1 krytyczna wada +/- niekrytyczne wady

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena AMSTAR2
Sorensen 2017	Ocena skuteczności IBR w porównaniu z alternatywnym leczeniem u pacjentów z oporną / nawrotową CLL	Bazy: Medline, Embase, Cochrane Collaboration Central Register of Clinical Trials (7 maja 2014–3 lipca 2015) Przegląd systematyczny, porównanie pośrednie	IBR vs OFA, IBR vs IDELA + OFA, IBR vs SOC	3 badania (774 pacjentów)	IBR w sposób znamieny statystycznie wydłuża PFS i OS w porównaniu z SOC (HR = 0,06 [0,04; 0,11]; HR = 0,25 [0,12; 0,54]).	Krytycznie niska jakość >1 krytyczna wada +/- niekrytyczne wady
Yun 2017	Ocena ryzyka występowania migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz krwawienia u pacjentów przyjmujących IBR (pacjenci z CLL, SLL, MCL)	Bazy: PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, abstrakty konferencyjne opublikowane do 15 maja 2016 roku Przegląd systematyczny i metaanaliza	IBR vs OFA IBR vs temsyrolimus IBR + BEND + RTX vs BEND + RTX, IBR vs CLB*	4 badania RCT (1 518 pacjentów, w tym 1 238 z CLL/SLL)	IBR w porównaniu z innymi terapiami istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania ciężkich przypadków migotania przedsionków oraz trzepotania przedsionków (RR = 3,80 [1,56; 9,29]; p<0,003), a także przypadków migotania/trzepotania przedsionków jakiegokolwiek stopnia (RR = 8,81 [2,70; 28,75]); p = 0,0003) oraz przypadków krwawień jakiegokolwiek stopnia (RR = 2,93 [1,14; 7,52]; p = 0,03). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu dużych krwawień u pacjentów otrzymujących IBR w porównaniu z grupami kontrolnymi (RR = 1,72 [0,95; 3,11]; p = 0,07). Pacjenci powinni być monitorowani w trakcie terapii IBR.	Niska jakość Jedna krytyczna wada +/- niekrytyczne wady

*Porównanie dotyczyło pacjentów uprzednio nieleczonych.

**Spośród 22 badań, 15 obejmowało pacjentów z CLL/SLL*.

BEND – bendamustyna, CLB – chlorambucyl; PL C- placebo, SOC – standardowa terapia zgodnie z wyborem lekarza, IDELA – idelalizyb; RTX – rytuksymab; nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne; MCL – chłoniak z komórek płaszczka (mantle cell lymphoma), SLL – chłoniak z małych limfocytów (small lymphocytic lymphoma)

8. WNIOSKI KOŃCOWE

W kluczowym badaniu z randomizacją IBR w porównaniu z OFA stosowany u pacjentów w drugiej lub kolejnych liniach leczenia CLL wydłużał przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, a także kilkakrotnie zwiększał szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wysoka skuteczność IBR utrzymała się także w dłuższym horyzoncie czasowym, o czym świadczy fakt, że po 36 mies. od randomizacji przy życiu pozostawało blisko ¼ pacjentów, a u około 60% nie stwierdzono progresji choroby.

Korzyści ze stosowania IBR wykazano względem OFA, który z uwagi na brak refundacji nie stanowi wprawdzie komparatora w warunkach polskich, aczkolwiek jest terapią o potwierdzonej skuteczności, która zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża PFS w porównaniu z terapią standardową, obejmującą klasyczne schematy chemioterapii (SOC). Zatem zgodnie z oczekiwaniami, w porównaniu pośrednim z dostosowaniem metodą Büchera uzyskano wyniki jednoznacznie wskazujące na przewagę IBR nad SOC nie tylko w zakresie zastępczych punktów końcowych (ORR, PFS), ale również odnośnie przeżycia całkowitego, najważniejszego miernika skuteczności terapii przeciwnowotworowej.

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że korzyści z IBR odnoszą wszyscy pacjenci niezależnie od obecności delekcji 17p i/lub mutacji *TP53*, w tym również chorzy bez delekcji 17p i/lub mutacji *TP53*, u których następuje szybki nawrót po wcześniej stosowanej terapii lub oporność na stosowane wcześniej leczenie.

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR oraz SOC pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast stosowanie IBR związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania terapii niezależnie od przyczyny. Z kolei w porównaniu bezpośrednim stwierdzono, że w grupie IBR wyższy niż w ramieniu OFA był odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, tj. krwawień, migotania przedsionków oraz zakażeń, aczkolwiek warto zwrócić uwagę, że czas ekspozycji na IBR był prawie 2-krotnie dłuższy niż na OFA. Przeprowadzona analiza z dostosowaniem do czasu ekspozycji na leczenie wykazała, że biegunka, zdarzenia związane z krwawieniem stopnia 1. lub 2. (np. wybroczyny), a także migotanie przedsionków częściej występowały w grupie IBR, natomiast w grupie OFA częstsze były przypadki zmęczenia, reakcji związanych z infuzją leku oraz obwodowej neuropatii czuciowej. Co istotne, po dostosowaniu do czasu ekspozycji na terapię nie wykazano różnic pomiędzy IBR oraz OFA odnośnie do występowania zakażeń. [88]

Skuteczność IBR została potwierdzona także w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Na podstawie publikacji prezentujących porównanie pośrednie IBR i SOC w ramach, których dane dla SOC pochodziły z rejestrów pacjentów wykazano, że IBR w porównaniu z SOC zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego od 3 do 4 razy, a przeżycia wolnego od progresji nawet 6-krotnie.

9. OGRANICZENIA

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

1. Brak porównania bezpośredniego IBR z SOC, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera, aczkolwiek z uwagi na wyniki obu badań wskazujące na przewagę IBR względem OFA oraz OFA względem SOC wnioskowanie odnośnie różnic pomiędzy IBR a SOC jednoznacznie wskazuje na IBR jako terapię preferowaną a niepewność może dotyczyć jedynie różnic w wielkości efektu zdrowotnego. Potwierdzeniem wyników porównania pośredniego są także wyniki analizy efektywności rzeczywistej.
2. Różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównań pośrednich odnośnie do liczebności i charakterystyk wyjściowych populacji.


10. DYSKUSJA

Co roku na CLL zapada w Polsce około 1600 osób. U około 2/3 spośród tych chorych konieczne będzie wdrożenie leczenia przeciwnowotworowego – u około połowy z nich od razu po zdiagnozowaniu CLL, natomiast u pozostałych w późniejszym okresie czasu. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają, by u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL stosować leki najnowszej generacji – m.in. ibrutynib (IBR, preparat Imbruvica®), inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), który hamuje złośliwą proliferację komórek B. Co istotne, korzyści ze stosowania ibrutynibu odnoszą wszyscy pacjenci, dla których lek ten został zarejestrowany, w tym także chorzy po niepowodzeniu przynajmniej jednej terapii systemowej. Populacja docelowa niniejszej analizy (Rozdz. 1.2, Rysunek 1) została wskazana przez ekspertów klinicznych jako grupa o największej niezaspokojonej potrzebie medycznej (*unmet clinical need*), dla której obecnie w warunkach polskich nie ma dostępu do skutecznego leczenia, a która została wyodrębniona w polskich i europejskich wytycznych praktyki klinicznej jako grupa wysokiego ryzyka, obok pacjentów z obecnością del(17p).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań. [1, 2] Wybór komparatorów został poprzedzony analizą problemu decyzyjnego [7], która wykazała, że komparatorem dla ocenianej interwencji będzie standardowe leczenie (SOC), rozumiane jako przekrój różnego rodzaju terapii stosowanych w Polsce w CLL wskazanych przez ekspertów jako najczęściej podawane pacjentom w ramach aktualnej praktyki klinicznej.

Celem przeszukania systematycznego była identyfikacja badań klinicznych umożliwiających porównanie IBR z SOC. W jego wyniku zidentyfikowano 1 badanie randomizowane porównujące IBR z OFA (RESONATE), który w warunkach polskich z uwagi na brak refundacji nie stanowi komparatora. Nie odnaleziono natomiast żadnego badania z randomizacją, w którym zawarto bezpośrednie porównanie interwencji ze wskazanym komparatorem (SOC), wobec czego wnioskowanie miało z konieczności charakter pośredni. Odnaleziono natomiast 1 badanie randomizowane (Osterborg 2016) porównujące OFA z kompilacją różnych terapii standardowo stosowanych w CLL (SOC), [redacted] Wyniki tej pracy wskazują, że OFA cechuje się co najmniej taką samą skutecznością jak SOC (a prawdopodobnie nawet wyższą).

Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują na bardzo wysoką skuteczność IBR, co udowodniono w badaniu randomizowanym oraz w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Program, Compassionate ibrutynib use program*). [43, 89, 90] Program ten udostępniono także w Polsce, leczenie IBR rozpoczęło w jego ramach 240 pacjentów. Spośród 165 osób, dla których były dostępne wyniki leczenia IBR, aż 76% z nich uzyskało odpowiedź na leczenie, a po 9,5-miesięcznym okresie obserwacji mediany PFS oraz OS nie zostały osiągnięte. [89]



W głównym badaniu randomizowanym (RESONATE) porównującym IBR z OFA wykazano poprawę zarówno w zakresie zastępczych punktów końcowych takich jak odpowiedź na leczenie czy przeżycie wolne od progresji, ale również w zakresie istotnego klinicznie punktu końcowego, czyli przeżycia całkowitego. Różnice te były istotne statystycznie pomimo, iż chorzy z grupy OFA, po progresji choroby, mogli rozpocząć leczenie IBR (takich pacjentów dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44 miesiące było 68%), co prawdopodobnie przyczyniło się do częściowego wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie OFA, zawyżając tym samym skuteczność w grupie kontrolnej. Świadczą o tym wartości wskaźników skuteczności, które w przypadku PFS wskazywały na około 6-krotną przewagę IBR, podczas gdy różnica w przeżyciu całkowitym około 3 do 4-krotną przewagę.

Analiza w podgrupach z badania RESONATE wskazuje, że korzyści z terapii dotyczyły wszystkich analizowanych subpopulacji niezależnie od obecności określonych czynników ryzyka, w tym w subpopulacji chorych bez del(17p), a także w populacji docelowej tj. obejmującej pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii. W tej ściśle wyodrębnionej subpopulacji, o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych, uzyskane wartości ilorazu hazardów są zbliżone (a nawet nieco korzystniejsze) jak w populacji ITT zarówno w zakresie przeżycia całkowitego (0,26 vs 0,37), jak również przeżycia wolnego od progresji choroby (0,13 vs 0,14). Oznacza to, że zastosowanie IBR w populacji docelowej będzie się wiązać z korzyściami analogicznymi jak obserwowane w populacji ITT badania RESONATE.

Zgodnie z oczekiwaniami wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy na podstawie wyników badań RESONATE i Osterborg 2016 wskazują, że IBR w porównaniu z SOC przyczynia się do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, a także zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie. Warto wspomnieć, że skuteczność IBR

względem SOC potwierdzono także w ramach innych porównań pośrednich z dostosowaniem (ang. *adjusted comparison*), w których dane dla IBR pochodziły z badania RESONATE, natomiast wyniki dotyczące SOC uzyskano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów leczonych z powodu \geq II linii CLL w Czechach [48], Francji [49] oraz Szwecji [50], a stosowane tam schematy odpowiadały warunkom polskim (FCR, BEND + RTX, R-CHOP, R-CVP, chlorambucyl oraz kortykosteroidy).

Stosowanie IBR w porównaniu z OFA wpływa także na aspekty związane z jakością życia, poprawiając klinicznie jakość życia związaną ze zmęczeniem. W badaniu RESONATE odsetek pacjentów doświadczających niektórych zdarzeń niepożądanych był wyższy, tym niemniej porównanie obu leków było utrudnione ze względu na prawie 2-krotnie dłuższy czas ekspozycji na IBR niż na OFA, co wynika zarówno z wyższej skuteczności IBR, jak również różnic w schematach dawkowania obu leków, gdyż IBR stosuje się do momentu progresji, natomiast OFA maksymalnie przez 24 tygodnie. Analiza z dostosowaniem do czasu ekspozycji na leczenie wykazała, że w grupie IBR częściej obserwowano biegunkę, zdarzenia związane z krwawieniem stopnia 1. lub 2. (np. wybroczyny), a także migotanie przedsionków, natomiast w grupie OFA częstsze były przypadki zmęczenia, reakcje związane z infuzją leku oraz obwodowej neuropatii czuciowej. Co istotne, po dostosowaniu do czasu ekspozycji na terapię nie wykazano różnic pomiędzy IBR oraz OFA odnośnie do występowania zakażeń, a wręcz zanotowano 43% redukcję ryzyka zakażeń \geq 3. stopnia. [18] Z kolei dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 44 miesiące) wskazują na brak sygnałów o niekorzystnym wpływie długoterminowej terapii IBR na pojawienie się toksyczności, czy wystąpienie nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Zauważono natomiast, że wraz z wydłużaniem okresu leczenia zmniejszeniu ulegała częstość występowania wielu AE, w tym również specjalnego zainteresowania ogółem i \geq 3 stopnia.

Porównanie pośrednie IBR z SOC nie wykazało znamienych różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Profil bezpieczeństwa IBR jest zatem akceptowalny, a typowe zdarzenia niepożądane występujące w trakcie terapii tym lekiem są dobrze poznane i opisane. W związku z powyższym w Charakterystyce Produktu Leczniczego określono szczegółowo zasady monitorowania pacjentów pod kątem potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym w szczególności migotania przedsionków. [88]

W toku prac nad niniejszą analizą zidentyfikowano kilka przeglądów systematycznych, których wnioski są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszej analizy, wskazującymi na wysoką skuteczność IBR w porównaniu z OFA i SOC w terapii chorych z CLL. [39, 40]

Odnaleziono natomiast dwa przeglądy systematyczne, których celem była ocena ryzyka występowania migotania przedsionków u pacjentów stosujących IBR u chorych z CLL, chłoniaku z małych limfocytów (SLL) i chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Przeprowadzone analizy wykazały, że IBR może zwiększać ryzyko występowania migotania przedsionków [38, 41] oraz ryzyko wystąpienia krwawienia, aczkolwiek w przypadku dużych krwawień wzrost tego ryzyka nie był znamieny statystycznie. [41, 42] Istotnym ograniczeniem powyższych opracowań wydaje się heterogeniczna populacja obejmująca nie

tylko pacjentów z CLL, ale również z innymi wskazaniami, w których IBR nie został dopuszczony do stosowania lub zalecany jest w wyższej dawce dobowej niż w CLL (560 mg w MCL vs 420 mg w CLL).

Podsumowując, terapia IBR stosowana u pacjentów z CLL z opornością lub szybkim nawrotem po uprzedniej chemioimmunoterapii jest wysoce skuteczna zarówno w warunkach eksperymentalnych, jak i w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a efekty uzyskiwane w populacji zbliżonej do docelowej są przynajmniej tak samo znamienne jak w populacji ogólnej. Ibrutynib jest lekiem zalecanym przez wszystkie wytyczne opublikowane po dacie jego rejestracji i jednym z najczęściej wybieranych w praktyce leków w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii CLL, a w analizowanym wskazaniu stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów, którzy aktualnie pozostawieni są bez skutecznej terapii pozwalającej uzyskać remisję CLL, pomimo że jest ona powszechnie dostępna w wielu krajach europejskich.

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 32.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	2.3.1, 4, 6	18, 29–43, 47–49
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD, 2	7–25
2. opis technologii opcjonalnych	APD, 5	45–48
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	2	15–20
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	2.2.	15–17
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	7	50–52
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	2.2.	15–17
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	2.2., APD 5	15–17, 45–48
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	2.2., 4.2.	15–17, 40–43
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1.	21–23
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A	77–79
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1.	21–23
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2., Aneks B	23–28, 80–90
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	4, 5, Aneks C	29–46, 91–108
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6	47–49
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [7]

12. BIBLIOGRAFIA

1. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
3. Cramer P, Fink A-M, Busch R, Eichhorst B, Wendtner C-M, Pflug N, Langerbeins P, Bahlo J, Goede V, Schubert F, Döhner H, Stilgenbauer S, Dreger P, Kneba M, Böttcher S, i in. (2013) Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. *Leuk. Lymphoma* 54(8):1821–1822.
4. Stilgenbauer S, Zenz T. (2010) Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:481–488.
5. [REDACTED]
6. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, Wierda W, Ferrajoli A, Wang X, Do K-A, Cortes J, Khouri I, Kantarjian H, Lerner S, Keating MJ. (2014) Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood* 124(20):3059–3064.
7. [REDACTED]
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
9. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 371(3):213–223.
10. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Thornton P, Caligaris-Cappio F, i in. (2018) Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 32(1):83–91.
11. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J., Reddy N. (2017) Long-term Efficacy and Safety With Ibrutinib (ibr) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Up to Four Years Follow-up of the RESONATE Study. Abstract 7510.
12. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J., Reddy N. Long-term Efficacy and Safety With Ibrutinib (ibr) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Up to Four Years Follow-up of the RESONATE Study. Poster 7510. *ASCO Annual Meeting 2017*; 2017; Chicago, Illinois, USA. .
13. A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia NCT01578707. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707?term=NCT01578707&rank=1> (5.10.2016).
14. EMA. (2014) CHMP assessment report Imbruvica. International non -proprietary name: ibrutinib. Procedure No.: EMEA/H/C/003791/0000. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf (14.10.2016).
15. NICE. (2016) Single Technology Appraisal Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID749] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers> (14.10.2016).
16. FDA. (2017) IMBRUVICA® (ibrutinib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2013 _report. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205552s017lbl.pdf.
17. Barr PM, Byrd J., Brown J., O'Brien S, Barrientos J., Kay N., Reddy N. Randomized Phase III RESONATE (PCYC-1112) Trial of Ibrutinib Compared With Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014; Boston, MA. .
18. Barrientos J., O'Brien S, Brown J., Kay N., Reddy N., Coutre S. (2014) Hematologic and immunologic function and patient well-being for the phase III resonatetm study of ibrutinib vs ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood* 124(21):4696.

19. Brown J., Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J. (2014) Updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood* 124(21):3331.
20. Brown J., Hillmen P, O'Brien S, Burger J. (2015) Updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and safety in the phase 3 resonate TM trial comparing ibrutinib with ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Abstract CT13. *Journal of Oncology Pharmacy* 21(Suppl.2):11–12.
21. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N, Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jaeger U, Barr P, Furman R, Kipps T., Cymbalista F, Thornton P, Caligaris-Cappio F, i in. Efficacy of ibrutinib by baseline high-risk genetic features, including novel gene mutations, and safety with longer follow-up from the phase 3 RESONATE trial in previously treated CLL/SLL. Poster 7520. *ASH Meeting on Lymphoma Biology*; 18 czerwiec 2016.
22. Brown J, Pagel J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N, Coutre S, Tam C, Hsu E, Byrd J. Updated analysis of the efficacy of ibrutinib vs ofatumumab in genetic subgroups and overall safety in the phase 3 RESONATE trial in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Abstract 386. *Annual International Congress on Hematologic Malignancies*; 18 marzec 2016.
23. Dearden C, Brown J., Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J., Reddy N. (2015) Updated efficacy including subgroup analyses and safety in the phase 3 RESONATE™ trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. Abstract 35. *British Journal of Haematology* 169(Suppl. 1):19–20.
24. Jones J, Coutre S, Byrd J, Furman R, Hillmen P, Mato A, Osterborg A, Tam C, Stilgenbauer S, Wierda W, Heerema N, Eckert K, Clow F, Zhou C, Chu A, i in. Evaluation of 243 patients with deletion 17p chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: a cross-study analysis of treatment outcomes. *Congress of the European Hematology Association (EHA)*; 2016.
25. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C, Gill D, Brown JR, Barrientos JC, Mulligan SP, Furman RR, Cymbalista F, Plascencia C, Chang S, Hsu E, James DF, i in. (2017) Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J* 7(2):e524.
26. Montillo M, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J., Reddy NM, Coutre SE. Long-term efficacy and safety in the resonate study: Ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) with up to four years follow-up. *Hematological Oncology* 35:235–236.
27. Moreno C, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, Tam CS, Mulligan SP. (2017) Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Updated efficacy and safety of the resonate study with up to four years of follow-up. *Haematologica* 102(s2):.
28. Munir T, Barrientos J., O'Brien S, Kay N., Reddy N. (2015) Haematologic and immunologic function and patient-reported outcomes for the phase 3 RESONATE™ study of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. Abstract 170. *British Journal of Haematology* 169(Suppl. 1):70.
29. Pagel J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N. (2016) Updated efficacy including genetic subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously-treated CLL/SLL. *Leukemia and Lymphoma Conference: 16th International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, iwCLL 2015 Sydney. Conference Publication*153–154.
30. Thornton P, Brown J., Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J. (2015) Efficacy of ibrutinib versus ofatumumab by cytogenetic and clinical subgroups in a phase 3 trial in patients with previously treated CLL/SLL. Abstract 055. *Hematological Oncology* 33:128.
33. Woyach JA, Hillmen P, Brown JR, Coutre SE, Barr P, O'Brien SM, Barrientos JC, Devereux S, Kay NE, Reddy N, Mulligan S, Tedeschi A, Zhou C, Ninomoto J, James DF, i in. (2016) Outcomes of Ibrutinib Therapy By Age in Patients with CLL/SLL: Analyses from Phase 3 Trial Data (RESONATE and RESONATE-2). *Blood* 128(22):2041–2041.
34. Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson P-O, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo M, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhman G, Gorczyca M, i in. (2016) Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 57(9):2037–2046.
35. Osterborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson P-O, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M. (2014) Ofatumumab (OFA) Vs. Physician's Choice (PC) of Therapy in Patients (pts) with Bulky Fludarabine Refractory (BFR) Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL): Results of the Phase III Study OMB114242. Abstract 4684. *Blood* 124:.
36. GSK. An Open Label, Multicenter Study Investigating the Safety and Efficacy of Ofatumumab Therapy versus Physicians' Choice in Patients with Bulky Fludarabine Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia

- (CLL)_114242. Dostęp: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/2/114242-clinical-trial-result-summary.pdf>.
37. Ofatumumab vs Physician's Choice in Subjects With Bulky Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia NCT01313689. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01313689?term=NCT01313689&rank=1> (5.10.2016).
 38. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, Siegal D. (2016) The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *ResearchGate* 128:.
 39. Nachtnebel A. (2014) Horizon Scanning in Oncology. Ibrutinib (Imbruvica®) for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf.
 40. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, Sanden S van, Xu Y, Dorman E. (2017) Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther* 39(1):178–189.e5.
 41. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. (2017) Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(1):31–37.e13.
 42. Caron F, Leong DP, Hillis C, Fraser G, Siegal D. (2017) Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 1(12):772–778.
 43. Winqvist M, Askliid A, Andersson P-O, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, Lundin J, Mattsson M, Norin S, Standstedt A, Hansson L, Österborg A. (2016) Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: Data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. *Haematologica*.
 44. PRISMA 2009 Flow Diagram.
 45. Lai J, Cella D, Chang C-H, Bode RK, Heinemann AW. (2003) Item banking to improve, shorten and computerize self-reported fatigue: an illustration of steps to create a core item bank from the FACIT-Fatigue Scale. *Qual Life Res* 12(5):485–501.
 46. Muszaliik M, Kędziora-Kornatowska K, Sury M, Kornatowski T. (2009) Ocena funkcjonalna pacjentów w starszym wieku w odniesieniu do jakości życia w świetle kwestionariusza Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych. *Probl Hig Epidemiol* 90(4):569–576.
 47. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JC de. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 85(5):365–376.
 48. Doubek M, Obrtlíkova P, Spacek M, Urbanova R, Diels J, Thilakarathne P, Musingarimi P, MacDougall F, Hermans R, Barendse M, Iraqi W, Smolej L. Ibrutinib single agent vs standard of care for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): an adjusted comparison of RESONATE with the CLLLEAR database. *21st Congress of the European Hematology Association (EHA)*; 9 czerwiec 2016.
 49. Salles GA, Baseggio L, Bachy E, Sarkozy C, Ghesquieres H, Diels J, Besson H, MacDougall F, Hermans R, Healy N, Garside J, Iraqi W, Callet-Bauchu E. (2016) Single-Agent Ibrutinib Vs Standard of Care for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) and Treatment-Naive (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): An Adjusted Comparison of RESONATE™ and RESONATE-2™ with the French Lyon-Sud Database. *Blood* 128(22):2039–2039.
 50. Hansson L, Askliid A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Søltøft F, Jäger U, Österborg A. (2017) Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol* 96(10):1681–1691.
 51. FDA. (2016) Safety Information - Imbruvica (ibrutinib) Capsules May and June 2016. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm433426.htm> (13.10.2016).
 52. FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2017. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm> (8.2.2018).
 53. MHRA. Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, volume 11, issue 1, August 2017. Dostęp: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/637656/DSU-August_PDF.pdf (8.2.2018).
 54. FDA. FDA. Safety Information. Bendeka (bendamustine hydrochloride). June 2016. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm509558.htm> (25.10.2016).
 55. FDA. (2015) FDA. Safety Information. Treanda (bendamustine hydrochloride). November 2015. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm204021.htm> (13.10.2016).
 56. FDA. (2010) FDA. Safety Information. Treanda (bendamustine hydrochloride) lyophilized solid for injection. December 2010. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm239764.htm> (22.6.2015).
 57. FDA. (2009) FDA. Drug Safety - Labeling Changes. Treanda (bendamustine hydrochloride) for Injection. April 2009. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm154859.htm> (22.6.2015).

58. FDA. FDA. Drug Safety Labeling Changes. Treanda (bendamustine hydrochloride) for Injection, for Intravenous Infusion. October 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm122118.htm> (25.10.2016).
59. MHRA. Bendamustine (Levact): increased mortality observed when used in non-approved combination treatments or outside the approved indications. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5947f270ed915d20f8000271/Bendamustine_DHPC.pdf (8.2.2018).
60. URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny. Zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHPC%20Letter_0.pdf (8.2.2018).
61. Roche. (2007) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Kwiecień 2007. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera_02%2004%202007.pdf (19.6.2015).
62. Roche. (2008) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Listopad 2008. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/DDL_MabThera_PML_final_OK.pdf (19.6.2015).
63. Roche. (2009) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Listopad 2009. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2009/Mabthera_PML_9%202011%202009_final.pdf.
64. Roche. (2011) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Sierpień 2011. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1896/original/DDL_MabThera_wersja_0_0_5_AUG2011_clean_2popr_podpis.pdf?1312448983.
65. Roche. (2013) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Kwiecień 2013. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4315/original/DHPC_MabThera_Final.pdf?1366368930.
66. Roche. (2013) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu MabThera (rytuksymab) dla pracowników służby opublikowany przez Roche. Listopad 2013. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4909/original/MabThera_DHPC_HBV.pdf?1383903905.
67. MHRA. (2013) MHRA. Drug Safety Update. Rituximab: screen for hepatitis B virus before treatment. December 2013. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/rituximab-screen-for-hepatitis-b-virus-before-treatment> (19.6.2015).
68. MHRA. (2009) MHRA. Drug Safety Update. Rituximab: progressive multifocal leukoencephalopathy. December 2009. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/rituximab-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-in-a-patient> (24.10.2016).
69. FDA. (2013) FDA. Safety Information. Rituxan (rituximab) Injection. September 2013. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm328041.htm> (23.6.2015).
70. FDA. (2011) FDA. Safety Information. Rituxan (rituximab). January 2011. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm241941.htm> (25.10.2016).
71. FDA. (2013) FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab): New Boxed Warning, Recommendations to Decrease Risk of Hepatitis B Reactivation. September 2013. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm369846.htm> (19.6.2015).
72. FDA. (2012) FDA. Drug Safety Labeling Changes. Rituxan (rituximab) Injection For Intravenous Use. April 2012. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm106667.htm> (25.10.2016).
73. FDA. Safety Information. Rituxan (rituximab) Intravenous Injection. February 2012. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm296234.htm> (19.6.2015).
74. Genentech. (2009) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu Rituxan (rituximab) dla pracowników służby opublikowany przez Genentech. 2009. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM187792.pdf>.
75. Genentech. (2008) Komunikat bezpieczeństwa dotyczący preparatu Rituxan (rituximab) dla pracowników służby opublikowany przez Genentech. 2008. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM134165.pdf>.

76. (2006) FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. Life-threatening Brain Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus After Rituxan (Rituximab) Treatment. December 2006. Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124345.htm> (23.6.2015).
77. FDA. (2012) FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. New England Compounding Center (NECC) Potentially Contaminated Medication: Fungal Meningitis Outbreak. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm322849.htm> (26.10.2016).
78. FDA. (2012) FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Fungal Meningitis Outbreak. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm323946.htm> (26.10.2016).
79. FDA. (2013) FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Main Street Family Pharmacy in Tennessee: FDA Alerts Health Care Providers of Adverse Reactions Associated with Steroid Injections 2013. Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm353953.htm> (26.10.2016).
80. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Epidural Corticosteroid Injection: Drug Safety Communication - Risk of Rare But Serious Neurologic Problems. April 2014. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm394530.htm> (20.8.2015).
81. FDA. Safety Information. Injectable Corticosteroids. July 2014. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm409825.htm> (20.8.2015).
82. MHRA. Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, volume 11, issue 3, October 2017. Dostęp: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf (8.2.2018).
83. URPL. Nowe wskazanie do stosowania produktów do wstrzykiwań z metyloprednizolonem zawierających laktozę u pacjentów uczulonych na białka mleka krowiego, leczonych w związku z alergią. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20Letter-Solu-Medrol%202017%2008%2021.pdf> (8.2.2018).
84. MHRA. Fludarabine 25mg/ml, 1 x 2ml - EBEWE Pharma Ges.m.g.h (CLDA (15) A/13) Drug allert. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/fludarabine-25mg-ml-1-x-50ml-ebewe-pharma-ges-m-g-h-clda-15-a-13> (17.4.2018).
85. MHRA. Info on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) from Yellow Card reports. Fludarabine, Dexamethasone. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/info-on-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml-from-yellow-card-reports> (17.4.2018).
86. MHRA. Natalizumab (Tysabri): risk of progressive multifocal leukoencephalopathy is increased in patients who have had previous immunosuppressant treatment. Cyclophosphamide. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/natalizumab-tysabri-risk-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-is-increased-in-patients-who-have-had-previous-immunosuppressant-treatment> (17.4.2018).
87. MHRA. Cobicistat, ritonavir and coadministration with a steroid: risk of systemic corticosteroid adverse effects. Dexamethasone. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadministration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects> (17.4.2018).
88. ChPL Imbruvica (Ibrutinib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf.
89. Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, Mądro E, Hołojda J, Piotrowska M, Zaucha JM, Piszczek W, Szeremet A, Wojciechowska M, Steckiewicz P, Knopińska-Posłuszny W, Osowiecki M, Drozd-Sokołowska J, Kumiega B, i in. (2017) Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk. Lymphoma* 58(10):2485–2488.
90. Hillmen P, Diels J, Healy N, Iraqi W, Aschan J, Wildgust M. (2018) Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia: international experience from a named patient program. *Haematologica*.
91. Agarwal MB, Bhurani D, Shah C, Sood N, Singhal M, Kamat A, Chezian S, Mishra S, Nagrale D. (2017) Efficacy and Safety of Ibrutinib in Indian Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle Cell Lymphoma: Cases from a Named Patient Program. *Indian J Med Paediatr Oncol* 38(4):508–515.
92. Ali N, Malik F, Jafri SIM, Naglak M, Sundermeyer M, Pickens PV. (2017) Analysis of Efficacy and Tolerability of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Various B-cell Malignancies in the General Community: A Single-center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17S:S53–S61.
93. Barbossa C, DeAngelis L., Grommes C. (2017) Ibrutinib associated infections: A retrospective study. *Journal of Clinical Oncology* 35:.
94. Burger J, Barr P, Brown J., Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N., Coutre S. (2015) Adherence to the ibrutinib 420 mg dose administered to patients with previously treated CLL. Abstract 302. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* S24.

95. Byrd J., Barrientos J., Devereux S, Brown J., Kay N., Reddy N., O' Brien S, Kipps T., Furman RR, Schuster S., Bloor A, Singh Gill D, Thornton P. (2013) A randomized, multicenter, open-label, phase III study of the Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) versus ofatumumab in patients (pts) with relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): RESONATE. Abstract TPS8619. *Journal Clinical Oncology* 31(Suppl.):
96. Coutre S, O' Brien S, Byrd J., Hillmen P, Brown J., Dyer M, Mato A., Miklos D., Keating MJ, Zhou C, Fardis M, Styles L, Jaglowski S. (2014) Safety and efficacy of ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma who have undergone prior allogeneic stem cell transplant. *Blood* 124:4697.
97. Coutre S, Byrd JC, Hillmen P, Barrientos JC, Barr PM, Devereux S, Robak T, Kipps TJ, Schuh A, Moreno C, Furman RR, Burger J, O'Dwyer M, Ghia P, Valentino R, i in. (2016) Integrated and Long-Term Safety Analysis of Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). *Blood* 128(22):4383–4383.
98. Davies A, Zou D, Hurry M, Bal V. (2016) Cost-effectiveness of ofatumumab for maintenance in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 101:146.
99. Claro R. de, McGinn K., Verdun N, Lee S., Chiu H., Saber H, Brower ME. (2015) FDA Approval: Ibrutinib for Patients with Previously Treated Mantle Cell Lymphoma and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research* 21(16):3586–3590.
100. Devereux S, Jones J., Hillmen P, Coutre S, Tam C, Furman RR, Barr PM, Schuster S., Kipps T., Flinn I. ., Jaeger U, Burger J, Cheng M, Lee D, James D., i in. (2015) Pattern of use of anticoagulation and/or antiplatelet agents in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) treated with single-agent ibrutinib. Abstract 171. *British Journal of Haematology* 169(Suppl. 1):70.
101. Mulligan S., Brown J., Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N., Coutre S, Jaeger U, James D., Byrd J. (2015) Efficacy and safety in genetic and clinical subgroups: Phase III RESONATE™ trial of ibrutinib vs ofatumumab in CLL/SLL. *Annals of Oncology* 26(Suppl.7):vii96.
102. Feuerbach M, Freigang F, Schulte C, Hurtz H-J, Schwarzer A, Lipp R. (2016) Distribution of therapy regimen in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) in 2015 in comparison to treatment strategies in 2012 based on real-world-evidence data of German oncological practices. *Oncology Research and Treatment*. 39:258.
103. Gordon MJ, Raess PW, Young K, Spurgeon SEF, Danilov AV. (2017) Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 179(3):501–503.
104. Hillmen P, Fraser G, Jones J, Rule S. (2015) Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. *Blood* 126(23):2944.
105. Lala J, Smith A, Millar C, Fellows G, Bryan A, Addada J. (2017) Experience of ibrutinib in relapsed/refractory B-cell chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma in a U.K. District General Hospital. *Haematologica* 102:720–721.
106. Lamanna N, Hurst D, Latremouille-Viau D, Ionescu-Iltu R, Guerin A, Reyes C. (2016) Treatment patterns and best response in a contemporary sample of refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia patients with 17p deletion in the United States. *Leukemia and Lymphoma Conference: 16th International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, iwCLL 2015 Sydney, NSW Australia Conference*148–149.
107. Lamanna N, Hurst D, Latremouille-Viau D, Guerin A, Mi Yim Y, Reyes C. (2016) Treatment patterns and best response in a contemporary sample of refractory /relapsed chronic lymphocytic leukemia patients with 17p deletion in the United States. Abstract173. *Blood Conference 57th Annual Meeting of the American Society of Hematology*.
108. Maddocks K, Flynn J., Andritsos L., Awan F, Woyach J., Grever M., Stefanos M, Lynch J, Johnson A., Byrd J., Jones J. (2014) A phase 2 study of the btk inhibitor ibrutinib in genetic riskstratified relapsed and refractory patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). *Haematologica* 99(s1):522.
109. Michallet A-S, Campidelli A, Lequeu H, Dilhuydy M-S, Tournilhac O, Fornecker L-M, Dupuis J, Cymbalista F, De Guibert S, Delmer A, Vilque J-P, Ghez D, Leblond V, Subtil F, Feugier P, i in. (2017) Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. *Am. J. Hematol.* 92(6):E105–E107.
110. Miklos D., Coutre S, Byrd J., Hillmen P, Brown J., Dyer M, Mato A., Keating MJ, Zhou C, Fardis M, Styles L, Jaglowski S. (2015) Safety and efficacy of ibrutinib in patients with relapsed/ refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma (SLL) who have undergone prior allogeneic stem cell transplant. Abstract 76. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21:S82.
111. O'Brien S, Jaglowski S, Byrd J., Bannerji R, Blum K., Fox C P, Furman RR. (2015) Analysis of prognostic factors predictive of complete response (CR) to ibrutinib in patients with CLL/SLL. *Blood* 2015 126(23):4153.

112. Osterborg A, Asklid A, Diels J, Repits J, Soltoft F. (2015) Comparison of phase 3 ibrutinib results versus standard of care in sweden in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 126(23):1751.
113. Pan F, Dorman E, Peng S, Sorensen S, Sengupta N, Gaudig M, Van Sanden S, Wildgust M. (2015) Comparison of ibrutinib and idelalisib + rituximab trials in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Abstract 167. *British Journal of Haematology* 169(Suppl.1):68.
114. Parikh SA, Chafee K., Call T., Ding W, Leis J., Chanan-Khan A, Bowen DA, Conte M. (2015) Ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL): An analysis of a large cohort of patients treated in routine clinical practice. *Blood* 126(23):2935.
115. Rogers KA, Woyach J., Andritsos L., Awan F, Blum K., Flynn J., Jaglowski S, Lozanski G, Maddocks KJ, Byrd J., Jones J. (2014) Incidence of autoimmune cytopenias (AIC) in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) patients (PTS) treated with ibrutinib. *Blood* 124(21):1997.
116. Russel J, Gomez C, Bowles K, Turner G, Sadullah S. (2015) Ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: Experience from the East of the network. Abstract 153. *British Journal of Haematology* 169(Suppl.1):63.
117. Russel J, Gomez C, Bowles K, Turner G, Sadullah S. (2015) Ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: a single centre experience. Abstract PB1727. *Haematologica* 100(1):683–684.
118. Silva S, Espada E, Melo JA, Lima M., Ionita A, Carda J., Andrade J, Neves M, Cabral R, Mendes T, Gaspar C, Alves D, Pina F, Botelho de Sousa A. (2017) Portuguese real-life experience with ibrutinib outside clinical trials - A multicenter analysis. *Hematological Oncology* 35:383–384.
119. Sorensen S, Tam C, Diels J, Van Sanden S, Wildgust M, Trambitas C, Pan F, Dorman E, Xu Y, Sengupta N. (2016) Indirect comparison of ibrutinib versus idelalisib + ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Conference Publication: 16th International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, iwCLL 2015 Sydney*155–156.
120. Stephens D., Stark A, Jones J., Woyach J., Maddocks K, Jaglowski S. (2013) Changing the treatment paradigm for previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with DEL(17P) karyotype. *Blood* 122(21):2872.
121. Strati P. (2017) Treatment for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: an ongoing challenge. *The Lancet Haematology* 4(3):e97–e98.
122. Tam C, Sorensen S, Sengupta N, Diels J, Van Sanden S, Trambitas C. (2016) Indirect comparison of ibrutinib versus physician's choice in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. Abstract 185. *Conference publication. Conference: 16th International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia.*
123. Tam C, Byrd JC, O'Brien S, Coutre S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Burger J., Stevens D, Sharman J, Ghia P, Flinn I, Zhou C. (2017) Effect of single-agent ibrutinib on tumor debulking and reductions in tumor lysis syndrome (TLS) risk in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Hematological Oncology* 35:233–234.
124. UK CLL Forum. (2016) Ibrutinib for Relapsed/Refractory CLL: A UK and Ireland Analysis of Outcomes in 315 patients. Dostęp: <http://www.haematologica.org/content/haematol/early/2016/10/17/haematol.2016.147900.full.pdf> (3.11.2016).
125. Vela C., McBride A, Jaglowski S., Andritsos L. (2016) Ibrutinib for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *American journal of health-system pharmacy* 73(6):367–375.
126. Vitale C, Ahn I, Sivina M, Ferrajoli A, Wierda W., Estrov Z, Konoplev SN. (2016) Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica* 101:e254–e258.
127. Wiestner A, Herman S, Mustafa R, Valdez J, Jones J, Saba N, Lipsky A, Arthur DC, Marti G, Thomas F, Maric I, Pittaluga S, Tian X, Soto S, Aue G, i in. (2013) Abstract LB-141: Potent single agent activity of Ibrutinib (PCI-32765) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): clinical and translational results from an ongoing phase II study. *Cancer Res* 73(8 Supplement):LB-141-LB-141.
128. Worcester S. (2013) Ibrutinib shows promise for CLL del 17p. *Oncology Practice. Oncology Report* 9.
129. Zhang S, Sanchez L, Liu J, Chang V, Goldberg SL. (2016) Ibrutinib for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Blood* 128(22):5596–5596.
130. (2016) Integrated and long-term safety analysis of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 14:13–14.
131. Byrd J., Blum K., Burger J., Coutre S, Sharman J., Furman RR, Flinn I. ., Grant B., Richards D., Zhao W, Heerema N., Johnson A., Izumi R, Hamdy A, O'Brien S. (2011) Activity and tolerability of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor PCI-32765 in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Interim results of a phase Ib/II study. Abstract 6508. *Journal Clinical Oncology* 29(Suppl.):
132. Charrier M, Demirdjian S, Pinel S. (2016) Safety profile of Ibrutinib and Idelalisib. Abstract DI003. *International Journal of Clinical Pharmacy* 38:481.

133. Farooqui M, Valdez J, Soto S, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Thomas F, Tian X, Maric I, Wiestner A. (2013) Single agent ibrutinib (PCI-32765) achieves equally good and durable responses in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) patients with and without deletion 17p. *Blood* 126(23):2937.
134. Finnes H., Chaffee K., Call T., Ding W, Bowen DA, Conte M, McCullough KB, Merten J., Bartoo J., Smith M., Schwager S., Slager S., Kay N., Shanafelt T., Parikh SA. (2015) The importance of pharmacovigilance during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine clinical practice. *Blood* 126(23):717.
135. Follows GA. (2017) Outcomes of patients post ibrutinib treatment for relapsed/refractory CLL: A UK and Ireland analysis. *Hematological Oncology* 35:237–238.
136. Jain P, Thompson PA, Keating M, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, Kantarjian HM, Burger J, O'Brien SM, Wierda WG. (2016) Causes of Discontinuation and Long-Term Outcomes of Patients with CLL after Discontinuing Ibrutinib. *Blood* 128(22):4390–4390.
137. Kim E, Werner I, Keating MJ, Wierda W., Ferrajoli A, Estrov Z, Zacharian G, Kipps T., Kantarjian HM, Neuberg D, O'Brien S, Burger J. (2014) Addition of rituximab abrogates ibrutinib-induced lymphocytosis and promotes more rapid decrease in absolute lymphocyte counts in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 124(1998):.
138. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr P, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson B, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Bachow SH, Winter AM, Cruz A-L, i in. (2016) Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in CLL: Results from a Large Multi-Center Study of 683 US-Patients. *Blood* 128(22):4400–4400.
139. Mato AR, Lamanna N, Ujjani CS, Brander DM, Hill BT, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson B, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Bachow SH, Winter AM, Cruz A-L, Claxton DF, i in. (2016) Toxicities and Outcomes of Ibrutinib-Treated Patients in the United States: Large Retrospective Analysis of 621 Real World Patients. *Blood* 128(22):3222–3222.
140. O'Brien S, Jones J., Coutre S, Mato A., Hillmen P. (2014) Efficacy and safety of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results from the phase II RESONATE™-17 trial. *Blood* 124(21):327.
141. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, Österborg A, Siddiqi T, Thirman MJ, Furman RR, Ilhan O, Keating MJ, Call TG, Brown JR, Stevens-Brogan M, i in. (2016) Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.*
142. Sandoval-Sus JD, Chavez JC, Dalia S, Bello CM, Shah BD, Ho VQ, Nodzon L, Khafan-Dabaja MA, Sotomayor EM, Sokol L, Pinilla-Ibarz J. (2015) Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia after Ibrutinib Discontinuation Outside Clinical Trials: A Single Institution Experience. *Blood* 126(23):2945–2945.
143. Stilgenbauer s, Jones J., Coutre S, Mato A. (2015) Outcome of ibrutinib treatment by baseline genetic features in patients with relapsed or refractory CLL/SLL with del17p in the resonate-17 study. *Blood* 126(23):833.
144. Thompson PA, Levy V, Tam CS, Nawakil C al, Goudot FX, Quinquenel A, Ysebaert L, Michallet A-S, Dilhuydy MS, Neste EWVD, Dupuis J, Keating M, Meune C, Cymbalista F. (2016) The Impact of Atrial Fibrillation on Subsequent Survival of Patients Receiving Ibrutinib As Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): An International Study. *Blood* 128(22):3242–3242.
145. Timlin C, Banerjee R, Howlett C, Ujjani C., Skarbnik A., Fanning M, Schuster S., Svoboda J. (2016) Comparable outcomes in CLL patients treated with reduced-dose ibrutinib: Results from a multicenter study. Abstract 7529. *Journal Clinical Oncology* 34:.
146. Wąsik-Szczepanek E, Szymczyk A, Czabak O, Cioch M, Wach M, Podhorecka M, Sokołowska B, Pasiarski M. (2017) Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib. *Haematologia* 102:722.
147. Wiestner A, Farooqui M, Valdez J, Jones J, Marti G, Arthur D. (2013) Single agent ibrutinib (PCI-32765) is highly effective in chronic lymphocytic leukaemia patients with 17p deletion. Abstract 008. *Hematological Oncology* 31(Suppl. 1):98.
148. Byrd J., Furman RR, Coutre S, Flinn I. ., Burger J. (2012) The bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) promotes high response rate, durable remissions, and is tolerable in treatment naive (TN) and relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (sll) patients including patients with high-risk (HR) disease: New and updated results of 116 patients in a phase IB/II study. *Blood* 120(21):189.
149. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, i in. (2013) Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 369(1):32–42.
150. (2016) Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 14:9–11.

151. Herth I, Lehnert N, Heilig C, Zenz T, Ho A., Witzens-Haring M. (2014) Ibrutinib is a very effective and safe treatment option in heavily pretreated patients with chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. Abstract P789. *Oncology Research and Treatment* 37(Suppl.5):259.
152. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, Flynn JM, Andritsos LA, Maddocks KJ, Woyach JA, Blum KA, Grever MR, Smucker K, Ruppert AS, Heerema NA, Lozanski G, Stefanos M, Munneke B, i in. (2015) Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood* 126(7):842–850.
153. Goncalves M., Rodrigues CA, Lorand Metzger IG., Lacerda M., Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M de, Azevedo A. (2017) Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases. *American Journal of Hematology* 92:E171–E173.
154. Kuvshinov A, Voloshin S, Martynkevich I, Martynenko L, Garifullin A, Kleina E, Abdulkadyrov K. (2016) Efficacy of ibrutinib-based therapy in the treatment of recurrent and refractory forms of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 101:728.
155. Kuvshinov A, Voloshin S, Martynkevich I, Martynenko L, Garifullin A, Kleina E, Shuvaev V. (2016) Ibrutinib-Based Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 128(22):5599–5599.
156. Loury D, Sukbuntherng J, Clow F, James D., Kunkel L. (2013) Open label evaluation of ECG in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving ibrutinib monotherapy. Abstract 7057. *Journal of Clinical Oncology* 31(15):.
157. Mauro FR, Tedeschi A, Piciocchi A, Motta M, Iannella E, Farina L, Scarfo L, Marasca R, Coscia M, Cortelezzi A, Laurenti L, Melpignano A, Zinzani PL, Molica S, Re F, i in. (2016) Outcome of Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and/or 17p Deletion/TP53 Mutations Treated with Ibrutinib According to a Named Patient Program (NPP) in Italy: Preliminary Analysis of a Real Life Retrospective Study. *Blood* 128(22):2038–2038.
158. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Burger J. (2012) The Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib is highly active and tolerable in relapsed or refractory (R/R) and treatment naïve (tn) cll patients, updated results of a phase 1b/ii study. Abstract 0542. *Haematologica* 97(s1):218.
159. O'Brien S, Furman RR, Fowler N, Coutre S., Sharman J., Blum K., Burger J., Jones J., Wierda W., Mugnaini E, Flinn I. ., Advani R., Kolibaba K. (2013) The bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) monotherapy demonstrates long-term safety and durability of response in chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) patients in an open-label extension study. *Blood* 122(21):4163.
160. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger J. (2014) Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease. Abstract 7014. *Journal of Clinical Oncology* 32(5s):.
161. O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger J, Blum K, Sharman J, Wierda WG, Jones J, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Luan Y, James DF, Chu AD, i in. (2016) Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood* 128(22):233–233.
162. Acedo N, Loscertales J, Aguado B, Paz Y, Jimenez-Barral E, Rodrigo S, Almero S, Santamaria I, Alegre A. Hemorrhagic events and primary hemostasis disorders during treatment with ibrutinib. *Haematologica* 101:406.
163. Acedo N, Loscertales J, Aguado B, Paz Y, Jimenez-Barral E, Arriero A, Alegre A. (2016) Dynamics of hemorrhagic events and primary hemostasis defects during treatment with ibrutinib. Real-life experience. *Blood* 128:4936.
164. Askild A, Winqvist M, Eketorp Sylvan S, Mattsson A, Björngvinsson E, Søltoft F, Repits J, Diels J, Österborg A, Hansson L. (2017) Outcomes of second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia - a population-based study from a well defined geographical region between 2003 and 2013. *Leuk. Lymphoma* 58(5):1219–1223.
165. Byrd JC, Brown JR, O'Brien SM, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre SE, Tam C, Mulligan SP, Jäger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III RESONATE trial. *J. Clin. Oncol.* 32:5s(suppl; abstr LBA7008):.
166. Coutre S, O'Brien S, Furman RR. (2015) Safety profile of the bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). Abstract CT15. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 21(2):12.
167. Coutre S, Furman RR, Flinn I. ., Burger J, Blum K, Sharman J. (2015) Long-term treatment with single-agent ibrutinib 420 mg leads to durable responses including complete responses in CLL. Abstract CT132. *AACR Annual Meeting* 75(15):.
168. Coutré SE, Furman RR, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J, Jones J, Wierda W, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Tran A, Zhou C, Bilotti E, James DF, i in. (2017) Extended Treatment with Single-Agent Ibrutinib at the 420 mg Dose Leads to Durable Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 23(5):1149–1155.

169. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, Herman SEM, Tian X, Marti G, Soto S, Hughes TE, Jones J, Lipsky A, Pittaluga S, Stetler-Stevenson M, i in. (2015) Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 16(2):169–176.
170. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, Hu J, Hu Y, Ke X, Li J, Liang Y, Liu T, Lv Y, Ren H, Sun A, i in. (2018) Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med.*
171. Kazianka L, Drucker C, Skrabs C, Staber P., Porpaczy E., Einberger EA. (2015) Ristocetin-induced platelet aggregation for monitoring of bleeding tendency in ibrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 126(23):7158.
172. Maddocks K, Godiwala N, Westbrook T, Byrd JC, Andersen B. (2014) Covariation of psychological and inflammatory variables in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib. , *conference publication*99.
173. Michalet A., Campidelly A, Lequeu H, Dilhuydy M. (2016) Ibrutinib for relapsed cll patients older than 75 years: Proven efficacy, toxicities to know. *Haematologia* 101(s1):228.
174. Puła A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jażdżewska E, Robak T. (2017) Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk. Lymphoma*1–11.
175. Sharman J., Brander D., Mato A, Kombhampati S. (2017) Ublituximab and ibrutinib for previously treated genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia: Results of the genuine phase 3 study. *Hematological Oncology* 35(111–112):.
176. Tobinai K, Ogura M, Ishizawa K, Suzuki T, Munakata W, Uchida T, Aoki T, Morishita T, Ushijima Y, Takahara S. (2016) Safety and tolerability of ibrutinib monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory B cell malignancies. *Int. J. Hematol.* 103(1):86–94.
177. Ysebaert L, Auran-Schleinitz T, Dartigeas C, Dihuydy M. Large scale, real-world results on ibrutinib for 428 French patients with 17p deletion or relapsed/refractory Chronic lymphocytic leukemia included in a temporary Authorization for use (atu) program. *Haematologia* 101(s1):57–58.
178. Ysebaert L, Auran-Schleinitz T, Dartigeas C, Dilhuydy M-S, Feugier P, Michallet A-S, Tournilhac O, Dupuis J, Sinet P, Albrecht C, Cymbalista F. (2017) Real-world results of ibrutinib in relapsed/refractory CLL in France: Early results on a large series of 428 patients. *Am. J. Hematol.* 92(8):E166–E168.
179. Barr P, Jaeger U, Brown JR, Hillmen P, O' Brien S, Burger J, Barrientos J, Reddy N, Coutre S, Mulligan S, Furman R, Cymbalista F. (2016) Effect of adherence and dose intensity following administration of the ibrutinib 420mg dose on outcomes in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 22:12–13.
180. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Mulligan SP, Jaeger U, Furman RR, Cymbalista F, Montillo M, Dearden C, Robak T, Moreno C, i in. (2017) Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood* 129(19):2612–2615.
181. Hillmen P, Brown J., O'Brien S, Barrientos J, Kay N., Reddy N., Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps T., Cymbalista F, i in. (2014) Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III PCYC-1112 resonate(TM) trial. Abstract S693. *Hemateologica* 99(s1):244.
182. Moreno C, Delgado J, Byrd JC, Zvagelsky WL, Suzuki S, Hsu E, James DF, Montserrat E. (2016) Changes in Clinical Stage Identify Different Response Categories Among Patients in lwcll PR: Analysis of CLL Patients on the Resonate Study. *Blood* 128(22):4384–4384.
183. Peng S, Pan F, Sorensen S, Dorman E, Xu Y, Sallum R, Gaudig M, Sengupta N, Wildgust M, Sun S. (2014) Comparative Evaluation of Ibrutinib in Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Using Simulation Modeling. *Blood* 124(21):1299.
184. Quigley J., Thompson J, Barcena L, Mealing S., Leblond V. (2014) A systematic review and evidence synthesis of randomised controlled trials (RCT) for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Abstract P245. *Haematologica* 99(S1):60.
185. Sallum R, Dorman E, Xu Y, Tran-Kerr K, O'Donnell M, Szatkowski A, Sengupta N, Gaudig M. (2014) Analysis of treatment options for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Abstract PCN14. *Value in Health* 17:A616.
186. Thompson J, Bibby M, Gara A, Quigley J, Sciuto S, Perard R, Leblond V. (2016) A systematic literature review of randomized controlled trials for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2016;101:440-441 101((s1)):440–441.
187. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. (2016) Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated with Ibrutinib Treatment: A Pooled-Analysis of Four Randomized Trials. *Blood* 128(22):5584–5584.
188. Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02756897. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756897> (29.3.2018).

189. Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. NCT01886859. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01886859> (29.3.2018).
190. Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02614508. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614508> (29.3.2018).
191. Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. NCT02649387. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02649387> (29.3.2018).
192. Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02427451. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427451> (29.3.2018).
193. Nivolumab With Ibrutinib for Relapsed, Refractory or High-Risk Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02420912. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02420912?term=ibrutinib&cond=Chronic+Lymphocytic+Leucemia&rank=9> (14.10.2016).
194. Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02303392> (29.3.2018).
195. Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02301156. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02301156> (8.2.2018).
196. Multicenter Study of Pacritinib Combined With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). NCT02677948. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677948> (29.3.2018).
197. Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02200848. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200848> (29.3.2018).
198. Elevate CLL R/R: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02477696. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477696> (29.3.2018).
199. Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. NCT02912754. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912754> (30.3.2018).
200. Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02007044. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007044> (29.3.2018).
201. Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. NCT02013128. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013128> (30.3.2018).
202. Intravenous BI 836826 in Combination With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Who Have Received at Least One Prior Systemic Therapy, and Who Are Eligible for Treatment With Ibrutinib - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759016> (29.3.2018).
203. Combination Study of IPH2201 With Ibrutinib in Patients With Relapsed, Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02557516. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02557516> (29.3.2018).
204. A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). NCT01804686. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01804686> (30.3.2018).
205. Clinical-biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Under Ibrutinib-named Patient Program. NCT02582320. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02582320> (29.3.2018).
206. A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02537613. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02537613> (29.3.2018).
207. Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02437019. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437019?rslt=Without&cond=relapsed%2C+refractory+CLL&intr=ibrutinib&rank=10> (27.10.2016).
208. A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance ≥ 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations - Full Text View NCT03226301. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03226301> (7.2.2018).
209. Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma - Tabular View - NCT03204188. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03204188> (7.2.2018).
210. Identification of Biomarkers That Are Predictive of Early Ibrutinib Treatment Failure in High Risk TP53 Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02827617. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02827617> (29.3.2018).

211. A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. NCT03454165. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454165> (29.3.2018).
212. Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. NCT03045328. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03045328> (29.3.2018).
213. Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. NCT03422393. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422393> (29.3.2018).
214. Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. NCT02973399. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02973399> (29.3.2018).
215. Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. NCT02914327. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914327> (29.3.2018).
216. Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery - Tabular View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02160015> (7.2.2018).
217. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients With CLL and Other Indolent B-cell Lymphomas Who Are Chronic Hepatitis B Virus Carriers or Occult Hepatitis B Virus Carriers. NCT02991638. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991638> (29.3.2018).
218. A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. NCT02268851. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268851> (29.3.2018).
219. Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants Treated With Ibrutinib: An Observational Retrospective Medical Chart Review From India - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03476655> (29.3.2018).
220. Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. NCT03479268. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03479268> (29.3.2018).
221. Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. NCT02611908. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611908> (30.3.2018).
222. Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662296> (30.3.2018).
223. Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02388048. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02388048> (30.3.2018).
224. A Study of Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle-cell Lymphoma in Routine Clinical Practice. NCT03425591. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425591> (30.3.2018).
225. A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. NCT02406742. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406742> (30.3.2018).
226. Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory CLL or SLL (TRANSCEND-CLL-004). NCT03331198. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03331198> (30.3.2018).
227. A Study of Cirmutuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03420183> (30.3.2018).
228. Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. NCT02006485. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02006485> (30.3.2018).
229. Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. NCT02869633. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02869633> (30.3.2018).
230. A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. NCT02352558. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02352558?term=ibrutinib&cond=CLL&draw=3&rank=106> (30.3.2018).
231. Phase II MOR00208 in Combination With Lenalidomide for Patients With Relapsed or Refractory CLL, SLL or PLL or Older Patients With Untreated CLL, SLL or PLL_NCT0200528. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005289> (3.4.2018).
232. PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia - Tabular View - NCT01589302. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01589302> (7.2.2018).
233. Phase 2 Study of the Combination of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 and Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients NCT01520519. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01520519> (7.2.2018).

234. EMA. (2016) Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) (ibrutinib) - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003791/WC500224987.pdf (30.3.2018).
235. EMA. (2017) Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) (ibrutinib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003791/WC500235776.pdf (30.3.2018).
236. MHRA. (2017) IMBRUVICA(ibrutinib) and risk of hepatitis B reactivation: Hepatitis B virus status to be established before initiating treatment with IMBRUVICA. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/598dbe0740f0b6794e62337e/Imbruvica_DHPC_170617.pdf (8.2.2018).
237. MHRA. Drug Safety Update, Latest advice for medicines users, volume 10, issue 12, July 2017. Dostęp: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/632819/DSU-July_PDF.pdf (8.2.2018).
238. MHRA. Injectable methylprednisolone products containing lactose: new contraindication in patients allergic to cow's milk proteins treated for allergic conditions. Solu-Medrone 40mg. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/59f09b18e5274a18bc07411e/Methylprednisolone_DHCP.pdf (8.2.2018).
239. FDA. Treanda (bendamustine hydrochloride) Solution by Teva: FDA Statement - Not Compatible with Closed System Transfer Devices, Adapters, and Syringes Containing Polycarbonate or Acrylonitrile-Butadiene-Styrene. Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm437626.htm> (8.2.2018).
240. FDA. (2018) Methylprednisolone Sodium Succinate for Injection 40mg, 125mg, and 1g by Sagent Pharmaceuticals: Recall - High Out of Specification Impurity Results. Dostęp: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm599663.htm> (30.3.2018).
241. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Piyanning Anti-Itch Lotion: Recall - Incorrect Active Ingredient. Dexamethasone. WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm574256.htm> (17.4.2018).


13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (zapytanie dla IBR)	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej (zapytanie do porównania pośredniego)	17
Tabela 3.	Badania włączone do analizy klinicznej dotyczące ibrutynibu	21
Tabela 4.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego	24
Tabela 5.	Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki populacji dla badań włączonych do porównania pośredniego	25
Tabela 6.	Ocena homogeniczności w zakresie schematów leczenia dla badań włączonych do porównania pośredniego	26
Tabela 7.	Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych raportowanych w badaniach włączonych do porównania pośredniego	26
Tabela 8.	PFS w grupach otrzymujących OFA w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wyniki populacji ITT	27
Tabela 9.	OS w grupach otrzymujących OFA w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wyniki populacji ITT	27
Tabela 10.	ORR w grupach otrzymujących OFA w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wyniki populacji ITT	27
Tabela 11.	Przeżycie całkowite dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL	29
Tabela 12.	Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (<i>OS-rate</i>) dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL	30
Tabela 13.	Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego w zależności od obecności del(17p) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL	30
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL	31
Tabela 15.	Odsetki pacjentów wolnych od progresji (<i>PFS-rate</i>) dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL	31
Tabela 16.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji w zależności od obecności del(17p) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL	32
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL w ocenie niezależnej komisji (populacja ogólna)	35
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL w ocenie badacza (populacja ogólna)	36
Tabela 19.	Jakość życia związana ze zmęczeniem (FACiT-F) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	37
Tabela 20.	Jakość życia (EORTC QLQ-C30) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	38
Tabela 21.	Zaprzestanie terapii dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	38
Tabela 22.	Ogólne wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna) ^a	40
Tabela 23.	Przeżycie całkowite (OS) – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	40
Tabela 24.	Przeżycie wolne od progresji – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	41
Tabela 25.	Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	41
Tabela 26.	Zaprzestanie terapii – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	42
Tabela 27.	Zdarzenia niepożądane – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	43
Tabela 28.	Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby dla IBR stosowanym w \geq II linii leczenia CLL (Winqvist 2016)	44
Tabela 29.	Odpowiedź na leczenie IBR w \geq II linii leczenia CLL w ocenie badacza (Winqvist 2016)	45
Tabela 30.	Zestawienie wyników porównań IBR vs SOC stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	46

Tabela 31.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	51
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	59
Tabela 33.	Wynik wyszukiwania dla ibrutynibu i ofatumumabu w bazie MEDLINE (przez PubMed) .	77
Tabela 34.	Wynik wyszukiwania dla ibrutynibu i ofatumumabu w bazie Embase.....	78
Tabela 35.	Wynik wyszukiwania dla ibrutynibu i ofatumumabu w bazie Cochrane*	79
Tabela 36.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie <i>Cochrane Handbook</i> ..	88
Tabela 37.	Skumulowana najlepsza odpowiedź na leczenie dla IBR w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna).....	92
Tabela 38.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia (populacja ogólna).....	92
Tabela 39.	Czas ekspozycji na leczenie dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	92
Tabela 40.	Przeptyw pacjentów w badaniu RESONATE	93
Tabela 41.	Zaprzestanie terapii dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	93
Tabela 42.	Przeptyw pacjentów w badaniu RESONATE	94
Tabela 43.	Czas ekspozycji na leczenie dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	94
Tabela 44.	Liczba pacjentów z określonym czasem ekspozycji na leczenie dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	94
Tabela 45.	AE raportowane dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna) ^a	94
Tabela 46.	AE dotyczące zakażeń \geq 3. stopnia dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna) ^a	96
Tabela 47.	AE specjalnego zainteresowania dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna).....	97
Tabela 48.	SAE raportowane u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	97
Tabela 49.	Najczęściej występujące AE oraz AE specjalnego zainteresowania raportowane po dłuższym czasie obserwacji u pacjentów leczonych IBR w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	98
Tabela 50.	AE specjalnego zainteresowania raportowane u pacjentów leczonych IBR w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna) w zależności od czasu wystąpienia zdarzenia	100
Tabela 51.	AE \geq 3. stopnia specjalnego zainteresowania raportowane u pacjentów leczonych IBR w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna) w zależności od czasu wystąpienia zdarzenia	100
Tabela 52.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL	101
Tabela 53.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL w ocenie niezależnej komisji oraz ocenie badacza	101
Tabela 54.	Odpowiedź na leczenie dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL w ocenie niezależnej komisji (populacja ogólna).....	102
Tabela 55.	Odpowiedź na leczenie dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL w ocenie badacza (populacja ogólna).....	102
Tabela 56.	Jakość życia (EORTC QLQ-CLL16) mierzona w trakcie leczenia u pacjentów leczonych OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL	103
Tabela 57.	Jakość życia (HCQ) mierzona w trakcie leczenia u pacjentów leczonych OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL	104
Tabela 58.	Czas ekspozycji na leczenie dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	104
Tabela 59.	Ogólne wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna).....	105
Tabela 60.	AE \geq 3. stopnia raportowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	105
Tabela 61.	AE specjalnego zainteresowania dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna).....	105
Tabela 62.	SAE raportowane w publikacji głównej dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna).....	106
Tabela 63.	Zaprzestanie terapii dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)	106

Tabela 64.	Analiza w podgrupach w zależności od obecności del(17p) dla porównania OFA vs SOC (PFS).....	107
Tabela 65.	Zaprzestanie terapii dla IBR w ≥II linii leczenia CLL dla populacji ogółem (Winqvist 2016)	108
Tabela 66.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla IBR w ≥II linii leczenia CLL dla populacji ogółem (Winqvist 2016).....	108
Tabela 67.	Wykaz badań dla ibrutinibu i ofatumumabu wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	110
Tabela 68.	Zestawienie badań w toku dotyczących ibrutinibu w terapii ≥II linii CLL (clinicaltrials.gov)	115
Tabela 69.	Zestawienie komunikatów oraz informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu, bendamustyny, rytuksymabu oraz metyloprednizolonu.....	120
Tabela 70.	Zestawienie komunikatów oraz informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu, fludarabiny, cyklofosfamidu i deksametazonu.....	124
Tabela 71.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	126
Tabela 72.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	127

14. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Rysunek 1. PICOS dla analiz dla ibrutynibu stosowanego w \geq II linii leczenia CLL	14
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [44].....	23
Rysunek 3. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego w zależności od obecności del(17p) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL	30
Rysunek 4. Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (przeżycie wolne od progresji; mediana okresu obserwacji: 9,4 mies.)	33
Rysunek 5. Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (przeżycie wolne od progresji; mediana okresu obserwacji: 19 mies.*)	34
Rysunek 6. Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (przeżycie wolne od progresji; mediana okresu obserwacji: 44 mies.*)	35
Rysunek 7. Jakość życia związana ze zmęczeniem (FACiT-F) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna; źródło rysunku: raport NICE)	37
	56
Rysunek 9. Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (PFS)	107

ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ

Tabela 33.
Wynik wyszukiwania dla ibrutinibu i ofatumumabu w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	leukemia	301 611	306 281
#2	leukem*	300 104	304 734
#3	leucaemia	62	62
#4	leucaem*	99	100
#5	leukaemia	301 611	306 281
#6	leukaem*	37 541	38 038
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	311 685	316 492
#8	lymphocytic	591 736	599 826
#9	#7 AND #8	61 849	62 764
#10	chronic	1 196 213	1 227 755
#11	#9 AND #10	26 584	27 107
#12	CLL	13 357	13 678
#13	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	14 339	14 658
#14	#11 OR #12 OR #13	28 393	28 939
#15	ibrutinib	1 115	1 284
#16	Imbruvica	26	27
#17	„PCI 32765” [Supplementary Concept]	464	550
#18	„PCI 32765’	484	570
#19	PCI 32765	484	570
#20	PCI32765	484	571
#21	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1 117	1 284
#22	ofatumumab	431	459
#23	Ofatumumab [Supplementary concept]	206	232
#24	Arzerra	432	460
#25	‘Humax-CD20”	0	7
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	432	463
#27	#21 OR #26	1 484	1 683
#28	#14 AND #27	790	882
Data przeszukania: 17.01.2018 roku			
Data aktualizacji: 29.06.2018 roku			

Tabela 34.
Wynik wyszukiwania dla ibrutynibu i ofatumumabu w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'leukemia' exp OR leukemia) AND [embase]/lim	363 838	374 185
#2	leukem* AND [embase]/lim	369 906	381 648
#3	leucaemia AND [embase]/lim	75	75
#4	leucaem* AND [embase]/lim	130	131
#5	leukaemia AND [embase]/lim	39 061	39 869
#6	leukaem AND [embase]/lim	42 156	42 996
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	376 823	387 597
#8	lymphocytic AND [embase]/lim	79 959	83 342
#9	#7 AND #8	34 043	35 832
#10	chronic AND [embase]/lim	1 351 890	1 404 009
#11	#9 AND #10	26 789	27 773
#12	CLL AND [embase]/lim	22 385	23 254
#13	#11 OR #12	32 433	33 645
#14	'chronic lymphocytic leukemia'/exp AND [embase]/lim	35 848	37 022
#15	#13 OR #14	44 796	46 315
#16	ibrutinib AND [embase]/lim	3 440	4 009
#17	brutinib /exp AND [embase]/lim	3 337	3 890
#18	imbruvica AND [embase]/lim	176	188
#19	'pci 32765' AND [embase]/lim	387	397
#20	'pci-32765' AND [embase]/lim	387	397
#21	pci32765 AND [embase]/lim	6	6
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	3 499	4 068
#23	ofatumumab AND [embase]/lim	2 308	2 433
#24	'ofatumumab'/exp AND [embase]/lim	2 275	2 398
#25	arzerra AND [embase]/lim	296	315
#26	'humax-cd20' AND [embase]/lim	75	76
#27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	2 320	2 445
#28	#22 OR #27	5 329	5 988
#29	#15 AND #28	2 936	3 275
Data przeszukania: 17.01.2018 roku			
Data aktualizacji: 29.06.2018 roku			

Tabela 35.
Wynik wyszukiwania dla ibrutynibu i ofatumumabu w bazie Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	leukemia	10 393	11 834
#2	leukem*	10 569	12 024
#3	leucaemia	1	2
#4	leucaem*	2	3
#5	leukaemia	1 925	2 053
#6	leukaem*	1 991	2 119
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 194	12 685
#8	lymphocytic	1 947	2 226
#9	#7 AND #8	1 479	1 715
#10	chronic	98 377	114 433
#11	#9 AND #10	1 159	1 393
#12	CLL	913	1 093
#13	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	297	454
#14	#11 OR #12 OR #13	1 372	1 633
#15	ibrutin b	267	352
#16	Imbruvica	14	16
#17	'PCI 32765'	2	9
#18	PCI-32765	2	9
#19	PCI32765	0	0
#20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	268	355
#21	ofatumumab	158	198
#22	Arzerra	11	11
#23	'HuMax-CD20'	8	8
#24	#21 OR #22 OR #23	160	200
#25	#20 OR #24	397	517
#26	#14 AND #25	238	309
Data przeszukania: 17.01.2018 roku			
Data aktualizacji: 29.06.2018 roku			

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i stron producentów leków

Towarzystwo naukowe/producent leków	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
ASCO	Ibrutinib Ofatumumab	106 (2) 37 (0)	23.01.2018
ESMO	Ibrutinib Ofatumumab	17 (0) 10 (0)	23.01.2018

Towarzystwo naukowe/producent leków	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
American Society of Hematology ASH	Ibrutinib Ofatumumab	311 (0) 72 (0)	12.03.2018
Janssen (http://globaltrialfinder.janssen.com/)	Przeszukanie ręczne: Ibrutinib	2 (0)	23.01.2018

ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

RESONATE

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu oraz ofatumumabu stosowanych u osób z nawrotową lub oporną CLL lub SLL.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory analizy dla median okresu obserwacji: 9,4 mies., 16 mies., 19 mies. i 44 mies.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek \geq18 rok życia; 2) Potwierdzona diagnoza CLL lub SLL (nawrotowa lub oporna) wg kryteriów IWCLL 2008; 3) Uprzednio przyjmowana co najmniej jedna terapia CLL/SLL; 4) Osoby nie kwalifikujące się do leczenia analogami puryn lub nie mogące przyjmować powtórnego leczenia analogami puryn (z powodu zbyt krótkiego okresu bez progresji choroby po immunochemioterapii lub obecności chorób współistniejących, będące w wieku 70 lat lub więcej lub mające delecję chromosomu 17p13.1); 5) Aktywna choroba spełniająca co najmniej 1 z kryteriów IWCLL 2008 wymagających leczenia; 6) Stan sprawności wg ECOG 0–1; 7) Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: co najmniej 750 komórek na mikrolitr; 8) Liczba płytek krwi: co najmniej 30 000 komórek na mikrolitr; 9) Odpowiednio funkcjonujące nerki i wątroba, 10) Mierzalna choroba węzłowa przy użyciu TK; 11) Możliwość uzyskania pomocy ambulatoryjnej i monitorowania laboratoryjnego, w instytucji, która zarządza badanym lekiem. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Rozpoznanie chłoniaka lub białaczki ośrodkowego układu nerwowego (OUN). 2) Brak dokumentów z badań cytogenetycznych i/lub FISH w dokumentacji pacjenta przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 3) Historia transformacji Richter'a lub PLL. 4) Obecność niekontrolowanej AIHA lub ITP. 5) Wcześniejsza ekspozycja na OFA lub IBR. 6) Wcześniejszy autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 7) Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy lub jakiegokolwiek dowód aktywnej GVHD lub zastosowania leczenia immunosupresantami w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 8) Historia wcześniejszego nowotworu, z wyjątkiem kilku typów raka skóry oraz nowotworów leczonych z intencją wyleczenia i bez objawów/dowodów aktywnej choroby przez okres dłuższy niż 3 lata. 9) Stan serologiczny odzwierciedlający obecność aktywnego zapalenia wątroby typu B lub C. 10) Niezdolność do polykania kapsułek lub obecność choroby wpływającej znacząco na funkcję przewodu pokarmowego. 11) Niekontrolowana aktywna ogólnoustrojowa grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna infekcja. 12) Historia udaru mózgu lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 13) Konieczność leczenia przeciwwzakrzepowego warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4/5.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK	PFS w ocenie niezależnej komisji
Pozostałe PK	PFS w ocenie badacza, OS, odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii, jakość życia
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji z 2012 roku (w ocenie niezależnej komisji i ocenie badacza) • toksyczność terapii – kryteria NCI CTCAE wersja 4.0 oraz IWCLL 2008 (toksyczność hematologiczna) • jakość życia – kwestionariusze FACIT-F oraz EORTC QLQ-C30

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IBR	OFA
Liczba pacjentów	195	196
Wiek w latach, mediana (zakres)	67 (30–86)	67 (37–88)
Odsetek mężczyzn (%)	66%	70%
Odsetek pacjentów z CLL (%)	95%	96%
Okres trwania choroby w miesiącach, mediana (zakres)	92 (5–329)	91 (6–346)
Mediana liczby terapii (zakres)	3 (1–12)	2 (1–13)

RESONATE				
Wcześniejsze leczenie	Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	18% ^a	27% ^a
		2	29% ^a	27% ^a
		≥3	53%	46%
	Leki alkilujące		93%	88%
	BEND		43%	37%
	Analogi puryn		85%	77%
	P/ciała anty-CD20		94%	90%
	ALM		21%	17%
	Przeszczep allogeniczny		2%	1%
	Oporność na wcześniejszą terapię		TAK, 45% ^b	TAK, 45% ^b
Progresja po wcześniejszej terapii		TAK, brak szczegółowych danych	TAK, brak szczegółowych danych	
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG (%)	0	41%	41%	
	1	59%	59%	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	18%	18%	
	B	29%	29%	
	C	52%	53%	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	3%	1%	
	I	26%	21%	
	II	15%	20%	
	III	12%	18%	
	IV	44%	40%	
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)		Del(17p): 32% mTP53: 72/142 (51%) ^c	Del(17p): 33% mTP53: 68/149 (46%) ^c	
Brak del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)		Brak del(17p): 68%	Brak del(17p): 67%	
Interwencja i komparator				
Schemat badania	IBR <i>po</i> w dawce dziennej 420 mg (3x140 mg kapsułka), podawanej do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności	OFA <i>iv</i> w 12 dawkach podanych w ciągu 24 tyg. lub wcześniej do momentu progresji choroby, nieakceptowanej toksyczności (1 tydz.: 300 mg dawka inicjująca; 2–8 tydz.: 2 000 mg dawka podawana raz w tyg.; 12, 16, 20 i 24 tydz.: 2 000 mg co 4 tyg.)		
Kointerwencje	bd	bd		
Okres leczenia	Grupa IBR: do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności (mediana czasu leczenia wyniosła 41 mies.); Grupa OFA: 24 tyg. lub do momentu progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności (mediana czasu leczenia wyniosła 5,3 mies.);			
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 44 mies.	Mediana okresu obserwacji: 9,4 mies.		
Cross-over	Dostępne także dane dla okresu obserwacji wynoszącego 9,4 mies., 16 mies. i 19 mies.			
Cross-over	Zatwierdzona zmiana protokołu (zmiana około 4 miesiące po randomizacji ostatniego pacjenta) dopuściła możliwość zastosowania cross-over pacjentów z grupy OFA, u których wystąpiła progresja choroby (potwierdzona przez niezależną komisję) i rozpoczęcie leczenia IBR.			

RESONATE	
Mediana FU: 19. Mies.: Ogółem 123 pacjentów z grupy OFA (63%) było następnie leczonych IBR. Mediana FU (IBR):44 mies. Ogółem: 133 pacjentów z grupy OFA (68%) było następnie leczonych IBR	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Metoda randomizacji (2 pkt)	TAK; centralna w układzie 1:1 ze stratyfikacją wg oporności na immunochemioterapii analogami puryn (zdefiniowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po przyjęciu ostatniej dawki analogów puryn) oraz ze względu na obecność del(17p)
Zasłepienie (0 pkt)	NIE
Kierunek badania	Prospektywne
Utrata z badania n/N (%)	<p style="text-align: center;">Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR: 0/195 (0%) • OFA: 5/196 (3%) – wycofana zgoda 4/196 (2%), zgon 1/196 (<1%) <p style="text-align: center;">Zaprzestanie terapii:</p> <p>Mediana FU: 9,4 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR: <p>Ogółem: 27/195 (14%); w tym 9/195 (10%) z powodu progresji choroby; 13/195 (7%) z powodu AE/niedopuszczalnej toksyczności, 4/195 (2%) z powodu decyzji pacjenta; 10/195 (5%) z powodu zgonu, 4/195 (2%) z powodu decyzji badacza;</p> • OFA: <p>Ogółem: 71/191 (37%); w tym 38/191 (20%) z powodu progresji choroby, 7/191 (4%) z powodu AE/niedopuszczalnej toksyczności, 6/191 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 9/191 (5%) z powodu zgonu, 11/191 (6%) z powodu decyzji badacza</p> <p>Mediana FU: 19 mies.</p> • IBR: <p>Ogółem: 50/195 (26%); w tym 19/195 (5%) z powodu progresji choroby, 13/195 (7%) z powodu AE/niedopuszczalnej toksyczności, 4/195 (2%) z powodu decyzji pacjenta, 10/195 (5%) z powodu zgonu, 4/195 (2%) z powodu decyzji badacza;</p> • OFA: bd <p>Mediana FU: 44 mies. FU:</p> • IBR: <p>Ogółem: 105/195 (54%); w tym 53/195 (27%) z powodu progresji choroby; 23/195 (12%) z powodu AE/niedopuszczalnej toksyczności; 12/195 (6%) z powodu zgonu; 7/195 (4%) z powodu decyzji pacjenta; 10/195 (5%) z powodu decyzji badacza AE/niedopuszczalna toksyczność 23/195 (12%), zgon 12/195 (6%), decyzja pacjenta 7/195 (4%); decyzja lekarza 10/195 (5%)</p> • OFA: <p>Ogółem: 71/196 (36%); w tym 36/196 (18%) z powodu progresji choroby; 7/196 (4%) z powodu AE/niedopuszczalnej toksyczności; 9/196 (5%) z powodu zgonu; 6/196 (3%) z powodu decyzji pacjenta; 13/196 (7%) z powodu decyzji badacza</p>
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1 pkt)	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali leczenie)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Ocena w skali Jadad	3/5
Ocena w skali Cochrane	W tabeli poniżej
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Europa)

RESONATE**Sponsor badania**

Pharmacyclis, Janssen Research & Development LCC

AIHA – autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (ang. *autoimmune hemolytic anemia*); GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Graft-Versus-Host Disease*); ITP – pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. *idiopathic thrombocytopenia purpura*); IWCLL – International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; PLL – białaczka pro limfocytowa (ang. *prolymphocytic leukemia*); TK – tomografia komputerowa

a) Na podstawie publikacji Brown 2016a.

b) Oporność na analogi puryn.

c) Na podstawie publikacji Brown 2016a. Obecność/brak MTP53 potwierdzano u niepełnej populacji włączonej do badania (142/195 pacjentów w ramieniu IBR, 149/196 pacjentów w ramieniu OFA).

Osterborg 2016

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ofatumumabu w porównaniu do wybranej przez lekarza terapii („standard of care”) oraz oceniające standardowo trwającą terapię ofatumumabem w porównaniu do terapii wydłużonej stosowanej wśród pacjentów z masywną CLL oporną na fludarabinę.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Dorośli pacjenci z udokumentowaną diagnozą aktywnej, wymagającej leczenia CLL; 2) Masywna limfadenopatia/masywne powiększenie węzłów chłonnych, definiowane jako co najmniej 1 węzeł chłonny >5 cm w ocenie fizycznej; 3) Oporność na leczenie F (lub brak reakcji na ≥ 2 cykle leczenia schematami zawierającymi F, lub PR lub bardziej trwałe <6 mies. po ≥ 2 cyklach leczenia schematami zawierającymi F); 4) Wiek ≥ 18 ; 5) Przynajmniej 2 wcześniejsze terapie CLL; 6) Stan sprawności wg ECOG 0–2; 7) Podpisana pisemna zgodna na udział w badaniu.	1) Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w dowolnym momencie lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 2) Leczenie za pomocą dowolnej niezatwierdzonej substancji leczniczej lub terapii eksperymentalnej w ciągu ostatnich 4 tyg. lub obecne uczestnictwo w innym interwencyjnym badaniu klinicznym; 3) Transformacja CLL, PLL lub CLL obejmująca ośrodkowy układ nerwowy (OUN); 4) Aktywna AIHA wymagająca leczenia z wyjątkiem sytuacji, gdy wiąże się z postępującą chorobą wymagającą leczenia anti-CLL; 5) Przewlekła bądź obecnie aktywna choroba zakaźna wymagająca antybiotyków systemowych, leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych lub antywirusowych; 6) Obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); 7) Znaczące współistniejące (równoczesne), niekontrolowane schorzenie; 8) Inny wcześniej lub obecnie występujący nowotwór (z wyłączeniem raka podstawokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy lub piersi <i>in situ</i>) pomimo faktu że guz został skutecznie leczony z zamiarem wyleczenia co najmniej 2 lata przed włączeniem do badania; 9) Stosowanie kortykosteroidów niezgodnie z protokołem z wyjątkiem stosowania ich w dawce podtrzymującej odpowiadającej ≤ 10 mg prednizonu; 10) Nieprawidłowe wartości laboratoryjne: kreatynina >2 x ULN (pomimo normalnego klirensu kreatyniny) lub całkowita bilirubina >2 x ULN (chyba, że ze względu na objęcie wątroby CLL lub na obecność choroby Gilberta); poziom ALT $>2,5$ x ULN (z wyjątkiem przypadków nieprawidłowego funkcjonowania wątroby, związanego z CLL) 11) Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na OFA; 12) Kobiety karmiące, w ciąży lub kobiety w wieku rozrodczym (lub mężczyźni będący partnerami tych kobiet) nie chcące stosować odpowiedniej antykoncepcji;

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK	PFS w ocenie niezależnej komisji
Pozostałe PK	PFS w ocenie badacza, OS, odpowiedź na leczenie, czas do następnej terapii (TNT), czas do progresji choroby (TTP), czas do odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), toksyczność terapii, jakość życia
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie – kryteria IWCLL 2008 (w ocenie niezależnej komisji i ocenie badacza) • toksyczność terapii – bd • jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-CLL16 oraz HCQ

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	OFA ^a	SOC ^b
Liczba pacjentów	79	43
Wiek w latach, mediana (zakres)	61,5 (46–82)	63,0 (40–76)

Osterborg 2016					
Odsetek mężczyzn (%)		70%	67%		
Odsetek pacjentów z CLL (%)		100%	100%		
Okres trwania choroby w miesiącach, mediana (zakres)		bd	bd		
Mediana liczby terapii (zakres)		4 (2–16)	3 (2–11)		
Wcześniejsze leczenie	Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	bd	44%	
		2	bd		
		≥3	bd		56%
	Stosowane terapie (%)	Schemat oparty na F^c		100%	100%
		Leki alkilujące		56%	44%
		Schemat oparty na BEND		30%	42%
		P/ciała monoklonalne –schematy zawierające ALM		15%	16%
		P/ciała monoklonalne –schematy zawierające RTX		10%	26%
		Schematy oparte na GKS		3%	2%
		Małocząsteczkowa terapia celowana		1%	2%
	Oporność na wcześniejszą terapię		TAK, 100% ^d	TAK, 100% ^d	
	Progresja po wcześniejszej terapii		TAK	TAK	
	Ocena ogólnej sprawności wg ECOG (%)	0	89%	88%	
		1			
2		11%	12%		
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	8%	7%		
	B	43%	35%		
	C	48%	58%		
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	0%	0%		
	I	42%	42%		
	II				
	III	54%	56%		
Del(17p) i/lub MTP53, n/N (%)		Del(17p): 19%	Del(17p): 21%		
Brak del(17p)		Del(17p): 81%	Del(17p): 79%		

Osterborg 2016	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	<p>Grupa OFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFA 8 tyg. infuzji, następnie trwające 4 mies. infuzje (dawka 1: 300 mg; dawka 2–12: 2 000 mg) przez okres 24 tyg. (6 mies.); • Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. terapii (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (6 dodatkowych infuzji, 24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów). <p>Grupa SOC (wszystkie terapie stosowane przez max. 6 mies.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy oparte na ALM: 26% (terapia skojarzona: 12%, monoterapia: 14%), • schematy oparte na lekach a kilujących 28% (terapia skojarzona: 28%, monoterapia 0%), • schematy oparte na BEND: 12% (terapia skojarzona: 9%, monoterapia 2%), • schematy oparte na CLB: 9% (terapia skojarzona: 7%, monoterapia: 2%), • schematy oparte na F: 14% (terapia skojarzona: 12%, monoterapia: 2%), • schematy oparte na glikokortykosteroidach : 7% (terapia skojarzona: 0%, monoterapia 7%), • schematy oparte na RTX ± terapia prednizonem 5% (terapia skojarzona: 5%, monoterapia 0%)
Kointerwencje	<p>Leczenie profilaktyczne antybiotykami lub terapia antywirusowa (wśród 66% pacjentów całej populacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> • acyklowir (44%), • trimetoprim (43%), • sulfametoksazol (40%), • G-CSF (grupa OFA: 29%, grupa SOC: 37%, grupa OFA wydłużonego leczenia: 38%, grupa obserwacyjna: 8%), • czynniki stymulujące erytropoezę (grupa OFA: 3 pacjentów, grupa SOC: 4 pacjentów)
Okres leczenia	<p>I randomizacja:</p> <p>Grupa OFA: mediana czasu leczenia wynosiła 5,4 mies. Grupa SOC: mediana czasu leczenia wynosiła 2,1 mies.</p> <p>II randomizacja:</p> <p>Grupa OFA: mediana czasu leczenia wynosiła 12 mies.</p>
Okres obserwacji	<p>Mediana FU: grupa OFA: 12 mies., grupa SOC: 5 mies.;</p> <p>Grupa OFA: Mediana leczenia (5,4 mies.) oraz mediana FU (12 mies.) Grupa SOC: Mediana leczenia (2,1 mies.) oraz mediana FU (5 mies.)</p>
Cross-over	Pacjenci z grupy SOC z progresją choroby mogli otrzymać terapię ratunkową OFA przez maksymalnie 12 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Metoda randomizacji (1 pkt)	TAK; centralna w układzie 2:1 (dwukrotna randomizacja, pierwsza: OFA vs SOC, druga: OFA vs brak leczenia (obserwacja))
Zaślepienie (0 pkt)	NIE
Kierunek badania	Prospektywne
Utrata z badania n/N (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFA: 0/79 • SOC: 0/43 <p>Zaprzestanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFA: Ogółem: 42/79 (53%); w tym 25/79 (32%) z powodu progresji choroby, 10/79 (13%) z powodu zgonu; 7/79 (9%) z powodu innej przyczyny, (w tym 4/79 (5%) decyzją badacza i 5/79 (6%) z powodu wycofania zgody) • SOC: Ogółem: 10/43 (23%); w tym 5/43 (12%) z powodu AE, 5/43 (12%) z powodu decyzji badacza, • OFA (przedłużenie):

Osterborg 2016

Ogółem: 3/24 (13%); w tym 2/24 (8%) z powodu AE; 1/24 (4%) z powodu wycofania zgody pacjenta;
 • SOC (grupa obserwacyjna) – ogółem: 1/13 (8%) – wycofanie zgody pacjenta

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania (1 pkt)	TAK
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania podczas pierwszej randomizacji), Bezpieczeństwo: mITT (bezpieczeństwo oceniane w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Ocena w skali Jadad	2/5
Ocena w skali Cochrane	W tabeli poniżej
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Irlandia, Izrael, Włochy, Polska, Rosja, Singapur, Słowacja, Szwecja, Ukraina, Wielka Brytania)
Sponsor badania	GlaxoSmithKline, Genmab

AIHA – autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (ang. *Autoimmune hemolytic anemia*); EORTC QLQ-CLL 16 – European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Chronic Lymphocytic Leukaemia 16 Item Module; FSAE – śmiertelne poważne zdarzenia niepożądane (ang. *Fatal serious adverse events*); HCQ – Health change questionnaire; IWCLL – International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; PLL – białaczka pro limfocytowa (ang. *Prolymphocytic leukemia*); SOC – standard leczenia (ang. *Standard of care*); ULN – górna granica normy (ang. *Upper limit of normal*)

a) Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji, w tym również 37 pacjentów, których zrandomizowano podczas drugiej randomizacji (do wydłużonej terapii OFA (n=24) lub terapii obserwacyjnej (n=13)).

b) Grupa SOC obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii SOC podczas pierwszej randomizacji, w tym również 22 pacjentów, którzy otrzymywali OFA jako terapię ratunkową po progresji choroby.

c) Zawiera schemat FCR (35% pacjentów w grupie OFA, 42% pacjentów w grupie SOC).

d) Oporność na fludarabinę.

Tabela 36.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie *Cochrane Handbook*

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
RESONATE	Uzasadnienie						
	Podano informację o randomizacji centralnej z wykorzystaniem dwóch schematów (oddzielne dla Ameryki Północnej i reszty świata) i ze stratyfikacją ze względu na oporność na immunochemioterapię analogami puryn (zdefiniowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po przyjęciu ostatniej dawki analogów puryn) oraz ze względu na obecność del(17p)	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup: centralna randomizacja z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty, autorzy badania podali jednak informację o kontroli dotyczącej danych dla wyników badania (brak dostępu do danych dla personelu związanego ze sponsorem badania). Brak wpływu na uzyskiwane wyniki efektywności	Ocena wyników pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) przeprowadzona przez niezależną komisję oceniającą.	Podano informację o utracie pacjentów z badania.	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
Ryzyko	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niejasne	Niskie
Osterborg 2016	Uzasadnienie						
	Podano informację o dwukrotnej randomizacji centralnej (pierwsza do grup OFA vs SoC, drugiej do OFA vs brak leczenia (obserwacja).	Podano informację o centralnej randomizacji	Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty. Brak wpływu na uzyskiwane wyniki efektywności	Ocena wyników pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) przeprowadzona niezależną komisję oceniającą	Podano informację o utracie pacjentów z badania.	Brak dostępu do protokołu badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Winqvist 2016

Program podawania ibrutynibu ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem leku do obrotu u pacjentów z oporną lub nawrotową CLL – analiza retrospektywna z konsekwentnym włączaniem pacjentów

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1) Potwierdzona diagnoza CLL lub SLL (zgodnie z kryteriami IWCLL 2008) wymagającej leczenia; 2) Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie chemoimmunoterapią lub progresja choroby w ciągu 24 mies. od ukończenia poprzedniej terapii; 3) Pacjenci z obecną del(17p) lub mTP53 mogli być włączeni do badania w dowolnym momencie trwania choroby; 4) Stan sprawności wg ECOG 0–2; 5) Liczba neutrofilii: $\geq 0,5 \times 10^9/l$; 6) Liczba płytek krwi: $\geq 30 \times 10^9/l$; 7) Stężenie kreatyniny w surowicy: $\leq 2 \times ULN$; 8) Enzymy wątrobowe: $\leq 3 \times ULN$; 9) Bilirubina całkowita: $\leq 1,5 \times ULN$.		1) Leczenie silnymi inhibitorami CYP3A lub warfaryną; 2) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 3) Obecność aktywnej infekcji; 4) Obecność niekontrolowanej AIHA lub małopłytkowości immunologicznej; 5) Transformacja Richtera; 6) Inna aktywna choroba nowotworowa lub niekontrolowana choroba układu krążenia.	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK	Nie wskazano		
Pozostałe PK	Odpowiedź na leczenie, PFS, OS, toksyczność terapii		
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie – kryteria IWCLL 2008 • toksyczność terapii – kryteria NCI CTCAE wersja 3.0 oraz IWCLL 2008 (toksyczność hematologiczna) 		
Charakterystyka populacji			
	Cecha populacji	IBR	IBR (populacja bez del17p/mTP53)
	Liczba pacjentów	95	30
	Wiek w latach, mediana (zakres)	69 (42–86)	bd
	Odsetek mężczyzn (%)	72%	bd
	Odsetek pacjentów z CLL (%)	98%	bd
	Okres trwania choroby w miesiącach, mediana (zakres)	bd	bd
	Mediana liczby terapii (zakres)	3 (0–9)	bd
	0	1%	bd
	1–2	35%	bd
	3–4	40%	bd
	≥ 5	24%	bd
Wcześniejsze leczenie	FCR / FC / F	98%	bd
	BEND + RTX / BEND	56%	bd
	CLB	31%	bd
Stosowane terapie (%)	ALM	43%	bd
	OFA	24%	bd
	Przeszczep allogeniczny	8%	bd
	Inne	53%	bd

Winqvist 2016			
Oporność na wcześniejszą terapię	TAK, brak szczegółowych danych	bd	
Progresja po wcześniejszej terapii	TAK, brak szczegółowych danych	bd	
Ocena ogólnej sprawności wg ECOG (%)	0	17%	bd
	1	54%	bd
	2	20%	bd
	3	9%	bd
	4	0%	bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	bd	bd
	B	bd	bd
	C	bd	bd
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0		bd
	I	35%	bd
	II		bd
	III	19%	bd
	IV	46%	bd
Del(17p) i/lub mTP53, n/N (%)	Del(17p)/mTP53: 50/95 (53%)	Del(17p)/mTP53: 0/30 (0%)	
Brak del(17p) i/lub mTP53 n/N (%)	Brak del(17p)/TP53: 30/95 (47%)	Brak del(17p)/TP53: 0%	
Interwencja i komparator			
Schemat badania	IBR		
Interwencje	IBR p.o. w dawce dziennej 420 mg podawanej do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności; dozwolone modyfikacje dawki leku zgodnie z zaleceniami producenta oraz decyzją lekarza prowadzącego		
Kointerwencje	Heparyna drobnocząsteczkowa (19 pacjentów), aspiryna lub klopidogrel (5 pacjentów), G-CSF (18 pacjentów)		
Okres leczenia	Do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności		
Okres obserwacji	Mediana FU: 10,2 mies. bd co do całego okresu obserwacji		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVC		
Metoda randomizacji	ND		
Zaślepienie	ND		
Kierunek badania	Retrospektywne / rejestr pacjentów		
Utrata z badania n/N (%)	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: : 0/95 (0%) Zaprzestanie terapii: 23/95 (24%); w tym 10/95 (11%) z powodu progresji choroby, 10/95 (11%) z powodu AE; 3/95 (3%) z innego powodu		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		

Winqvist 2016	
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IBR stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przed dopuszczeniem leku do obrotu
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT, Bezpieczeństwo: ITT
Ukrycie kodu randomizacji	ND
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (27 ośrodków: Szwecja)
Sponsor badania	Granty: The Swedish Cancer Society, The Cancer Society in Stockholm, King Gustav V Jubilee Fund, The Cancer and Allergy Foundation, StratCan Karolinska Institutet, AFA Insurance, The Stockholm County Council, Janssen

ALHA – autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (ang. *autoimmune hemolytic anemia*); IWCLL – International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; ULN – górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)

ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ

C.1. RESONATE

C.1.1. Skuteczność

Tabela 37.
Skumulowana najlepsza odpowiedź na leczenie dla IBR w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Okres obserwacji	IBR n/N (%)				
	ORR ^a	CR/CRi	PR	PR-L	nPR
12 mies.	174/195 (89%)	8/195 (4%)	146/195 (75%)	20/195 (10%)	0/195 (0%)
24 mies.	178/195 (91%)	12/195 (6%)	152/195 (78%)	12/195 (6%)	2/195 (1%)
36 mies.	176/195 (90%)	16/195 (8%)	146/195 (75%)	8/195 (4%)	6/195 (3%)
42 mies.	178/195 (91%)	18/195 (9%)	146/195 (75%)	8/195 (4%)	6/195 (3%)

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*); nPR – odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *nodular partial response*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. *partial response with lymphocytosis*)

Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

a) Obliczenia własne (ORR = CR/CRi + PR + PR-L + nPR).

Tabela 38.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia (populacja ogólna)

Punkt końcowy	IBR		OFA	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Czas do uzyskania wstępnej odpowiedzi		3 mies. (2–17)		3 mies. (2–9)
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi	195	5 mies. (2–18)	196	3 mies. (2–9)
Czas do uzyskania CR/CRi w grupie IBR		11 mies. (6–18)		ND

Na podstawie publikacji Pagel 2016 i Brown 2016b. Mediana okresu obserwacji: 19 mies.

C.1.2. Zaprzeszczenie terapii

Poniżej przedstawiono wyniki dla dłuższego czasu ekspozycji na leczenie IBR. Ze względu na różnice w czasie ekspozycji pomiędzy IBR i OFA przeprowadzenie porównania między nimi uznano za nieuzasadnione.

Tabela 39.
Czas ekspozycji na leczenie dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Mediana okresu obserwacji	IBR		OFA	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
9,4 mies.	195	8,6 mies. (0,2–16,1)	196	5,3 mies. (0–7,4)
44 mies. ^a	195	41,0 mies. (0,2–50,1)	196	5,3 mies. (0–9,0)

a) Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

Tabela 40.
Przepływ pacjentów w badaniu RESONATE

Mediana okresu obserwacji	Kontynuowanie terapii	n/N (%)	
		IBR	OFA
44 mies.	Pacjenci kontynuujący terapię	90/195 (46%)	0/196 (0%)
	Cross-over z OFA do IBR	ND	133/196 (68%)

ND – nie dotyczy. Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

Tabela 41.
Zaprzestanie terapii dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Mediana okresu obserwacji	Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]
		IBR	OFA		
16 mies. ^a	Ogółem	47/195 (24%)	bd	ND	ND
	Progresja choroby	17/195 (9%)	bd	ND	ND
	AE	13/195 (7%)	bd	ND	ND
	Decyzja pacjenta	3/195 (2%)	bd	ND	ND
	Decyzja badacza	4/195 (2%)	bd	ND	ND
	Zgon	10/195 (5%)	bd	ND	ND
19 mies. ^b	Ogółem	50/195 (26%)	bd	ND	ND
	Progresja choroby	19/195 (10%)	bd	ND	ND
	AE ^c	13/195 (7%)	bd	ND	ND
	Decyzja pacjenta	4/195 (2%)	bd	ND	ND
	Decyzja badacza ^d	4/195 (2%)	bd	ND	ND
	Zgon ^e	10/195 (5%)	bd	ND	ND
44 mies. ^f	Ogółem	105/195 (54%)	71/196 (36%)	Ze względu na różnice w czasie ekspozycji na leczenie porównanie nie jest uzasadnione	
	Progresja choroby	53/195 (27%) ^g	36/196 (18%)		
	AE / niedopuszczalna toksyczność	23/195 (12%) ^h	7/196 (4%)		
	Decyzja pacjenta	7/195 (4%)	6/196 (3%)		
	Decyzja badacza	10/195 (5%)	13/196 (7%)		
	Zgon	12/195 (6%)	9/196 (5%)		

a) Na podstawie publikacji Brown 2014.

b) Na podstawie publikacji Brown 2018.

c) Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (2 pacjentów), zespół mielodysplastyczny, krwaki podtwardówkowy, przemijający napad niedokrwienności, migotanie przedsionków, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie mięśni, biegunka, zapalenie płuc wywołane pneumocystozą, neutropenia, zmęczenie i zmniejszenie masy ciała, gruczolakorak płucny z przerzutami (po 1 pacjencie).

d) W tym 1 przypadek z powodu alloHSCT.

e) Powody zgonów: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4 pacjentów), posocznica (2 pacjentów), zatrzymanie akcji serca, rak przewodu pokarmowego, posocznica neutropeniczna, nagła śmierć (po 1 pacjencie).

f) Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

g) W tym u 14 pacjentów doszło do transformacji choroby (u 9 pacjentów DLBCL, u 3 pacjentów chłoniak Hodgkina, u 2 pacjentów białaczka prolimfocytowa).

h) Najczęstszym powodem zaprzestania terapii z powodu AE było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (3 pacjentów) oraz niedokrwistość, małopłytkowość, biegunka i nietrzymanie moczu (po 2 pacjentów).

C.1.3. Bezpieczeństwo

Tabela 42.
Przeływ pacjentów w badaniu RESONATE

Mediana okresu obserwacji	Kontynuowanie terapii	n/N (%)	
		IBR	OFA
44 mies.	Pacjenci kontynuujący terapię	90/195 (46%)	0/196 (0%)
	Cross-over z OFA do IBR	ND	133/196 (68%)

ND – nie dotyczy
Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

Tabela 43.
Czas ekspozycji na leczenie dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Mediana okresu obserwacji	IBR		OFA	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
9,4 mies.	195	8,6 mies. (0,2–16,1)	196	5,3 mies. (0–7,4)
44 mies. ^a	195	41,0 mies. (0,2–50,1)	196	5,3 mies. (0–9,0)

a) Na podstawie publikacji Byrd 2017b.

Tabela 44.
Liczba pacjentów z określonym czasem ekspozycji na leczenie dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Czas trwania leczenia ^a	n/N (%)	
	IBR	OFA
>0–6 mies.	23/195 (12%)	183/196 (93%)
>6–12 mies.	13/195 (7%)	8/196 (4%)
>12–24 mies.	25/195 (13%)	x
>24–36 mies.	31/195 (16%)	x
>36–48 mies.	96/195 (49%)	x
>48 mies.	7/195 (4%)	x

Na podstawie publikacji Byrd 2017b.
a) W ramach terapii przydzielonej podczas randomizacji.

Tabela 45.
AE raportowane u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)^a

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Szczegółowe AE				
Niedokrwistość	44/195 (23%)	33/191 (17%)	1,31 [0,87; 1,96]	0,05 [-0,03; 0,13]
Biegunka	93/195 (48%)	34/191 (18%)	2,68 [1,91; 3,76]	NNH = 3 [2; 4]
Ból głowy	27/195 (14%)	11/191 (6%)	2,40 [1,23; 4,71]	NNH = 12 [7; 45]
Ból kończyn	20/195 (10%)	8/191 (4%)	2,45 [1,11; 5,42]	NNH = 16 [8; 105]
Ból mięśni	19/195 (10%)	7/191 (4%)	2,66 [1,14; 6,18]	NNH = 16 [9; 87]

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Ból pleców	22/195 (11%)	12/191 (6%)	1,80 [0,91; 3,53]	0,05 [-0,01; 0,11]
Ból stawów	34/195 (17%)	13/191 (7%)	2,56 [1,40; 4,70]	NNH = 9 [5; 23]
Duszność	23/195 (12%)	20/191 (10%)	1,13 [0,64; 1,98]	0,01 [-0,05; 0,08]
Gorączka	46/195 (24%)	28/191 (15%)	1,61 [1,05; 2,46]	NNH = 11 [5; 87]
Kaszel	38/195 (19%)	44/191 (23%)	0,85 [0,58; 1,24]	-0,04 [-0,12; 0,05]
Neutropenia	42/195 (22%)	28/191 (15%)	1,47 [0,95; 2,27]	0,07 [-0,01; 0,15]
Nieostre widzenie	19/195 (10%)	6/191 (3%)	3,10 [1,27; 7,60]	NNH = 15 [8; 56]
Nudności	51/195 (26%)	35/191 (18%)	1,43 [0,97; 2,09]	0,08 [-0,004; 0,16]
Obrzęk obwodowy	22/195 (11%)	15/191 (8%)	1,44 [0,77; 2,68]	0,03 [-0,02; 0,09]
Obwodowa neuropatia czuciowa	8/195 (4%)	24/191 (13%)	0,33 [0,15; 0,71]	NNT = 12 [8; 34]
Poty nocne	10/195 (5%)	24/191 (13%)	0,41 [0,20; 0,83]	NNT = 14 [8; 56]
Reakcja związana z infuzją	0/195 (0%)	53/191 (28%)	0,01 [0,001; 0,15]	NNT = 4 [3; 5]
Skurcze mięśni	25/195 (13%)	16/191 (8%)	1,53 [0,84; 2,77]	0,04 [-0,02; 0,11]
Stłuczenie	21/195 (11%)	6/191 (3%)	3,43 [1,41; 8,31]	NNH = 13 [7; 38]
Małopłytkowość	33/195 (17%)	22/191 (12%)	1,47 [0,89; 2,43]	0,05 [-0,02; 0,12]
Wybroczyny	27/195 (14%)	2/191 (1%)	13,22 [3,19; 54,84]	NNH = 7 [5; 12]
Wymioty	28/195 (14%)	12/191 (6%)	2,29 [1,20; 4,36]	NNH = 12 [7; 48]
Zakażenie dróg moczowych	19/195 (10%)	10/191 (5%)	1,86 [0,89; 3,90]	0,05 [-0,01; 0,10]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	31/195 (16%)	20/191 (10%)	1,52 [0,90; 2,57]	0,05 [-0,01; 0,12]
Zapalenie jamy ustnej	21/195 (11%)	4/191 (2%)	5,14 [1,80; 14,70]	NNH = 11 [7; 25]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	19/195 (10%)	13/191 (7%)	1,43 [0,73; 2,82]	0,03 [-0,03; 0,08]
Zapalenie zatok	21/195 (11%)	12/191 (6%)	1,71 [0,87; 3,39]	0,04 [-0,01; 0,10]
Zaparcia	30/195 (15%)	18/191 (9%)	1,63 [0,94; 2,83]	0,06 [-0,01; 0,13]
Zawroty głowy nieukładowe	22/195 (11%)	10/191 (5%)	2,15 [1,05; 4,43]	NNH = 16 [8; 167]
Zmęczenie	54/195 (28%)	57/191 (30%)	0,93 [0,68; 1,27]	-0,02 [-0,11; 0,07]

Na podstawie publikacji Byrd 2014. Mediana okresu obserwacji 9,4 mies.

a) W tabeli przedstawiono AE raportowane u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup; w grupie leczonej OFA 5 pacjentów nie otrzymało badanego leku.

Tabela 46.
Szczegółowe AE stopnia 3–4 raportowane dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Szczegółowe AE 3–4. stopnia				
Niedokrwistość	9/195 (5%)	15/191 (8%)	0,59 [0,26; 1,31]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Biegunka	8/195 (4%)	3/191 (2%)	2,61 [0,70; 9,70]	0,03 [-0,01; 0,06]
Ból głowy	2/195 (1%)	0/191 (0%)	4,90 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Ból kończyn	1/195 (1%)	0/191 (0%)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ból mięśni	1/195 (1%)	0/191 (0%)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ból pleców	2/195 (1%)	1/191 (1%)	1,96 [0,18; 21,43]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ból stawów	2/195 (1%)	0/191 (0%)	4,90 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]
Duszność	4/195 (2%)	1/191 (1%)	3,92 [0,44; 34,74]	0,02 [-0,01; 0,04]
Gorączka	3/195 (2%)	2/191 (1%)	1,47 [0,25; 8,70]	0,005 [-0,02; 0,03]
Kaszel	0/195 (0%)	2/191 (1%)	0,20 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Migotanie przedsionków ≥ 3 . stopnia	6/195 (3%)	0/191 (0%)	12,73 [0,72; 224,50]	NNH = 32 [17; 213]
Neutropenia	32/195 (16%)	26/191 (14%)	1,21 [0,75; 1,94]	0,03 [-0,04; 0,10]
Nudności	3/195 (2%)	0/191 (0%)	6,86 [0,36; 131,87]	0,02 [-0,005; 0,04]
Poty nocne	1/195 (1%)	0/191 (0%)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
Reakcja związana z infuzją	0/195 (0%)	6/191 (3%)	0,08 [0,004; 1,33]	NNT = 32 [18; 206]
Małopłytkowość	11/195 (6%)	8/191 (4%)	1,35 [0,55; 3,28]	0,01 [-0,03; 0,06]
Wymioty	0/195 (0%)	1/191 (1%)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Zakażenie dróg moczowych	7/195 (4%)	1/191 (1%)	6,86 [0,85; 55,20]	NNH = 32 [17; 382]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/195 (1%)	3/191 (2%)	0,33 [0,03; 3,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie jamy ustnej	1/195 (1%)	1/191 (1%)	0,98 [0,06; 15,55]	-0,0001 [-0,01; 0,01]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	13/195 (7%)	9/191 (5%)	1,41 [0,62; 3,23]	0,02 [-0,03; 0,07]
Zapalenie zatok	1/195 (1%)	0/191 (0%)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zmęczenie	4/195 (2%)	3/191 (2%)	1,31 [0,30; 5,76]	0,005 [-0,02; 0,03]

Na podstawie publikacji Byrd 2014. Mediana okresu obserwacji 9,4 mies.

Tabela 47.

AE dotyczące zakażeń ≥ 3 . stopnia dla porównania IBR vs OFA w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna)^a

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Zakażenie ogółem	47/195 (24%)	42/191 (22%)	1,10 [0,76; 1,58]	0,02 [-0,06; 0,11]
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	2/195 (1%)	0/191 (0%)	4,90 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]
Półpasiec	1/195 (1%)	3/191 (2%)	0,33 [0,03; 3,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Posocznica	2/195 (1%)	2/191 (1%)	0,98 [0,14; 6,88]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2/195 (1%)	2/191 (1%)	0,98 [0,14; 6,88]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Zakażenie dróg moczowych	7/195 (4%)	1/191 (1%)	6,86 [0,85; 55,20]	NNH = 32 [17; 382]
Zakażenie dróg oddechowych	0/195 (0%)	4/191 (2%)	0,11 [0,01; 2,01]	-0,02 [-0,04; 0,002]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/195 (1%)	4/191 (2%)	0,24 [0,03; 2,17]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Zakażenie wywołane <i>Stenotrophomonas</i>	0/195 (0%)	2/191 (1%)	0,20 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (w tym wywołane <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	16/195 (8%)	14/191 (7%)	1,12 [0,56; 2,23]	0,01 [-0,04; 0,06]
Zapalenie tkanki łącznej	4/195 (2%)	1/191 (1%)	3,92 [0,44; 34,74]	0,02 [-0,01; 0,04]
Zgon z powodu zakażenia	6/195 (3%)	9/191 (5%)	0,65 [0,24; 1,80]	-0,02 [-0,05; 0,02]

Na podstawie publikacji Byrd 2014. Mediana okresu obserwacji 9,4 mies.

Tabela 48.
AE specjalnego zainteresowania dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
AE związane z krwawieniem	86/195 (44%)	23/191 (12%)	3,66 [2,42; 5,54]	NNH = 3 [2; 4]
Krwiak podtwardówkowy	1/195 (1%)	bd	ND	ND
Krwotok ^a	2/195 (1%)	3/191 (2%)	0,65 [0,11; 3,86]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Migotanie przedsionków	10/195 (5%)	1/191 (1%)	9,79 [1,27; 75,78]	NNH = 21 [12; 74]
Rak inny niż rak skóry	6/195 (3%)	2/191 (1%)	2,94 [0,60; 14,38]	0,02 [-0,01; 0,05]
Rak podstawnocomórkowy / rak płaskonabłonkowy	8/195 (4%)	4/191 (2%)	1,96 [0,60; 6,40]	0,02 [-0,01; 0,05]
Spadek klirensu kreatyniny	31/195 (16%)	32/191 (17%)	0,95 [0,60; 1,49]	-0,01 [-0,08; 0,07]
Transformacja prolimfocytowa	1/195 (1%)	0/191 (0%)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
Transformacja Richtera	2/195 (1%)	2/191 (1%)	0,98 [0,14; 6,88]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Wysypka	16/195 (8%)	8/191 (4%)	1,96 [0,86; 4,47]	0,04 [-0,01; 0,09]
Zaćma	6/195 (3%)	2/191 (1%)	2,94 [0,60; 14,38]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zakażenie ogółem	137/195 (70%)	103/191 (54%)	1,30 [1,11; 1,53]	NNH = 6 [3; 14]

Na podstawie publikacji Byrd 2014. Mediana okresu obserwacji 9,4 mies.

a) Każde zdarzenie krwotoczne ≥3. stopnia lub skutkujące transfuzją krwinek czerwonych lub hospitalizacją.

Tabela 49.
SAE raportowane u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania IBR vs OFA w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

SAE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Niedokrwistość	2/195 (1%)	4/191 (2%)	0,49 [0,09; 2,64]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Gorączka	6/195 (3%)	4/191 (2%)	1,47 [0,42; 5,12]	0,01 [-0,02; 0,04]
Gorączka neutropeniczna	3/195 (2%)	4/191 (2%)	0,73 [0,17; 3,24]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Infekcja płucna	5/195 (3%)	0/191 (0%)	10,78 [0,60; 193,54]	NNH = 39 [20; 702]
Migotanie przedsionków	6/195 (3%)	1/191 (1%)	5,88 [0,71; 48,36]	0,03 [-0,001; 0,05]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	8/195 (4%)	11/191 (6%)	0,71 [0,29; 1,73]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12/195 (6%)	4/191 (2%)	2,94 [0,96; 8,95]	NNH = 24 [12; 816]
Zaburzenia sercowe	13/195 (7%)	6/191 (3%)	2,12 [0,82; 5,47]	0,04 [-0,01; 0,08]

SAE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	IBR	OFA		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	46/195 (24%)	39/191 (20%)	1,16 [0,79; 1,68]	0,03 [-0,05; 0,11]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	4/195 (2%)	2/191 (1%)	1,96 [0,36; 10,57]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zakażenie dróg moczowych	4/195 (2%)	0/191 (0%)	8,82 [0,48; 162,64]	0,02 [-0,002; 0,04]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/195 (1%)	4/191 (2%)	0,24 [0,03; 2,17]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	17/195 (9%)	12/191 (6%)	1,39 [0,68; 2,83]	0,02 [-0,03; 0,08]

Na podstawie publikacji Byrd 2014. Mediana okresu obserwacji 9,4 mies.

Tabela 50.

Najczęściej występujące AE oraz AE specjalnego zainteresowania raportowane po dłuższym czasie obserwacji u pacjentów leczonych IBR w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

AE	IBR, n/N (%)					Ogółem ^a
	1. stopnia	2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia	
Mediana okresu obserwacji 16 mies.^b						
Niedokrwiłość	bd	bd	12/195 (6%)		bd	bd
Biegunka	72/195 (37%)	20/195 (10%)	8/195 (4%)	bd	bd	101/195 (52%)
Migotanie przedsionków*	bd	bd	bd	bd	bd	14/195 (7%)
Nadciśnienie	bd	bd	12/195 (6%)		bd	bd
Neutropenia	bd	bd	35/195 (18%)		bd	bd
Nudności	47/195 (24%)	12/195 (6%)	4/195 (2%)	bd	bd	60/195 (31%)
Małopłytkowość	bd	bd	12/195 (6%)		bd	bd
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	bd	bd	18/195 (9%)		bd	bd
Zmęczenie	35/195 (18%)	23/195 (12%)	6/195 (3%)	bd	bd	64/195 (33%)
Mediana okresu obserwacji 19 mies.^c						
Biegunka	bd	bd	9/195 (5%)		0/195 (0%)	105/195 (54%)
Zmęczenie	bd	bd	7/195 (4%)		0/195 (0%)	67/195 (34%)
Nudności	bd	bd	3/195 (2%)		0/195 (0%)	61/195 (31%)
Gorączka	bd	bd	3/195 (2%)		0/195 (0%)	58/195 (30%)
Kaszel	bd	bd	1/195 (1%)		0/195 (0%)	51/195 (26%)
Neutropenia	bd	bd	38/195 (19%)		0/195 (0%)	50/195 (26%)
Niedokrwiłość	bd	bd	12/195 (6%)		0/195 (0%)	49/195 (25%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd	bd	1/195 (1%)		0/195 (0%)	49/195 (25%)
Obrzęk obwodowy	bd	bd	0/195 (0%)		0/195 (0%)	38/195 (19%)
Zapalenie zatok przynosowych	bd	bd	1/195 (1%)		0/195 (0%)	37/195 (19%)
Ból stawów	bd	bd	3/195 (2%)		0/195 (0%)	36/195 (18%)
Skurcze mięśni	bd	bd	1/195 (1%)		0/195 (0%)	36/195 (18%)

AE	IBR, n/N (%)					Ogółem ^a
	1. stopnia	2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia	
Zaparcia	bd	bd	0/195 (0%)		0/195 (0%)	35/195 (18%)
Ból głowy	bd	bd	3/195 (2%)		0/195 (0%)	33/195 (17%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	bd	bd	20/195 (10%) ^d		4/195 (2%) ^d	33/195 (17%)
Małopłytkowość	bd	bd	11/195 (6%)		0/195 (0%)	33/195 (17%)
Wymioty	bd	bd	0/195 (0%)		0/195 (0%)	33/195 (17%)
Zakażenie dróg moczowych	bd	bd	8/195 (4%)		0/195 (0%)	27/195 (14%)
Posocznica	bd	bd	bd	bd	2/195 (1%) ^e	bd
Posocznica neutropeniczna	bd	bd	bd	bd	1/195 (1%) ^e	bd
Mediana okresu obserwacji 44 mies.^f						
Biegunka	70/195 (36%)	27/195 (14%)	10/195 (5%) ^g	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Zmęczenie	37/195 (19%)	27/195 (14%)	8/195 (4%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Kaszel	35/195 (18%)	33/195 (17%)	4/195 (2%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14/195 (7%)	51/195 (26%)	2/195 (1%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Nudności	47/195 (24%)	10/195 (5%)	6/195 (3%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Gorączka	47/195 (24%)	12/195 (6%)	4/195 (2%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Niedokrwistość	16/195 (8%)	23/195 (12%)	14/195 (7%) ^g	2/195 (1%)	0/195 (0%)	bd
Neutropenia	4/195 (2%)	8/195 (4%)	14/195 (7%) ^g	29/195 (16%)	0/195 (0%)	bd
Ból stawów	29/195 (15%)	14/195 (7%)	4/195 (2%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Zapalenie zatok przynosowych	8/195 (4%)	33/195 (17%)	2/195 (1%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	0/195 (0%)	14/195 (7%)	23/195 (12%) ^g	2/195 (1%)	4/195 (2%)	bd
Obrzęk obwodowy	33/194 (17%)	8/195 (4%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Zwiększona tendencja do występowania siniaków	35/195 (18%)	6/195 (3%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Skurcze mięśni	33/195 (17%)	6/195 (3%)	2/195 (1%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Zakażenie dróg moczowych	6/195 (3%)	23/195 (12%)	12/195 (6%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Wymioty	31/195 (16%)	4/195 (2%)	4/195 (2%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Zaparcia	27/195 (14%)	10/195 (5%)	2/195 (1%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Ból głowy	25/195 (13%)	10/195 (5%)	2/195 (1%)	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd
Małopłytkowość	14/195 (7%)	8/195 (4%)	8/195 (4%) ^g	6/195 (3%)	0/195 (0%)	bd
Nadciśnienie	4/195 (2%)	18/195 (9%)	16/195 (8%) ^g	0/195 (0%)	0/195 (0%)	bd

AE	IBR, n/N (%)					Ogółem ^a
	1. stopnia	2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia	
Duży krwotok	bd	bd	bd	bd	bd	12/195 (6%)
Migotanie przedsionków	bd	bd	bd ^f	bd	bd	22/195 (11%)

Nie raportowano wyników dotyczących AE po dłuższym czasie obserwacji u pacjentów leczonych OFA.

* AE specjalnego zainteresowania. a) Wartości ogółem mogą różnić się od wartości po zsumowaniu poszczególnych stopni, podano jak w publikacji.

b) Na podstawie publikacji Brown 2015.

c) Na podstawie publikacji Brown 2018. Raportowano AE występujące u co najmniej 15% pacjentów w czasie analizy dla mediany okresu obserwacji 9,4 mies.

d) W tym zapalenie płuc 3. stopnia wywołane pneumocystozą u 1 pacjenta.

e) Żadne ze zdarzeń 5. stopnia nie miało związku z leczeniem.

f) Na podstawie publikacji Byrd 2017b, dane odczytano z wykresu. Raportowano AE występujące u co najmniej 20% pacjentów.

g) W tekście publikacji podano również informację o zdarzeniach ≥ 3 stopnia.: neutropenię raportowano u 23% pacjentów, niedokrwistość u 8%, małopłytkowość u 8%, zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym u 17%, nadciśnienie u 8%, zakażenie dróg moczowych u 6%, biegunkę u 6%, migotanie przedsionków u 11/195 (6%) pacjentów.

Tabela 51.

AE specjalnego zainteresowania raportowane u pacjentów leczonych IBR w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna) w zależności od czasu wystąpienia zdarzenia

AE ^a	IBR, n/N* (%)			
	0–6 mies. (N** = 195)	>6–12 mies. (N** = 172)	>12–18 mies. (N** = 159)	>18–24 mies. (N** = 136)
Migotanie przedsionków	7/195 (4%)	7/171 (4%)	2/156 (1%)	0/133 (0%)
Ból stawów	34/195 (17%)	5/153 (3%)	3/140 (2%)	2/115 (2%)
Biegunka	92/195 (47%)	17/142 (12%)	12/131 (9%)	4/110 (4%)
Nadciśnienie	10/195 (5%)	8/165 (5%)	7/144 (5%)	2/120 (2%)
Krwawienie	84/195 (43%)	28/141 (20%)	16/127 (13%)	10/103 (10%)
Krwawienie ≥ 3 . stopnia	1/195 (1%)	1/172 (1%)	2/159 (1%)	0/135 (0%)
Zakażenie	147/195 (75%)	83/135 (61%)	57/110 (52%)	18/91 (20%)
Zakażenie ≥ 3 . stopnia	40/195 (21%)	22/166 (13%)	11/155 (7%)	5/133 (4%)

Na podstawie publikacji Brown 2018. Mediana okresu obserwacji 19 mies.

* N oznacza liczbę pacjentów narażonych na AE w każdym okresie ekspozycji; pacjenci u, których AE wystąpiło w poprzednim przedziale czasowym i nadal występuję w obecnym nie byli uważani za pacjentów z ryzykiem AE w obecnym przedziale czasowym.

** N oznacza liczbę pacjentów leczonych w każdym przedziale czasowym ekspozycji.

a) Niezależnie od stopnia ciężkości, chyba, że zaznaczono inaczej.

Tabela 52.

AE ≥ 3 . stopnia specjalnego zainteresowania raportowane u pacjentów leczonych IBR w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna) w zależności od czasu wystąpienia zdarzenia

AE ^a	IBR, n/N (%)			
	0–1 rok (N = 195)	>1–2 lata (N = 160)	>2–3 lata (N = 137)	>3 lata (N = 103)
Neutropenia	33/195 (17%)	14/160 (9%)	11/137 (8%)	3/103 (3%)
Niedokrwistość	10/195 (5%)	3/160 (2%)	4/137 (3%)	2/103 (2%)
Małopłytkowość	10/195 (5%)	3/160 (2%)	5/137 (4%)	1/103 (1%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	22/195 (11%)	10/160 (6%)	7/137 (5%)	3/103 (3%)
Biegunka	8/195 (4%)	2/160 (1%)	1/137 (1%)	1/103 (1%)
Nadciśnienie ^b	6/195 (3%)	14/160 (9%)	10/137 (7%)	62/103 (6%)
Migotanie przedsionków ^c	6/195 (3%)	0/160 (0%)	3/137 (2%)	1/103 (1%)

AE ^a	IBR, n/N (%)			
	0–1 rok (N = 195)	>1–2 lata (N = 160)	>2–3 lata (N = 137)	>3 lata (N = 103)
Zmęczenie	4/195 (2%)	3/160 (2%)	4/137 (3%)	2/103 (2%)
Ból stawów	2/195 (1%)	0/160 (0%)	3/137 (2%)	1/103 (1%)
Duży krwotok ^d	2/195 (1%)	5/160 (3%)	4/137 (3%)	1/103 (1%)
Zakażenia ogółem	53/195 (27%)	26/160 (16%)	21/137 (15%)	10/103 (10%)

Na podstawie publikacji Byrd 2017b, dane odczytano z wykresu. Mediana okresu obserwacji 44 mies.

a) AE prowadzące do obniżenia dawki leku wystąpiły u 6%, 9%, 4% oraz 7% pacjentów odpowiednio w latach 0–1, >1–2, >2–3 oraz >3.

b) Rozpowszechnienie nadciśnienia niezależnie od stopnia ciężkości występowało u 8%, 15%, 23% oraz 22% odpowiednio w latach 0–1, >1–2, >2–3 oraz >3.

c) Rozpowszechnienie migotania przedsionków niezależnie od stopnia ciężkości występowało u 6%, 5%, 8% oraz 8% odpowiednio w latach 0–1, >1–2, >2–3 oraz >3.

d) Obejmuje każdy przypadek krwotoczny ≥ 3 . stopnia lub który powoduje jedno z następujących zdarzeń: krwawienie wewnętrzne powodujące utratę wzroku, potrzebę transfuzji ≥ 2 jednostek czerwonych krwinek lub odpowiedników, hospitalizację lub przedłużenie hospitalizacji.

C.2. Osterborg 2016

C.2.1. Przeżycie całkowite

Tabela 53.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL

Mediana okresu obserwacji	Populacja	OFA*		SOC		HR ^a [95%CI]	p ^a
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
OFA 12 mies., SOC 5 mies.	Ogółem	79	19,2 mies. [12,2; 31,5] ^b	43	14,5 mies. [8,9; 23,6] ^b	0,68 [0,41; 1,15] ^c	0,13

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów). Mediana OS po drugiej randomizacji wyniosła 25,4 mies. dla OFA i 17,8 mies. dla obserwacji (p = 0,65).

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Wartość 95% CI z raportu *clinicaltrials.gov*.

c) Na podstawie raportu *clinicaltrials.gov*.

C.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 54.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania OFA vs SOC w \geq II linii leczenia CLL w ocenie niezależnej komisji oraz ocenie badacza

Mediana okresu obserwacji	Ocena	Populacja	OFA*		SOC**		HR ^a [95%CI]	p ^a
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
OFA 12 mies., SOC 5 mies.	Ocena niezależnej komisji	Ogółem	79	5,4 mies. [4,3; 7,0] ^b	43	3,6 mies. [1,9; 6,7] ^b	0,79 [0,50; 1,24] ^c	0,27
	Ocena badacza	Ogółem	79	7,0 mies. [5,4; 8,3] ^b	43	4,5 mies. [2,0; 5,6] ^b	0,56 [0,35; 0,87]^c	0,003

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów). Mediana PFS po drugiej randomizacji wyniosła 5,6 mies. dla OFA i 3,5 mies. dla obserwacji (p = 0,65).

**Po progresji choroby po SOC 22 pacjentów otrzymało OFA, mediana PFS w tej grupie wyniosła 5,4 mies.

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Wartość 95% CI z raportu *clinicaltrials.gov*.

c) Na podstawie raportu *clinicaltrials.gov*.

C.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 55.
Odpowiedź na leczenie dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL w ocenie niezależnej komisji (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)		RR/OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a
		OFA*	SOC**			
ORR		30/79 (38%) ^b	7/43 (16%) ^b	2,33 [1,12; 4,86] OR = 2,94 [1,17; 7,42]	NNT = 5 [3; 16]	0,019
CR		0/79 (0%)	0/43 (0%)	ND	ND	ND
PR	OFA 12 mies.,	30/79 (38%)	7/43 (16%)	2,33 [1,12; 4,86]	NNT = 5 [3; 16]	bd
nPR	SOC 5 mies.	0/79 (0%)	0/43 (0%)	ND	ND	ND
SDi		36/79 (46%)	22/43 (51%)	0,89 [0,61; 1,30]	-0,06 [-0,24; 0,13]	bd
PD		9/79 (11%)	8/43 (19%)	0,61 [0,25; 1,47]	-0,07 [-0,21; 0,06]	bd
Brak oceny		4/79 (5%)	6/43 (14%)	ND	ND	bd

CR – cakowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); nPR – odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *nodular partial response*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów).

**Po progresji choroby po SOC 22 pacjentów otrzymało OFA, 11/22 (50%) uzyskało ORR.

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Wyniki ORR z publikacji głównej do badania, natomiast pozostałe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie (w tym wyniki OR dla ORR) pochodzą z raportu *clinicaltrials.gov*.

Tabela 56.
Odpowiedź na leczenie dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL w ocenie badacza (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)		RR/OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a
		OFA*	SOC			
ORR		39/79 (49%) ^b	16/43 (37%) ^b	1,33 [0,85; 2,08] OR = 1,37 [0,64; 2,90]	0,12 [-0,06; 0,30]	0,42
CR		2/79 (3%)	2/43 (5%)	0,54 [0,08; 3,73]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd
PR	OFA 12 mies.,	36/79 (46%)	12/43 (28%)	1,63 [0,95; 2,79]	NNT = 6 [3; 302]	bd
nPR	SOC 5 mies.	1/79 (1%)	2/43 (5%)	0,27 [0,03; 2,92]	-0,03 [-0,10; 0,03]	bd
SDi		34/79 (43%)	14/43 (33%)	1,32 [0,80; 2,18]	0,10 [-0,07; 0,28]	bd
PD		2/79 (3%)	10/43 (23%)	0,11 [0,02; 0,47]	NNT = 5 [3; 14]	bd
Brak oceny		4/79 (5%)	3/43 (7%)	ND	ND	bd

CR – cakowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); nPR – odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *nodular partial response*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów).

a) Wartość dla porównania pomiędzy grupami raportowana przez autorów badania.

b) Wyniki ORR z publikacji głównej do badania, natomiast pozostałe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie (w tym wyniki OR dla ORR) pochodzą z raportu *clinicaltrials.gov*.

C.2.4. Jakość życia

W badaniu Osterborg 2016 jakość życia oceniano w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-CLL16 składający się z 16 pytań dotyczących oceny objawów związanych z CLL. Kwestionariusz podzielony jest na kilka części dotyczących:

- zmęczenia (subskala F, ang. *Fatigue Scale*),
- skutków ubocznych leczenia (subskala TSE, ang. *Treatment Side Effects Scale*),
- objawów choroby (subskala DES, ang. *Disease Effects Scale*),
- zakażeń (subskala I, ang. *Infection Scale*),
- aspektów społecznych (subskala SP, ang. *Social Problems Scale*),
- przyszłych problemów zdrowotnych (subskala FH, ang. *Future Health Scale*).

Każdy z parametrów mierzony jest w skali 1–4, a wyniki przeliczane są na ocenę w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym gorsza jakość życia pacjenta. [37]

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy OFA i SOC w jakości życia mierzoną w skali EORTC QLQ-CLL16 zaobserwowano w ocenie zmęczenia w 24 tyg. od rozpoczęcia terapii ($p = 0,008$).

Tabela 57.
Jakość życia (EORTC QLQ-CLL16) mierzona w trakcie leczenia u pacjentów leczonych OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL

Subskala	Czas pomiaru (tydzień stosowania terapii)	OFA		SOC	
		N	Zmiana w skali od wartości <i>baseline</i> do określonego czasu pomiaru (Średnia (SD))	N	Zmiana w skali od wartości <i>baseline</i> do określonego czasu pomiaru (Średnia (SD))
DES	12	59	-10,3 (17,60)	21	-6,3 (16,22)
	24	44	-8,5 (15,82)	13	-6,4 (16,37)
	36	28	-11 (17,72)	0	ND
	48	15	-3,3 (21,78)	0	ND
F	12	59	-4 (24,04)	21	2,4 (21,91)
	24	44	-5,7 (19,99)	13	12,8 (29,78)
	36	28	-4,2 (25,1)	0	ND
	48	15	7,8 (33,85)	0	ND
FH	12	58	-6,9 (27,04)	21	-7,9 (31,46)
	24	44	-12,9 (29,83)	13	-5,1 (18,49)
	36	28	-14,3 (27,86)	0	ND
	48	15	-4,4 (39,57)	0	ND
I	12	59	2,1 (23,6)	21	3,2 (19,63)
	24	44	-3,7 (22,66)	13	12,2 (25,6)
	36	28	-7,4 (18,61)	0	ND
	48	15	-11,7 (14,02)	0	ND
SP	12	59	-9 (27,56)	21	3,2 (36,37)
	24	44	-10,6 (27,63)	13	10,3 (31,58)

Subskala	Czas pomiaru (tydzień stosowania terapii)	OFA		SOC	
		N	Zmiana w skali od wartości <i>baseline</i> do określonego czasu pomiaru (Średnia (SD))	N	Zmiana w skali od wartości <i>baseline</i> do określonego czasu pomiaru (Średnia (SD))
TSE	36	28	-13,1 (27,72)	0	ND
	48	15	-11,1 (37,09)	0	ND
	12	59	-4,8 (15,33)	21	-1,5 (16,82)
	24	44	-4,2 (14,33)	13	3,2 (12,52)
	36	28	-5,4 (15,75)	0	ND
	48	15	-2,8 (14,66)	0	ND

Ponadto w badaniu Osterborg 2016 jakość życia pacjentów została poddana ocenie przy pomocy kwestionariusza stanu zdrowia HCQ (ang. *Health Change Questionnaire*). Kwestionariusz ten zawiera jedno pytanie, w którym pacjent proszony jest o ocenę ogólnej zmiany w stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia badania. Odpowiedzi w kwestionariuszu HCQ uszeregowane są w skali 1–9, gdzie im wyższa wartość, tym pacjent gorzej ocenia swój stan zdrowia. Wynik równy 3 lub mniej wskazuje na poprawę jakości życia pacjenta. [37]

Tabela 58.
Jakość życia (HCQ) mierzona w trakcie leczenia u pacjentów leczonych OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL

Czas pomiaru (tydzień stosowania terapii)	OFA		SOC	
	N	Zmiana w skali od wartości <i>baseline</i> do określonego czasu pomiaru (Średnia (SD))	N	Zmiana w skali od wartości <i>baseline</i> do określonego czasu pomiaru (Średnia (SD))
12	60	2,8 (1,57)	21	3,9 (2,01)
24	44	3,2 (2,04)	13	3,5 (2,37)
36	28	2,8 (1,60)	0	ND
48	14	2,6 (1,99)	0	ND

C.2.5. Bezpieczeństwo

Tabela 59.
Czas ekspozycji na leczenie dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Punkt końcowy	OFA		SOC	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana
Czas trwania leczenia [mies.]	79	5,4 mies. (bd)	43	2,1 mies. (bd)

Tabela 60.
Ogólne wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]
	OFA*	SOC		
AE ogółem	70/78 (90%)	34/43 (79%)	1,13 [0,96; 1,35]	0,11 [-0,03; 0,25]
AE ≥3. stopnia ogółem	48/78 (62%)	24/43 (56%)	1,10 [0,80; 1,52]	0,06 [-0,13; 0,24]
SAE ogółem	39/78 (50%)	22/43 (51%)	0,98 [0,68; 1,41]	-0,01 [-0,20; 0,17]
Zgon	36/78 (46%)	27/43 (63%)	0,74 [0,53; 1,02]	-0,17 [-0,35; 0,02]

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów).

Tabela 61.
AE ≥3. stopnia raportowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]
	OFA*	SOC		
Szczegółowe AE ≥3. stopnia				
Niedokrwistość	6/78 (8%)	7/43 (16%)	0,47 [0,17; 1,32]	-0,09 [-0,21; 0,04]
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	0/78 (0%)	2/43 (5%)	0,11 [0,01; 2,27]	-0,05 [-0,12; 0,03]
Hiperglikemia	0/78 (0%)	2/43 (5%)	0,11 [0,01; 2,27]	-0,05 [-0,12; 0,03]
Leukopenia	1/78 (1%)	2/43 (5%)	0,28 [0,03; 2,95]	-0,03 [-0,10; 0,03]
Neutropenia	19/78 (24%)	12/43 (28%)	0,87 [0,47; 1,62]	-0,04 [-0,20; 0,13]
Reakcja związana z infuzją	4/78 (5%) ^a	bd	ND	ND
Posocznica	1/78 (1%)	6/43 (14%)	0,09 [0,01; 0,74]	NNT = 8 [5; 50]
Małopłytkowość	6/78 (8%)	4/43 (9%)	0,83 [0,25; 2,77]	-0,02 [-0,12; 0,09]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	10/78 (13%)	4/43 (9%)	1,38 [0,46; 4,13]	0,04 [-0,08; 0,15]

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów).

a) Żadne AE nie było śmiertelne.

Tabela 62.
AE specjalnego zainteresowania dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	OFA*	SOC		
Niedokrwistość	7/78 (9%)	8/43 (19%)	0,48 [0,19; 1,24]	-0,10 [-0,23; 0,04]
Niedokrwistość hemolityczna ^a	1/78 (1%)	0/43 (0%)	1,67 [0,07; 40,15]	0,01 [-0,03; 0,06]
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna ^a	0/78 (0%)	2/43 (5%)	0,11 [0,01; 2,27]	-0,05 [-0,12; 0,03]
Neutropenia	20/78 (26%)	12/43 (28%)	0,92 [0,50; 1,69]	-0,02 [-0,19; 0,14]
Niedrożność jelita cienkiego ^a	0/78 (0%)	0/43 (0%)	ND	ND
Reakcja śluzówkowo-skinna ^a	20/78 (26%)	4/43 (9%)	2,76 [1,01; 7,54]	NNH = 6 [3; 30]
Reakcja związana z infuzją	33/78 (42%)	11/43 (26%)	1,65 [0,93; 2,93]	0,17 [-0,003; 0,34]

AE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
	OFA*	SOC		
Spadek liczby neutrofilów ^a	23/78 (29%)	15/43 (35%)	0,85 [0,50; 1,44]	-0,05 [-0,23; 0,12]
Spadek liczby płytek krwi ^a	10/78 (13%)	5/43 (12%)	1,10 [0,40; 3,02]	0,01 [-0,11; 0,13]
Spadek stężenia hemoglobiny ^a	9/78 (12%)	9/43 (21%)	0,55 [0,24; 1,28]	-0,09 [-0,23; 0,05]
Zaburzenia sercowo-naczyniowe ^a	13/78 (17%)	3/43 (7%)	2,39 [0,72; 7,92]	0,10 [-0,02; 0,21]
Zakażenie ogółem	46/78 (59%)	24/43 (56%)	1,06 [0,76; 1,46]	0,03 [-0,15; 0,22]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	13/78 (17%)	8/43 (19%)	0,90 [0,40; 1,99]	-0,02 [-0,16; 0,12]
Zespół rozpadu guza ^a	1/78 (1%)	1/43 (2%)	0,55 [0,04; 8,60]	-0,01 [-0,06; 0,04]

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów). a) Na podstawie raportu *clinicaltrials.gov* (okres obs.: mediana: 28,9 mies.).

Tabela 63.
SAE raportowane w publikacji głównej dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

SAE	n/N (%)		RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]
	OFA*	SOC		
Posocznica	1/78 (1%)	6/43 (14%)	0,09 [0,01; 0,74]	NNT = 8 [5; 50]
Zakażenie ogółem	25/78 (32%)	12/43 (28%)	1,15 [0,64; 2,05]	0,04 [-0,13; 0,21]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	9/78 (12%)	6/43 (14%)	0,83 [0,32; 2,17]	-0,02 [-0,15; 0,10]
Zgon z powodu zakażenia	5/78 (7%)	2/43 (5%)	1,38 [0,28; 6,81]	0,02 [-0,07; 0,10]

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów).

C.2.6. Zaprzestanie terapii

Tabela 64.
Zaprzestanie terapii dla porównania OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (populacja ogólna)

Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95% CI]
	OFA*	SOC		
Ogółem	19/79 (24%)	10/43 (23%)	1,03 [0,53; 2,02]	0,01 [-0,15; 0,17]
AE	10/79 (13%)	5/43 (12%)	1,09 [0,40; 2,98]	0,01 [-0,11; 0,13]
Wycofanie zgody przez pacjenta	5/79 (6%)	0/43 (0%)	6,05 [0,34; 106,87]	0,06 [-0,002; 0,13]
Decyzja lekarza	4/79 (5%)	5/43 (12%)	0,44 [0,12; 1,54]	-0,07 [-0,17; 0,04]

*Grupa OFA obejmuje wszystkich pacjentów przypisanych do terapii OFA podczas pierwszej randomizacji (79 pacjentów). Pacjenci bez progresji choroby po 6 mies. (37 pacjentów) zostali ponownie zrandomizowani do grupy z wydłużoną terapią OFA (24 pacjentów) lub grupy poddanej obserwacji (13 pacjentów).

C.2.7. Analiza w podgrupach

Tabela 65.

Analiza w podgrupach w zależności od obecności del(17p) dla porównania OFA vs SOC (PFS)

Podgrupa	N	HR [95%CI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji		
Ogółem	122	0,79 [0,50; 1,24]
Del (17p)	24	0,71 [0,26; 1,93] ^b
Del(11q)	30	0,75 [0,29; 1,91] ^b
Del(6q), trisomia 12q lub del(13q)	30	0,60 [0,23; 1,55] ^b
Brak aberracji cytogenetycznych^a	37	0,93 [0,41; 2,11] ^b
Wartość p dla interakcji		0,921

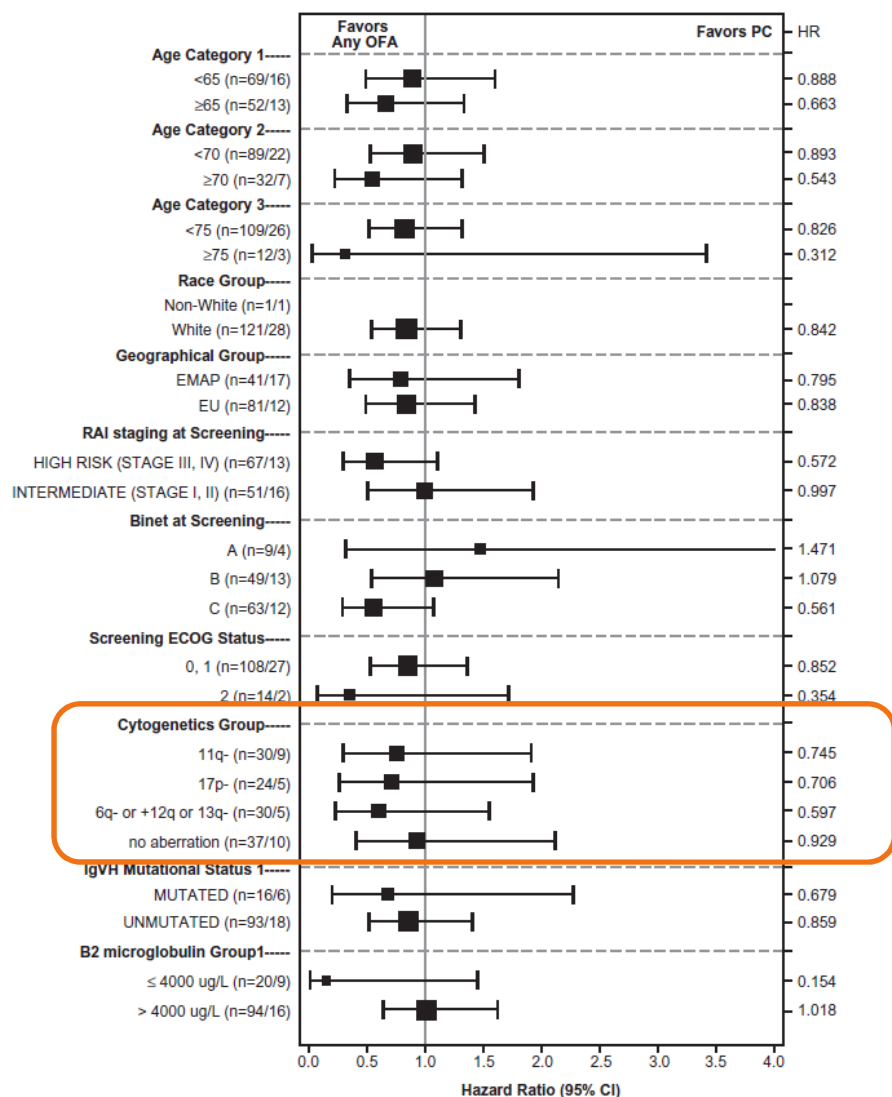
Na podstawie publikacji Osterborg 2016. Wartość p na podstawie obliczeń własnych. [34]

a) Brak aberracji cytogenetycznych, tj: del(11q), del(17p), del(6q), trisomia 12q, del(13q).

b) Wartość 95% CI odczytano z wykresu.

Rysunek 9.

Analiza w podgrupach u pacjentów leczonych OFA vs SOC w ≥II linii leczenia CLL (PFS)



Na podstawie publikacji Osterborg 2016. Wartość p na podstawie obliczeń własnych. [34]

C.3. Winqvist 2016

Tabela 66.
Zaprzestanie terapii dla IBR w ≥II linii leczenia CLL dla populacji ogółem (Winqvist 2016)

Przyczyna zaprzestania terapii	IBR (n/N (%))
Ogółem	23/95 (24%)
Progresja choroby	10/95 (11%)
AE	10/95 (11%)
Inne	3/95 (3%)

Tabela 67.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla IBR w ≥II linii leczenia CLL dla populacji ogółem (Winqvist 2016)

AE	IBR (n/N (%))
Ogólne	
AE prowadzące do redukcji dawki leku	20/95 (21%)
Zgon	16/95 (17%)
Szczegółowe AE	
Niedokrwistość	49/95 (52%)
Biegunka	24/95 (25%)
Ból stawów	14/95 (15%)
Krwotok	44/95 (46%)
Migotanie przedsionków	8/95 (8%)
Neutropenia	58/95 (61%)
Nowotwór wtórny	6/95 (6%) ^a
Transformacja Richtera	7/95 (7%)
Małopłytkowość	67/95 (70%)
Szczegółowe AE 3–4. st.	
Niedokrwistość	0/95 (0%)
Biegunka	1/95 (1%)
Ból stawów	1/95 (1%)
Gorączka neutropeniczna lub zatrucie krwi	10/95 (11%) ^b
Krwotok	0/95 (0%)
Migotanie przedsionków	1/95 (1%)
Neutropenia	31/95 (33%)
Neutropenia 4. st.	12/95 (13%)
Owrodzenia skóry	1/95 (1%)
Płyn w jamie opłucnej	1/95 (1%)
Podnietliwość jelit	1/95 (1%)
Małopłytkowość	17/95 (18%)
Wykwit	2/95 (2%)

AE	IBR (n/N (%))
Zaburzenia psychiczne	1/95 (1%)
Zadławienie	1/95 (1%)
Zakażenie ogółem	37/95 (39%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	17/95 (18%) ^c
Zastoinowa niewydolność serca	1/95 (1%)
Zator tętnicy płucnej	1/95 (1%)
Zespół nadlepkoci	2/95 (2%)
Złamanie lub uraz kości	3/95 (3%)
Inne zakażenia	11/95 (12%) ^d

a) W tym rak płaskonabłonkowy skóry u 4 pacjentów, uogólniony gruczolakorak u 1 pacjenta oraz podejrzenie zespołów mielodysplastycznych u 1 pacjenta.

b) W tym gorączka neutropeniczna lub zatrucie krwi wywołane grzybami *Cryptococcus* u 1 pacjenta.

c) W tym zapalenie płuc wywołane grzybami *Pneumocystis jiroveci* u 3 pacjentów.

d) W tym nokardioza mózgu u 1 pacjenta.

ANEKS D. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ**Tabela 68. Wykaz badań dla ibrutynibu i ofatumumabu wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia**

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Agarwal 2017	METODYKA	Opis pojedynczych przypadków pochodzących z National Named Program (Indie)	[91]
2.	Ali 2017	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[92]
3.	Barbosa 2017	METODYKA/POPULACJA	Badanie retrospektywne (brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów) obejmujące pacjentów z CLL oraz innymi schorzeniami	[93]
4.	Burger 2015	METODYKA	Analiza dodatkowa do badania RESONATE (cel niebędący przedmiotem niniejszej analizy)	[94]
5.	Byrd 2013b	METODYKA	Streszczenie protokołu badania RESONATE	[95]
6.	Coutre 2014	METODYKA	Analiza danych z 4 badań	[96]
7.	Coutre 2016	METODYKA	Analiza danych z 2 badań randomizowanych dla pacjentów z nieleczoną lub nawrotową CLL	[97]
8.	Davies 2016	METODYKA/INTERWENCJA	Analiza kosztów-efektywności dla ofatumumabu	[98]
9.	de Claro 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne, przegląd niesystematyczny	[99]
10.	Devereux 2015	METODYKA	Analiza danych z 2 badań	[100]
11.	Diels 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne, metaanaliza sieciowa	[101]
12.	Doubek 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne obejmujące wyniki porównania pośredniego IBR ze standardową terapią w oparciu o wyniki badania RESONATE oraz wyników dla pacjentów z rejestru CLEAR (brak wyników wyłącznie dla pacjentów z tego rejestru). Publikacja włączona do analizy dodatkowej dot. efektywności praktycznej terapii.	[48]
13.	Feuerbach 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne (brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów), którego celem była analiza częstości stosowania różnego rodzaju terapii CLL	[102]
14.	Gordon 2017	METODYKA/POPULACJA	Opis pojedynczych przypadków/Pacjenci z białaczką promielocytową (B-PLL)	[103]
15.	Hansson 2017	METODYKA	Opracowanie wtórne, porównanie z dostosowaniem obejmujące wyniki porównania z dostosowaniem IBR ze standardową terapią w oparciu o wyniki badania RESONATE oraz wyników dla pacjentów z rejestru "sztokholmskiego" (brak wyników wyłącznie dla pacjentów z rejestru) Publikacja włączona do analizy dodatkowej dot. efektywności praktycznej terapii.	[50]
16.	Hillmen 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne obejmujące wyniki porównania pośredniego IBR, BEND+RTX z IBR+BR w oparciu o wyniki badania HELIOS i RESONATE	[104]
17.	Lala 2017	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[105]
18.	Lamanna 2016	METODYKA/POPULACJA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów; obejmujące wyłącznie pacjentów z del17p	[106]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
19.	Lamanna 2016	METODYKA/POPULACJA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów, obejmujące wyłącznie pacjentów z del17p	[107]
20.	Maddocks 2014	METODYKA?	Brak publikacji pełnotekstowej	[108]
21.	Michalet 2017	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów, brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z del17p (26%))	[109]
22.	Miklos 2015	METODYKA	Analiza danych z 4 badań	[110]
23.	O'Brien 2015a	METODYKA	Analiza danych z 2 badań	[111]
24.	Osterborg 2015	METODYKA	Analiza danych z 2 badań	[112]
25.	Pan 2015	METODYKA	Opracowanie wtórne, porównanie pośrednie	[113]
26.	Parikh 2015	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[114]
27.	Rogers 2014	METODYKA	Analiza danych z 3 badań	[115]
28.	Russel 2015	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[116]
29.	Russel 2015	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[117]
30.	Salles 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne, porównanie z dostosowaniem obejmujące wyniki IBR ze standardową terapią w oparciu o wyniki badania RESONATE oraz wyników dla pacjentów z bazy French Lyon-Sud (brak wyników wyłącznie dla pacjentów z tej bazy). Publikacja włączona do analizy dodatkowej dot. efektywności praktycznej terapii.	[49]
31.	Silva 2017	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[118]
32.	Sorensen 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne obejmujące wyniki porównania pośredniego IBR z terapią skojarzoną IDELA + OFA w oparciu o wyniki badania RESONATE i badania 119	[119]
33.	Stephens 2013	METODYKA/POPULACJA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów, obejmujące pacjentów wyłącznie z del17p	[120]
34.	Strati 2017	METODYKA	Opracowanie wtórne, praca poglądowa	[121]
35.	Tam 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne obejmujące wyniki porównania pośredniego IBR ze standardową terapią w oparciu o wyniki badania RESONATE i badania Osterborg 2016	[122]
36.	Tam 2017	METODYKA	Analiza danych z 3 badań randomizowanych, obejmujących pacjentów z leczoną (dane zbiorcze z badań randomizowanych RESONATE i PCYC-1102) i nieleczoną CLL (dane zbiorcze z badań randomizowanych RESONATE-2 i PCYC-1102)	[123]
37.	UK CLL Forum 2016	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[124]
38.	Vela 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne, przegląd niesystematyczny	[125]
39.	Vitale 2016	METODYKA	Analiza danych z 2 badań	[126]
40.	Wiestner 2013b	METODYKA	Badanie retrospektywne - brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów	[127]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
41.	Worcester 2013	METODYKA	Opracowanie wtórne, praca pogładowa	[128]
42.	Zhang 2016	METODYKA	Opracowanie wtórne: metaanaliza uwzględniająca wyniki badań 3 RCT dla IBR	[129]
43.	Brak autora 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni	[130]
44.	Byrd 2011	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni (brak wyników w populacji z uprzednio leczoną CLL)	[131]
45.	Charrier 2016	POPULACJA	Pacjenci z CLL i MCL (brak wyników wyłącznie dla pacjentów z CLL)	[132]
46.	Farooqui 2013	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni (brak wyników w populacji z uprzednio leczoną CLL)	[133]
47.	Finnes 2015	POPULACJA	Pacjenci uprzednio nieleczeni, leczeni oraz z transformacją Richtera (analiza łączna)	[134]
48.	Follows 2017	POPULACJA	Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia IBR	[135]
49.	Jain 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni, którzy zaprzestali stosowania terapii IBR	[136]
50.	Kim 2014	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni (brak wyników w populacji z uprzednio leczoną CLL)	[137]
51.	Mato 2016	POPULACJA	Wyniki dla pacjentów z uprzednio leczoną i uprzednio nieleżoną CLL.	[138]
52.	Mato 2016	POPULACJA	Populacja mieszana odnośnie do stosowanego leczenia (89% chorych otrzymywało IBR w monoterapii)	[139]
53.	Munir 2015	POPULACJA	Pacjenci z del(17p) (100%)	[28]
54.	O'Brien 2014	POPULACJA	Pacjenci z del(17p) (100%)	[140]
55.	O'Brien 2016	POPULACJA	Pacjenci z del(17p) (100%)	[141]
56.	Sandoval Sus 2015	POPULACJA	Analiza obejmująca wyłącznie pacjentów, którzy zaprzestali terapii IBR	[142]
57.	Stilgenbauer 2015	POPULACJA	Pacjenci z del(17p) (100%)	[143]
58.	Thompson 2016	POPULACJA	Populacja obejmująca tylko pacjentów leczonych IBR, u których wystąpiło migotanie przedsionków (AF)	[144]
59.	Timlin 2016	POPULACJA	Pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni (brak wyników w populacji z uprzednio leczoną CLL)	[145]
60.	Wąsik-Szczepanek 2017	POPULACJA	Brak dokładnej informacji o linii leczenia pacjentów (populacja mieszana odnośnie do braku lub obecności uprzednio stosowanego leczenia)	[146]
61.	Wiestner 2013	POPULACJA	Populacja pacjentów z del(17p) (100%)	[147]
62.	Byrd 2012	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (840 mg) (brak wyników wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[148]
63.	Byrd 2013	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (840 mg) (brak wyników dla podgrupy bez del(17p), wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[149]
64.	Brak autora 2016	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (840 mg) (brak wyników dla podgrupy bez del(17p) wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[150]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
65.	Herth 2014	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (560 mg) (brak wyników wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[151]
66.	Jagłowski 2015	INTERWENCJA	Stosowanie IBR + OFA lub leczenie sekwencyjne IBR->OFA, OFA->IBR	[152]
67.	Gonçalves 2017	INTERWENCJA	Dane przedstawione niezależnie od stosowanego leczenia, brak danych dla IBR	[153]
68.	Kuvshinov 2016	INTERWENCJA	IBR stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią (brak wyników wyłącznie dla IBR w monoterapii)	[154]
69.	Kuvshinov 2016	INTERWENCJA	IBR stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inną terapią (brak wyników wyłącznie dla IBR w monoterapii)	[155]
70.	Loury 2013	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (840 mg) (brak wyników wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[156]
71.	Mauro 2016	INTERWENCJA	Brak informacji o formie stosowania IBR (monoterapia/terapia skojarzona)	[157]
72.	O'Brien 2012	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (840 mg) (brak wyników wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[158]
73.	O'Brien 2013	INTERWENCJA	Brak informacji o stosowanej dawce IBR	[159]
74.	O'Brien 2014	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (840 mg) (brak wyników wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[160]
75.	O'Brien 2016	INTERWENCJA	Ocena stosowania IBR w dawce zarejestrowanej (420 mg) i niezarejestrowanej (840 mg) (brak wyników dla podgrupy bez del(17p) wyłącznie dla dawki zarejestrowanej)	[161]
76.	Acedo 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	[162]
77.	Acedo 2016	PUNKTY KOŃCOWE/INTERWENCJA	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej; brak informacji o dawce IBR	[163]
78.	Askid 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla pacjentów leczonych IBR	[164]
79.	Byrd 2014c	PUNKTY KOŃCOWE	Wyn ki zawarte w publikacji głównej do badania RESONATE (brak nowych wyn ków, innych niż w publikacji głównej do badania RESONATE)	[165]
80.	Coutre 2015	PUNKTY KONCOWE	Brak wyn ków dla podgrupy bez del(17p)	[166]
81.	Coutre 2015	PUNKTY KONCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p, wyłącznie u pacjentów uprzednio leczonych	[167]
82.	Coutre 2017	PUNKTY KONCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z del(17p) (34%))	[168]
83.	Farooqui 2015	PUNKTY KONCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy uprzednio leczonej bez del(17p)	[169]
84.	Huang 2018	PUNKTY KONCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z delecją 17p (22%))	[170]
85.	Iskierka-Jażdże wska 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z delecją 17p (19%))	[89]
86.	Kazianka 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	[171]

L.p.	Autor i rok	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
87.	Maddocks 2014	PUNKTY KONCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (brak informacji o odsetku pacjentów z del(17p))	[172]
88.	Michalet 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z del(17p) (53%))	[173]
89.	Puła 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników i wniosków dla IBR w monoterapii	[174]
90.	Sharman 2017	PUNKTY KONCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z del(17p) (25%))	[175]
91.	Tobinai 2016	PUNKTY KONCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (brak informacji o odsetku pacjentów z del(17p))	[176]
92.	Ysebaert 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z del(17p))	[177]
93.	Ysebaert 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników skuteczności dla podgrupy bez delecji 17p (>10% chorych z del(17p))	[178]
94.	Barr 2016	INNE	Analiza dodatkowa do badania RESONATE (cel niebędący przedmiotem niniejszej analizy klinicznej)	[179]
95.	Barr 2017	INNE	Analiza dodatkowa do badania RESONATE (cel niebędący przedmiotem niniejszej analizy klinicznej)	[180]
96.	Hillmen 2014	INNE	Analiza pośrednia z badania RESONATE (brak nowych wyników, innych niż w publikacji głównej do badania RESONATE)	[181]
97.	Moreno 2016	INNE	Analiza dodatkowa do badania RESONATE (cel niebędący przedmiotem niniejszej analizy klinicznej)	[182]
98.	Peng 2014	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego	[183]
99.	Quigley 2014	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego	[184]
100.	Sallum 2014	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego	[185]
101.	Thompson 2016	INNE	Forma publikacji: przegląd systematyczny w formie abstraktu konferencyjnego	[186]
102.	Yun 2016	INNE	Abstrakt do przeglądu systematycznego Yun 2017	[187]

ANEKS E. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 69.
Zestawienie badań w toku dotyczących ibrutinibu w terapii \geq II linii CLL (clinicaltrials.gov)

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3.	
NCT02756897 (faza II) [188]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL lub pacjenci z CLL/SLL uprzednio nieleczoną, u których występuje del(17p), mTP53 lub brak mutacji IGHV (grupa wysokiego ryzyka)	160	IBR + wenetoklaks (pacjenci oporną/nawrotem CLL/SLL)	IBR + wenetoklaks (grupa wysokiego ryzyka)	X	Lipiec 2016/Lipiec 2025
NCT01886859 (faza I) [189]	Badanie jednoramienne	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	40	IBR + lenalidomid	X	X	Grudzień 2013/Grudzień 2020
NCT02614508 (faza I) [190]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	1	IBR + buparlizyb	OFA + buparlizyb	X	Styczeń 2016/Wrzesień 2018
NCT02649387 (faza II) [191]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci po zastosowaniu I linii leczenia CLL	35	IBR	X	X	Luty 2016/Maj 2021
NCT02427451 (faza I/II) [192]	Badanie jednoramienne	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	63	GDC-0199 + IBR + obinutuzumab	X	X	Lipiec 2015/Sierpień 2020
NCT02420912 (faza II) [193]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL lub pacjenci uprzednio nieleczeni należący do grupy wysokiego ryzyka (m.in. z del(17p))	72	IBR + niwolumab (pacjenci otrzymujący obecnie IBR)	IBR + niwolumab (pacjenci nie otrzymujący obecnie IBR)	X	Czerwiec 2015/Czerwiec 2021
NCT02303392 (faza I) [194]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL lub agresywną postacią chłoniaka NHL	92	IBR + Selineksor	X	X	Marzec 2015/Grudzień 2018

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3.	
NCT02301156 (faza III) [195]	RCT, O	Rekrutacja zakończona	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL, u których występuje co najmniej jedna aberracja cytogenetyczna (w tym del(17p),del11q lub mTP53)	120	IBR	IBR + ublituksymab	X	Styczeń 2015/Sierpień 2018
NCT02677948 (faza I i II) [196]	Badanie jednoramienne	Wycofanie zgody na prowadzenie badania	Pacjenci w wieku 18-79 lat z oporną/nawrotem CLL/SLL	0	IBR + pakrytynib	X	X	Październik 2016 /Październik 2018
NCT02200848 (faza I) [197]	Badanie jednoramienne	Badanie wcześniej zakończone (problem z rekrutacją pacjentów i toksycznością terapii)	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	5	IBR + lenalidomid + RTX	X	X	Kwiecień 2014/Sierpień 2017
NCT02477696 (faza III) [198]	RCT, Z	Rekrutacja zakończona	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL/SLL, którzy należą do grupy wysokiego ryzyka (del(17p) i/lub del11q)	533	Acalubrytyn b	IBR	X	Czerwiec 2015/Czerwiec 2019
NCT02912754 (faza I/II) [199]	RCT, O	Przed rekrutacją	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL z del17	36	Ruksolitynib + IBR	IBR	X	Marzec 2017 /Sierpień 2019
NCT02007044 (faza II) [200]	RCT, O	Zakończona rekrutacja,	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL/PLL , lub z del(17p) uprzednio nieleczeni	209	IBR	IBR + RTX	X	Grudzień2013/ Grudzień 2019
NCT02013128 (faza I/II) [201]	Badanie jednoramienne	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z nowotworami B-komórkowymi (w tym z CLL), którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia	62	IBR + ublituksymab	X	X	Grudzień 2013/Listopad 2018
NCT02759016 (faza I) [202]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL/SLL	60	BI 836826 + IBR	X	X	Czerwiec 2016/Listopad 2022

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3.	
NCT02557516 (faza I i II) [203]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	45	IPH2201 + IBR	X	X	Listopad 2015/Czerwiec 2019
NCT01804686 (faza III) [17]	Badanie jednoramienne	Rekrutacja poprzez zaproszenia	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL, którzy uczestniczyli w badaniu z zastosowaniem IBR	700	IBR	X	X	Wrzesień 2013/Styczeń 2025
NCT02787369 (faza I)	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	3	ACY-1215 + IBR	ACY-1215 + IDELA	X	Maj 2016/Kwiecień 2022
NCT02582320 [205]	Obserwacyjne retrospektywne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL lub z del(17p)	215	IBR	X	X	Marzec 2016/Marzec 2018
NCT02537613 (faza 1) [206]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	50	Obinutuzumab następnie IBR	IBR następnie obinutuzumab	Obinutuzumab/IBR	Grudzień 2015/Sierpień 2021
NCT02437019 (faza III) [207]	Rozszerzony dostęp	Rozszerzony dostęp	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	bd	IBR	X	X	bd
NCT03226301 (faza II) [208]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	230	IBR + wenetoklaks	X	X	Lipiec 2017/Lipiec 2027
NCT03204188 (faza II) [209]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	30	IBR + fludarabina + PEMBR	X	X	Wrzesień 2017/Marzec 2027
NCT02827617 [210]	Obserwacyjne, prospektywne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z CLL uprzednio leczeni lub nieleczeni	56	IBR	X	X	Czerwiec 2016/Luty 2021
NCT03454165 (faza I) [211]	Sequential Assignment, O	Przed rekrutacją	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	15	BNC105P + IBR	X	X	Marzec 2018/Grudzień 2020
NCT03045328 (faza II) [212]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	20	IBR + wenetoklaks	X	X	Wrzesień 2017/Wrzesień 2021
NCT03422393 (faza I) [213]	Badanie jednoramienne	Przed rekrutacją	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL	24	IBR + wenetoklaks	X	X	Lipiec 2018/Lipiec 2028
NCT02973399 (faza I) [214]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL	20	SNX-5422 + IBR	X	X	Luty 2017/Luty 2019

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3.	
NCT02914327 (faza I) [215]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL	10	SNX 5422 + IBR	X	X	Luty 2017/Październik 2018
NCT02160015 (faza I) [216]	Badanie jednoramienne	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL	12	IBR + lenalidomid + RTX	X	X	Maj 2014/Grudzień 2016
NCT02991638 (faza III) [217]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL oraz HBV	62	IBR	X	X	Grudzień 2016/Czerwiec 2021
NCT02268851 (faza I) [218]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	45	TGR 1202 + IBR	X	X	Listopad 2014/Październik 2020
NCT03476655 [219]	Obserwacyjne retrospektywne	Przed rekrutacją	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL	75	IBR	X	X	Marzec 2018/Lipiec 2018
NCT03479268 (faza I) [220]	Badanie jednoramienne	Przed rekrutacją	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL lub NHL	30	IBR + pevonedistat	X	X	Kwiecień 2018/Kwiecień 2024
NCT02611908 (faza I) [221]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	30	IBR + obinutuzumab	X	X	Czerwiec 2016/Listopad 2020
NCT02662296 (faza II) [222]	Badanie jednoramienne	Badanie zakończone przed rekrutacją pierwszego pacjenta	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	0	IBR + idelalazyb	X	X	Marzec 2016/Luty 2022
NCT02388048 (faza II) [223]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL	79	IBR + ofatumumab	X	X	Październik 2015/Listopad 2020
NCT03425591 [224]	Obserwacyjne, prospektywne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z uprzednio leczoną CLL z del(17p) lub TP53	500	IBR	X	X	Maj 2016/Maj2022
NCT02406742 (faza I i II) [225]	nRCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	152	CC-122	CC-122 + IBR	CC-122 + obinutuzumab	Lipiec 2015/Lipiec 2024
NCT03331198 (faza I i II) [226]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	205	JCAR017	JCAR017 + IBR	x	Grudzień 2017/Marzec 2021

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja			Data rozpoczęcia i zakończenia badania
					1.	2.	3.	
NCT03420183 (faza I i II) [227]	RCT,O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL lub MCL	156	Cirmtuzumab następnie cirmtuzumab + IBR	Cirmtuzumab + IBR	IBR	Marzec 2018/Grudzień 2022
NCT02869633 (faza II) [229]	Badanie jednoramienne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	75	IBR	X	X	Wrzesień 2016/Październik 2020
NCT02352558 (faza I) [230]	nRCT, O	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL	200	BBI608 + IBR	X	X	Maj 2015/Kwiecień 2018
NCT02005289 (faza II) [231]	Badanie jednoramienne	Zawieszone	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL lub uprzednio nieleczeni starsi pacjenci	40	Grupa 1: MOR00208 + lenalidomid Grupa 2: MOR00208 + IBR	X	X	Grudzień 2013/Październik 2018
NCT01589302 (faza II) [232]	Badanie jednoramienne	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL/SLL lub z białaczką prolimfocytową	78	IBR	X	X	Maj 2012/Grudzień 2019
NCT01520519 (faza II) [233]	Badanie jednoramienne	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z oporną/nawrotem CLL z chorobą wysokiego ryzyka (obecność del11q lub del(17p))	40	IBR + RTX	X	X	Luty 2012/Luty 2021

NHL – chłoniaki nieziarnicze (ang. non-hodgkin lymphoma); nRCT – nierandomizowane badanie kliniczne (ang. *non-randomized clinical trial*); O – badanie otwarte (ang. *open label*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*) Z – badanie zaślepienie (ang. *blind*);

ANEKS F. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA - KOMUNIKATY

Tabela 70.
Zestawienie komunikatów oraz informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Ibrutinibu, bendamustyny, rytuksymabu oraz metyloprednizolonu

Źródło	Ibrutinib	Bendamustyna	Rytuksymab	Metyloprednizolon
URPL	• x	<ul style="list-style-type: none"> Sierpień 2017 roku – informacja o zwiększonej śmiertelności w badaniach klinicznych w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami. Ponadto zaobserwowano ciężkie i śmiertelne zakażenia związane ze stosowaniem preparatu. Odnotowano przypadki nawrotu WZW B. Leczenie bendamustyną może powodować przedłużoną limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ utrzymujące się przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia [60]. 	<ul style="list-style-type: none"> Komunikaty firmy Hoffman-La Roche: Kwiecień 2007 roku - ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) prowadzącej do zgonu u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) lub zapaleniem naczyń, którzy przyjmowali produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) w niezarejestrowanym wskazaniu [61], Listopad 2008 roku - przypomnienie wskazań do leczenia dla produktu MabThera i zaznaczenie, że jest niewskazany w innych chorobach autoimmunologicznych aniżeli wymienione. Prośba do lekarzy o zwrócenie szczególnej uwagi na objawy wskazujące na PML (zaburzenia widzenia, zaburzenia ruchowe, upośledzenie funkcji poznawczych zwykle przebiegające z niedołężnością, ślepotą, silnym osłabieniem, przypominającym objawy niedowładu połowicznego oraz zmiany zachowania) i w takich przypadkach odstąpienie produktu MabThera do czasu wykluczenia u chorego rozpoznania PML [62], Listopad 2009 roku - ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) prowadzącej do zgonu u pacjentki z RZS, która wcześniej nie była leczona metotreksatem ani inhibitorem TNF (jest to trzeci przypadek PML zgłoszony u chorego na RZS leczonego produktem MabThera, zgłaszano również przypadki PML u pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi leczonymi produktem MabThera). W komunikacie przekazano informacje, że lekarze powinni mieć świadomość, że obecnie zgłoszony przypadek PML dotyczy pacjenta nie mającego czynników ryzyka poza leczeniem produktem MabThera oraz przypomniano, że produkt MabThera nie jest wskazany do leczenia RZS w I linii leczenia [63]. Sierpień 2011 roku - stosowanie produktu MabThera we wlewie dożylnym u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – ostrzeżenie przed reakcją na wlew dożylny, która może zakończyć się zgonem. Informacja o zaobserwowanych tego typu przypadkach przy pierwszym podaniu leku (podejrzanie, że ich wystąpienie ma związek z uwalnianiem cytokin). Zalecenie podawania w premedykacji 	<ul style="list-style-type: none"> Sierpień 2017 roku – informacja firmy Pfizer o niestosowaniu preparatu Solu-Medrol 40 mg u pacjentów z uczuleniem na białka mleka krowiego. Preparat zawiera substancję pomocniczą w formie laktozy, która może powodować ciężkie reakcje alergiczne u pacjentów uczulonych [83].

Źródło	Ibrutinib	Bendamustyna	Rytuksymab	Metyloprednizolon
			<p>leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego oraz leku przeciwhistaminowego. Zalecenie ścisłego monitorowania pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały zdarzenia niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W sytuacji wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej nadwrażliwości bądź reakcji na wlew dożylny trzeba natychmiast zakończyć przyjmowanie rytuksymabu i włączyć odpowiednie leczenie [64].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwiecień 2013 roku - zestawienie nowych, istotnych zdarzeń niepożądanych, które w przypadku chorych na choroby autoimmunologiczne dotyczyły rzadkich wystąpień ciężkich reakcji skórnych, w tym toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa–Johnsona. Odnotowanie z bardzo rzadką częstością u pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego wystąpienie ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, w tym śmiertelnych przypadków związanych z toksyczną nekrolizą naskórka. Zalecenie przerwania na stałe leczenia rytuksymabem, w sytuacji wystąpienia ciężkich reakcji skórnych [65]. • Listopad 2013 roku – zalecenie przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B u wszystkich chorych, u których planuje się leczenie z użyciem rytuksymabu. Informacja o możliwości reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) do, którego przyczynia się stosowanie rytuksymabu. Odnotowanie przypadków piorunującego zapalenia wątroby (niektóre z nich zakończyły się zgonem) – zalecenie by pacjenci z aktywnym WZW B nie byli leczeni rytuksymabem, a przypadki pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV były konsultowane ze specjalistą chorób zakaźnych przed rozpoczęciem terapii[66]. 	
EMA	<ul style="list-style-type: none"> • Grudzień 2016 roku – informacja o występowaniu postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej prawdopodobnie z powodu przyjmowanego ibrutinibu [234]. • Czerwiec 2017 roku – informacja o możliwym występowaniu tachyarytmii komorowej 	x	x	.x

Źródło	Ibrutinib	Bendamustyna	Rytuksymab	Metyloprednizolon
	u pacjentów, a także ponownym aktywowaniu HBV u osób zarażonych [235].			
MHRA	<ul style="list-style-type: none"> Sierpień 2017 roku – informacja o występowaniu tachyarytmii komorowej u pacjentów. Prośba o zaprzestanie podawania preparatu osobom z objawami sugerującymi arytmie komorową oraz oszacowanie korzyści przed ponownym zastosowaniem leku. Przed stosowaniem należy oszacować czy pacjent cierpi na WZW B. W przypadku osób chorych muszą być skierowani do specjalisty chorób wątroby przed rozpoczęciem terapii. Należy monitorować i odpowiednio zarządzać pacjentami zgodnie z lokalnymi standardami leczenia w celu zminimalizowania ryzyka ponownej aktywacji WZW B [53, 236]. 	<ul style="list-style-type: none"> Lipiec 2017 roku – ostrzeżenie o wzroście śmiertelności w badaniach klinicznych skojarzonej lub poza zatwierdzonymi wskazaniami. Ponadto zaobserwowano poważne i śmiertelne infekcje po zastosowaniu leku, wznowienie HBV. Leczeniem bendamustyną może powodować przedłużoną limfopenię oraz zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ utrzymujące się przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia [59, 237]. 	<ul style="list-style-type: none"> Grudzień 2013 roku – informacja o obowiązkowych badaniach przesiewowych w kierunku WZW B u wszystkich pacjentów, niezależnie od rozpoznania, u których planowane jest rozpoczęcie terapii rytuksymabem. Osoby aktywnie chore na WZW B nie mogą być poddane leczeniu rytuksymabem, a pacjenci z pozytywnymi wynikami badań serologicznych muszą być skierowani na konsultację ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem terapii rytuksymabem i, podczas terapii rytuksymabem, monitorowani w kierunku reaktywacji wirusa [67]. Grudzień 2009 roku – ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) prowadzącej do zgonu u pacjentki z RZS, która wcześniej nie była leczona metotreksatem ani inhibitorem TNF (jest to trzeci przypadek PML zgłoszony u chorego na RZS leczonego produktem MAbThera, zgłaszano również przypadki PML u pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi leczonymi produktem Mab Thera) [68]. 	<ul style="list-style-type: none"> Październik 2017 roku – ostrzeżenie o niestosowaniu Solu-Medrone 40 mg u osób uczulonych na laktozę lub z podejrzeniem uczulenia. Preparat zawiera białka mleka [82, 238].
FDA	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany w treści ulotki produktu leczniczego Imbruvica: Lipiec–Wrzesień 2017 roku – informacja o możliwym ryzyku hepatotoksyczności 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany w treści ulotki produktu leczniczego Treanda/Bendeka: Czerwiec 2016 roku – dodanie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka reaktywacji zakażenia (m.in. wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusa cytomegalii, Mycobacterium tuberculosis oraz półpaśca) w wyniku stosowania preparatu Bendeka. Zalecenie 	<ul style="list-style-type: none"> Komunikaty bezpieczeństwa: Wrzesień 2013 roku/Styczeń 2011 - wprowadzenie zmian do ulotki produktu leczniczego Rituxan dotyczące ryzyka reaktywacji wirusa HBV (w postaci piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby, zgonu) oraz rekomendacji przeprowadzania badań przesiewowych wszystkich pacjentów planujących rozpocząć leczenie rytuksymabem, [69–71] 	<ul style="list-style-type: none"> Komunikaty: Październik 2012 roku – seria przypadków grzybiczych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych (niektóre zakończone zgonem pacjentów) oraz zakażeń stawów związanych z zanieczyszczeniem produktu leczniczego.

Źródło	Ibrutyrib	Bendamustyna	Rytuksymab	Metyloprednizolon
	<p>oraz arytmii komorowej [52],</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czerwiec 2016 roku - dodanie informacji o ryzyku wystąpienia zaburzenia układu oddechowego tj. choroby śródmiąższowej płuc [51], • Maj 2016 roku - ryzyko wystąpienia: niewydolności wątroby, zespołu rozpadu guza, wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki [51], • Styczeń 2015 roku - dodanie informacji o śmiertelnych przypadkach zgonów w wyn ku krwotoków występujących u pacjentów przyjmujących lek Imbruvica, oraz o wpisaniu informacji o przypadkach występowania u pacjentów stosujących lek Imbruvica zespołu rozpadu guza oraz o monitorowaniu pacjentów, u których występuje ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza [51]. 	<p>podejmowania przez pacjentów odpowiednich środków w celu wykluczenia reaktywacji zakażenia przed podaniem leku. Poszerzenie informacji zawartych w ulotce o przypadki następujących zdarzeń niepożądanych: pancytopenia, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca (niektóre przypadki śmiertelne), zawał serca (niektóre przypadki śmiertelne), kołatanie serca, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym zapalenie żył, świąd, podrażnienie, ból, obrzęk), reakcje w miejscu infuzji (w tym zapalenie żył, świąd, obrzęk), anafilaksja, zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jiroveci</i>, zapalenie płuc, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (w sytuacji jednoczesnego stosowania z allopurinolem lub innymi lekami mogącymi powodować ten stan) [54].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Listopad 2015 roku - dodanie informacji dotyczących wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych: migotania przedsionków, zastoinowej niewydolności serca (również przypadków śmiertelnych), zawału serca (również przypadków śmiertelnych) oraz kołatania serca. Dodanie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka reaktywacji zakażenia (m.in. wirusowego zapalenia typu B, wirusa cytomegalii, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> oraz półpaśca) w wyniku stosowania preparatu Treanda. Zalecenie podejmowania przez pacjentów odpowiednich środków w celu wykluczenia reaktywacji zakażenia przed podaniem leku [55], • Grudzień 2010 roku – poszerzenie informacji zawartych w ulotce o przypadki reakcji związanych z wlewem/infuzją uwzględniając zapalenie żył [56], • Luty 2010 roku - dodanie informacji, uzyskanych po dopuszczeniu produktu Treanda do obrotu dotyczących ostrzeżeń o przypadkach wynaczynienia, które wymagały hospitalizacji [55], 	<ul style="list-style-type: none"> • Maj 2013 roku - poszerzenie sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności” ulotki produktu medycznego Rituxan o informacje dotyczące przypadków ciężkich reakcji dot. błon śluzowych (nieraz ze skutkiem śmiertelnym). Wśród reakcji znalazły się paraneoplastyczna pęcherzyca, zespół Stevensa-Johnsona, liszajowate zapalenie skóry, pęcherzykowe zapalenie skóry i toksyczna martwica naskórka. Zalecenie odstawienia leku w sytuacji, kiedy rozpoznano daną reakcję u pacjenta [69], • Październik 2012 roku - włączenie do ulotki doniesienia z badania klinicznego z udziałem pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera i z mikroskopowym zapaleniem wielotętniczym o częstszym wystąpieniu hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących rytuksymab w porównaniu z komparatorem [69], • Kwiecień 2012 roku - informacja o przypadkach cytopenii i hipogammaglobulinemii występujących wśród pacjentów stosujących RTX w skojarzeniu z FC w porównaniu do pacjentów stosujących tyko schemat FC w ramach badań klinicznych pacjentów z CLL. Dodanie również informacji na temat bezpieczeństwa rytuksymabu po wprowadzeniu na rynek dotyczących występowania 3-4. stopnia neutropenii długotrwałej lub neutropenii o opróżnionym początku [72]. • Luty 2012 roku - dodanie do ulotki informacji o długotrwałej hipogammaglobulinemii (trwającej >11 mies. od podania rytuksymabu) jako zdarzeniu niepożądanym [73], • Październik 2009 – komunikat na stronie FDA firmy Genentech. Informacja na temat wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentki z RZS, która wcześniej nie była leczona inhibitorem TNF. W komunikacie przekazano informacje, że lekarze powinni mieć świadomość, że obecnie zgłoszony przypadek PML dotyczy pacjenta nie mającego czynników ryzyka poza leczeniem produktem Rituxan, • Wrzesień 2008 roku – komunikat na stronie FDA firmy Genentech. Przedstawienie szczegółów medycznych odnośnie śmiertelnych przypadków PML, opis zmian w ulotce leku wprowadzające ostrzeżenie i możliwe scenariusze dalszego postępowania terapeutycznego w zależności o stanu pacjenta i etapu terapii [75], • Grudzień 2006 roku – informacja o przypadkach PML powiązanych z przyjmowaniem rytuksymabu w terapii toczenia rumieniowatego układuowego. Zalecenie (wynikające z braku dostępnej terapii pozwalającej na wyłączenie PML) aby wszyscy pacjenci otrzymujący i planujący leczenie oparte na rytuksymabie zostali poinformowani o ryzyku PML [76], 	<p>Zarekomendowanie wstrzymania dalszego stosowania preparatu, włączając usunięcie wszystkich produktów danej firmy (New England Compounding Center) z inwentarza [77, 78],</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maj 2013 roku – pojawienie się kolejnej fali, tym razem, ropni skóry związana z bakteryjnymi oraz grzybiczymi zanieczyszczeniami zidentyfikowanymi w metyloprednizolonie (wytwórca: Main Street Family Pharmacy [79], • Kwiecień 2014 roku - ostrzeżenie przed podawaniem zewnątrzoponowym kortykosteroidów z uwagi na rzadkie, ale ciężkie zdarzenia niepożądane jak: utrata wzroku, udar mózgu, paraliż i zgon [80], • Lipiec 2014 roku - zawiadomienie o wprowadzeniu do dokumentacji produktów leczniczych opartych na kortykosteroidach ostrzeżenia dotyczącego wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem zewnątrzoponowym (m.in. zawału rdzenia kręgowego, porażenia kończyn dolnych, porażenia czterokończynowego, ślepoty korowej oraz udaru mózgu) [81]. • Kwiecień 2015 roku – ostrzeżenie przed stosowaniem iniekcji preparatem Treanda z zamkniętymi urządzeniami do przenoszenia, strzykawkami zawierającymi poliwęglan lub akrylonitryl-butadien-styren [239]. Marzec 2018 roku – komunikat w sprawie wycofania 10 partii leków do wstrzykiwań 40 mg, 125 mg, 1 g z powodu wykrycia zanieczyszczeń znajdujących się w substancji

Źródło	Ibrutinib	Bendamustyna	Rytuksymab	Metyloprednizolon
		<ul style="list-style-type: none"> • Kwiecień 2009 roku - dodanie w sekcji „ostrzeżenia i środki ostrożności” informacji o przypadkach występowania licznych reakcji skórnych w tym, wysypki czy toksycznej reakcji skórnej [57]. • Październik 2008 roku - dodanie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka wystąpienia mielosupresji (zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku m.in. neutropenii z posocznicą, rozlanego krwawienia pęcherzykowego z małopłytkowością stopnia 3., zapalenia płuc w wyniku oportunistycznych zakażeń), skórnych reakcji (m.in. toksycznej martwicy naskórka), innych nowotworów (m.in. zespołu mielodysplastycznego, zaburzeń mieloproliferacyjnych, ostrej białaczki szpikowej i raka oskrzeli) [58]. 		podczas rutynowych testów kontrolnych [240].

Tabela 71.

Zestawienie komunikatów oraz informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania chlorambucylu, fludarabiny, cyklofosfamidu i deksametazonu

Źródło	Chlorambucyl	Fludarabina	Cyklofosfamid	Deksametazon
URPL	• x	• x	• x	• x
EMA	• x	• x	• x	• x
MHRA	• x	<ul style="list-style-type: none"> • Grudzień 2014 roku – informacja o ryzyku występowania postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML) prawdopodobnie z powodu przyjmowanej fludarabiny. Zamieszczenie ostrzeżenia o ryzyku PML w informacji o produkcie [85]. • Grudzień 2015 roku – informacja o wycofaniu serii fludarabiny (Fludarabine 25 mg/ml, 1 x 2ml, Sandoz Ltd) z powodu wystąpienia cząstek stałych w próbkach [84]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Marzec 2011 roku – komunikat informujący o zwiększonym ryzyku wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej ze stosowaniem natalizumabu, u pacjentów uprzednio leczonych terapią immunosupresyjną, w tym cyklofosfamidem. Zalecenie, aby pacjenci zostali poinformowani o zwiększonym ryzyku PML, w przypadku wcześniejszej terapii immunosupresyjnej. Dane pochodzą z badania obserwacyjnego TYGRIS [86]. • Grudzień 2014 roku – informacja o ryzyku występowania postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej prawdopodobnie z powodu przyjmowanego cyklofosfamidu. Brak wystarczających dowodów, aby zamieścić ostrzeżenia o ryzyku PML w informacji o bezpieczeństwie leku [85]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Grudzień 2016 roku – komunikat informujący o potencjalnej interakcji deksametazonu z inhibitorami CYP3A4, w tym rytonawirem. Odnotowano 2 przypadki wystąpienia zespołu Cushinga spowodowane interakcją deksametazonu (forma podawana do oczu) i rytonawiru. Zaobserwowano także zwiększone ryzyko ogólnoustrojowego działania kory nadnerczy w wyniku stosowania deksametazonu (zarówno formy podawanej do oczu oraz naskórnio) po intensywnej lub długotrwałej terapii, co również zostało powiązane z interakcją deksametazonu z rytonawirem. Zamieszczenie ostrzeżenia dotyczącego interakcji leków w informacji o

Źródło	Chlorambucyl	Fludarabina	Cyklofosfamid	Deksametazon
FDA	•x	•x	•x	<p>produkcie (forma podawana do oczu oraz naskórnice) [87].</p> <ul style="list-style-type: none"> Sierpień 2017 roku – komunikat na stronie FDA firmy Lucky Mart Inc. dotyczący podania informacji o niewłaściwej substancji aktywnej w produkcie leczniczym Piyanping. Substancją aktywną w produkcie leczniczym Piyanping był deksametazon, a nie jak podano hydrokortyzon, jednak deksametazon nie był wskazany na opakowaniu jako składnik produktu. Deksametazon jest steroidem o wyższej sile działania niż hydrokortyzon, dlatego jego stosowanie kilka razy dziennie mogło prowadzić do wystąpienia u pacjentów ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zalecenie, aby pacjenci zaprzestali terapii oraz zwrócili produkt leczniczy Piyanping. W przypadku wystąpienia problemów, które mogą być związane z działaniem tego produktu, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą [241].

ANEKS G. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE)

Tabela 72.

Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 73.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (random number table); • System komputerowy (computer random number generator); • Rzut monetą (coin tossing); • Tasowanie kart lub kopert (shuffling cards or envelopes); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (drawing of lots); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
- Inne.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.