

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.00



**WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU
Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI
LIMFOCYTOWEJ U PACJENTÓW Z OBECNOŚCIĄ DELECJI 17p
I/LUB MUTACJĄ TP53**



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Zamawiającego reprezentował:

Pan Przemysław Kułach

Spis treści

KLUCZOWE INFORMACJE	10
STRESZCZENIE	12
1. WSTĘP.....	15
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	17
3.1. Schemat przeprowadzania analizy	17
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	17
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	18
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	19
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	20
3.5. Ekstrakcja danych	20
3.6. Analiza statystyczna.....	21
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	22
5. CHARAKTERYSTYKA I OCENA HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ	27
5.1. VEN + RTX.....	27
5.2. IBR	29
...	32
...	32
...	33
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA VEN + RTX vs BEND + RTX.....	36
6.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	36
Populacja ogólna	36
Wyniki w podgrupach	37
6.2. Przeżycie całkowite (OS)	38
6.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	39
6.4. Odpowiedź na leczenie	41

6.5. Minimalna choroba resztkowa	42
Wyniki populacji ogólnej	42
Wyniki w podgrupach	43
6.6. Jakość życia	43
6.7. Bezpieczeństwo	45
6.8. Skuteczność kliniczna po zakończeniu leczenia VEN	47
■ [REDACTED]	49
■ [REDACTED]	49
■ [REDACTED]	49
■ [REDACTED]	50
■ [REDACTED]	51
■ [REDACTED]	52
■ [REDACTED]	53
8. OCENA ZNACZENIA KLINICZNEGO	54
9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	56
9.1. Alerty bezpieczeństwa	56
9.1.1. Wenetoklaks	56
9.1.2. Rytuksymab	56
9.1.3. Ibrutynib	57
9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	59
9.3. Zespół rozpadu guza (TLS)	62
10. [REDACTED]	65
11. WNIOSKI KOŃCOWE	67
12. OGRANICZENIA	69
13. DYSKUSJA	71
14. BIBLIOGRAFIA	76
15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	80
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	84
A.1. Przeszukanie dla VEN + RTX	84
A.2. Przeszukanie dla IBR	87
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	91
B.1. Charakterystyka badań dla VEN + RTX	91

B.2.	Charakterystyka badań dla IBR	93
B.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych	98
B.4.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	99
ANEKS C.	BADANIA WYKLUCZONE	100
ANEKS D.	DODATKOWE DANE DLA ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA W BADANIU MURANO ...	106
ANEKS E.	DODATKOWE DANE DLA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA IBR	107
E.1.	Porównanie IBR vs OFA – badanie RESONATE	107
E.1.1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	107
E.1.2.	Przeżycie całkowite (OS)	108
E.1.3.	Odpowiedź na leczenie	109
E.1.4.	Bezpieczeństwo	109
E.2.	Porównanie IBR vs RTX – badanie Huang 2017	114
E.2.1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	114
E.2.2.	Bezpieczeństwo	114
	[REDAKCE]	117
	[REDAKCE]	117
	[REDAKCE]	119
ANEKS G.	ZESTAWIENIE JAKOŚCIOWE WYNIKÓW DLA PORÓWNANIA VEN + RTX vs IBR	122
G.1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji z del17 i/lub mTP53	122
G.2.	Bezpieczeństwo w populacji ogólnej	124
ANEKS H.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	128
ANEKS I.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	130
I.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	130
I.2.	Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR II	134
I.3.	Formularze do ekstrakcji danych z badania	137
I.4.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS	139

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
bd	Brak danych
Bp	Bezpieczeństwo
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRi	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-frees survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)

ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society of Clinical Oncology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	Ibrutinib
IRC	Niezależna komisja (<i>Independent Review Committee</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
iv	Podanie dożylnie (<i>fac. in venam</i>)
IVRS/IWRS	System interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej (<i>Interactive Voice/Web Response System</i>)
MCBS	Skala do oceny korzyści klinicznej wg ESMO (<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MDASI	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>M.D. Anderson Symptom Inventory</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MURANO	Akronim badania klinicznego
mTP53	Mutacja genu 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	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
nPR	Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (<i>Nodular partial response</i>)
OB	Okres obserwacji
OFA	Ofatumumab
OL	Okres leczenia
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
p	Istotność statystyczna
p.c.	Powierzchnia ciała
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progression of disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
po	Podanie doustne (<i>łac. Per os</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RESONATE	Akronim badania klinicznego
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>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stabilization of Disease</i>)
Sk	Skuteczność
SLR-ITC	Akronim dla przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim (<i>Systematic Literature Review with Indirect Treatment Comparison</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (<i>Tumor Lysis Syndrome</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (<i>Time to Next Treatment</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Kluczowe informacje

1. Schemat VEN + RTX (wenetoklaks + rytuksymab) jest opcją terapeutyczną o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej, którego skuteczność oraz bezpieczeństwo u chorych z oporną/nawrotową PBL (w tym także bez del17p i/lub mTP53) potwierdzono w ramach dużego randomizowanego badania klinicznego (MURANO).
2. Zastosowanie schematu VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX (bendamustyna + rytuksymab) u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem:
 - przeżycia całkowitego,
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)
 - przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS).
3. Schemat VEN + RTX zwiększał do 90% odsetek pacjentów z ogólną na leczenie (ORR), przy czym różnica względem komparatorów była szczególnie wyraźna w przypadku odpowiedzi całkowitych, a także negatywizacji choroby resztkowej, a więc markerów świadczących o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.
4. Skuteczność VEN + RTX jest niezależna od dotychczas poznanych czynników rokowniczych, w tym obecności del17p i/lub mTP53, odpowiedzi na wcześniejszą terapię (oporność/nawrót), wieku, rasy, płci, liczby wcześniejszych terapii, a także obecności innych zaburzeń cytogenetycznych.
5. Korzyści związane ze stosowaniem VEN + RTX należy uznać za istotne klinicznie, co potwierdzono w ocenie przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza opracowanego przez ESMO.
6. Schemat VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX nie zwiększał ryzyka zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zaprzestania terapii czy redukcji dawki z powodu AE. W grupie VEN + RTX częściej raportowano laboratoryjnie stwierdzaną neutropenię stopnia 3-4, natomiast gorączka neutropeniczna częściej występowała u chorych z grupy BEND + RTX.
7. Schemat VEN + RTX uzyskał status terapii przełomowej (breakthrough therapy), przyznawany interwencjom przeznaczonym do leczenia poważnych lub zagrażających życiu schorzeń, których zastosowanie związane jest ze znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do istniejących opcji.
8. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej nie tylko wpisują VEN + RTX w algorytm postępowania z pacjentami z oporną/nawrotową PBL, lecz co istotne wskazują ją jako opcję preferowaną.

10. Istotną zaletą schematu VEN + RTX jest ograniczony do 2 lat czas trwania leczenia, co oznacza, że stanowi pierwszą terapię celowaną, która oferuje wysoką skuteczność przy ograniczonym maksymalnym czasie trwania terapii. Wszystkie dotychczasowe terapie celowane (ibrutynib, idelalizyb) stosowane były do momentu wystąpienia progresji choroby.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu opornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53).

■ Metodyka

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

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono 2 odrębne, systematyczne przeszukania kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł. Pierwsze przeszukanie zostało ukierunkowane na odnalezienie doniesień naukowych dotyczących ocenianej interwencji, natomiast drugie ukierunkowano na identyfikację doniesień naukowych dla komparatora, w tym badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonych przeszukania zidentyfikowano 3 wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne. Spośród zidentyfikowanych prac w jednym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo VEN + RTX względem BEND + RTX (MURANO), natomiast w dwóch pozostałych oceniano IBR względem ofatumumabu – OFA – (RESONATE) lub RTX (Huang 2017). Wszystkie zakwalifikowane badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotową/oporną PBL, a więc populacji szerszej aniżeli populacja docelowa (pacjenci z del17 i/lub mTP53). Nie stanowi to istotnego ograniczenia analizy, gdyż we wszystkich badaniach zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p, a uzyskane wyniki potwierdziły, że efekt terapeutyczny zarówno VEN + RTX, jak również IBR nie zależy od obecności w/w zaburzenia cytogenetycznego. W badaniu Huang 2017 zdecydowaną większość stanowili pacjenci pochodzenia w azjatyckiego (85% osób), ■

■ Wyniki porównania bezpośredniego VEN + RTX vs BEND + RTX

Populacja ogólna pacjentów z nawrotową/oporną PBL

W populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL wykazano istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie:

- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - HR = 0,16 [0,12; 0,23], p < 0,001 w ocenie badacza;
 - HR = 0,19 [0,13; 0,28], p < 0,0001 w ocenie niezależnej komisji
- wydłużania przeżycia całkowitego (OS): HR = 0,50 [0,30; 0,85], p = 0,0093
- wydłużania przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS): HR = 0,17 [0,11; 0,25], p < 0,0001
- zwiększania odsetka odpowiedzi na leczenie:
 - ogólnej (ORR): RR = 1,38 [1,24; 1,53], NNT_{36 mies.} = 4 [4; 6] w ocenie badacza; RR = 1,28 [1,16; 1,40], NNT_{23,8 mies.} = 6 [4; 8] w ocenie niezależnej komisji
 - całkowitej (CR): RR = 3,19 [1,92; 5,30], NNT_{36 mies.} = 6 [4; 9]
- wydłużenia mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 23,8 mies.: NR vs 19,4 mies.
- zwiększania odsetka negatywizacji MRD:
 - we krwi obwodowej: RR = 3,62 [2,78; 4,71], NNT_{23,8 mies.} = 2 [2; 2]
 - w szpiku kostnym: RR = 17,76 [5,64; 55,86], NNT_{23,8 mies.} = 4 [4; 6], p < 0,0001.

Dodatkowo potwierdzono, że zastosowanie VEN + RTX w porównaniu do terapii BEND + RTX nie prowadzi do pogorszenia jakości życia.

Populacja docelowa

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że skuteczność VEN + RTX nie jest uzależniona od obecności zaburzeń cytogenetycznych, w tym m.in. obecności del17p i/lub mTP53. Z tego względu uprawnione jest stwierdzenie, iż efekt terapeutyczny obserwowany w populacji ogólnej badania jest analogiczny jak w populacji docelowej.

W podgrupie pacjentów z del17p i/lub mTP53 dostępne wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie:

- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - u pacjentów z del17p: HR = 0,21 [0,11; 0,39], p < 0,0001 w ocenie badacza; HR = 0,21 [0,09; 0,49], p < 0,0001 w ocenie niezależnej komisji
 - u pacjentów z mTP53: HR = 0,19 [0,10; 0,36]
- zwiększenia odsetka negatywizacji MRD we krwi obwodowej u pacjentów z del17p/mTP53: RR = 10,68 [4,03; 28,29], NNT_{23,8 mies.} = 2 [2; 3], p < 0,001.

W podgrupie pacjentów bez del17p i/lub mTP53 dostępne wyniki wskazują na przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie:

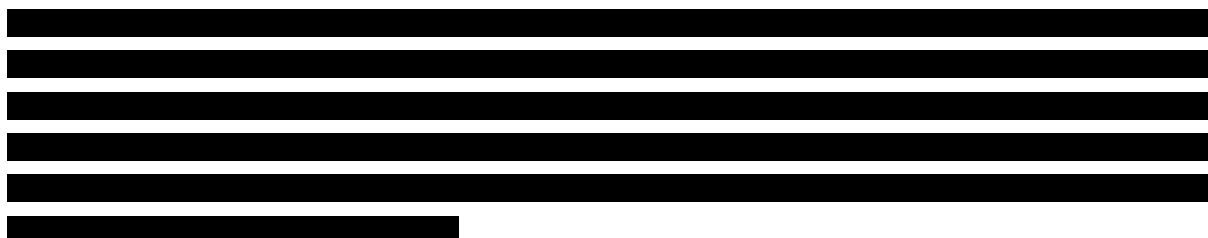
- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - u pacjentów bez del17p: HR = 0,19 [0,13; 0,29],
 - u pacjentów bez mTP53: HR = 0,15 [0,09; 0,25]

- zwiększenia odsetka negatywizacji MRD we krwi obwodowej u pacjentów bez del17p/mTP53: RR = 3,30 [2,16; 5,05], NNT_{23,8 mies.} = 3 [2; 3], p < 0,001.



■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w zakresie częstości raportowania AE, zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu AE. Stosowanie VEN + RTX istotnie statystycznie zwiększało odsetek raportowanych AE stopnia 3 i 4 niż terapia BEND + RTX, tym niemniej ryzyko wystąpienia SAE było porównywalne. Spośród AE stopnia 3 i 4 w grupie VEN + RTX rzadziej niż w ramieniu BEND + RTX raportowano gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, natomiast częściej neutropenię.



W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie odnaleziono, żadnych alertów czy komunikatów bezpieczeństwa dla terapii VEN + RTX.

■ Wnioski końcowe

Schemat VEN + RTX jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zastosowanie tej formy terapii przyczynia się do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym zwłaszcza odpowiedzi całkowitej, a także odsetka osób wolnych od cech choroby resztkowej, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa i bez pogorszenia jakości życia. Schemat VEN + RTX pozwala również na wydłużenie przeżycia całkowitego



1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu opornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzania analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego
Oceniana interwencja	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z projektem programu lekowego i ChPL.
Komparatory	Ibrutin b (Imbruvica®) w dawce zgodnej z ChPL.
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), • Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD) • Jakość życia
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Venclyxto® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy

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

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

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (VEN + RTX), w tym badań randomizowanych, badań nierandomizowanych opisujących efektywność rzeczywistą oraz przeglądów systematycznych. Drugą strategię ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dla komparatora (IBR), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Do analizy klinicznej włączone zostały badania, spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Obszar	Przeszukanie 1 (dla VEN + RTX)	Przeszukanie 2 (dla IBR)
Kryteria włączenia		
Populacja	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delekcji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i>	
Interwencja	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z projektem programu lekowego i ChPL.	ND

Obszar	Przeszukanie 1 (dla VEN + RTX)	Przeszukanie 2 (dla IBR)
Komparator	ND	Ibrutin b (Imbruvica®) w dawce zgodnej z ChPL.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), • Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD) • Jakość życia • AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa 	
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne, • Badania nierandomizowane prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>real world data</i>). • Przeglądy systematyczne. <p><i>Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej, a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (np. abstrakty, postery, raporty), o ile były one dostępne.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne, <p><i>Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej, a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (np. abstrakty, postery, raporty), o ile były one dostępne.</i></p>
Kryteria wykluczenia		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL • Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery) 	

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla VEN + RTX i IBR przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Obydwa przeszukania w elektronicznych bazach informacji medycznej zostały przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategie wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (DMP). Poprawność przeprowadzonych wyszukiwań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została zweryfikowana przez innego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- stron agencji regulatorowych i producentów leków.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)
 - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*)
 - ASH (*American Society of Hematology*)
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO, NICE).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 25 października 2018 r. (Rozdz. Aneks A).

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród trzech analityków (AST, MMo, DMP). 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 analityka (PR). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [4], która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [4]. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. I.1)

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

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

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [5]. Formularz kwestionariusza AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. I.2).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (DMP), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. I.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (EŁ). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR).

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

ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (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 (bezwzględna różnica ryzyka). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. OS, PFS) 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 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na poczet niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej. W analizie zaprezentowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania, a także w podgrupie pacjentów z del17p i/lub mTP53, o ile były dostępne.

[Redacted text block]

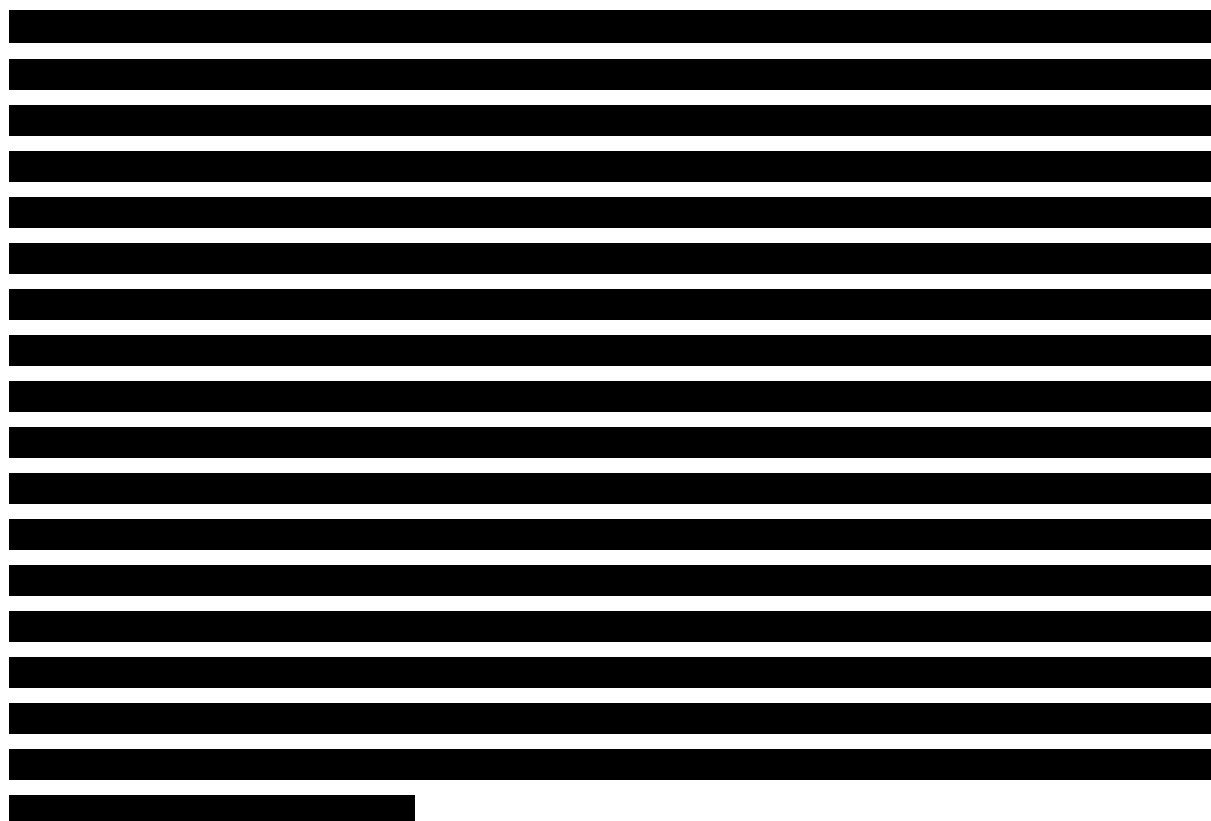
4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1 302 i 1 405 pozycje bibliograficzne odpowiednio dla przeszukania 1 (VEN + RTX) i 2 (IBR). Po usunięciu duplikatów a następnie wstępnej selekcji prac na podstawie tytułów oraz abstraktów do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano odpowiednio 56 i 45 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia spełniły **3 randomizowane badania kliniczne** dla porównania:

- VEN + RTX vs BEND + RTX (MURANO) – 15 publikacji,
- IBR vs OFA (RESONATE) – 23 publikacje,
- IBR vs RTX (Huang 2017) – 1 publikacja,

Na podstawie zidentyfikowanych prac nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem, natomiast różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy badaniami sprawiają, że proste zestawienie wyników (porównanie bez dostosowania) obarczone byłoby znacznym błędem.



Nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych typu RWD (*real world data*), porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo VEN + RTX względem IBR.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji ([REDACTED], [REDACTED]) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 3, Tabela 4). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C). Szczegółowe założenia ww. opracowania wtórnego opisano w rozdziale poświęconym opisowi porównania pośredniego (Rozdz. 5.3).



Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania pierwotne			
MURANO	Seymour 2018	Publikacja główna do badania MURANO	[8]
	ChPL 2018	ChPL Venclyxto®	[9]
	Copur 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[10]
	Deng 2018	Abstrakt do badania MURANO	[11]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	EMA 2018	Raport EMA dla produktu leczniczego Venclyxto®	[12]
	Ferhanoglu 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[13]
	Hillmen 2018	Abstrakt konferencyjny do badania MURANO	[14]
	Kater 2018a	Abstrakt konferencyjny do badania MURANO	[15]
	Kater 2018b	Publ kacja do badania MURANO	[16]
	Mobasher 2014	Abstrakt do badania MURANO	[17]
	NCT02005471	Raport clinicaltrials.gov do badania MURANO	[18]
	Ngai 2018	Publikacja dodatkowa do badania MURANO	[19]
	Seymour 2017	Publikacja dodatkowa do badania MURANO	[20]
	Seymour 2018	Abstrakt konferencyjny do badania MURANO	[21]
	Seymour 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[22]

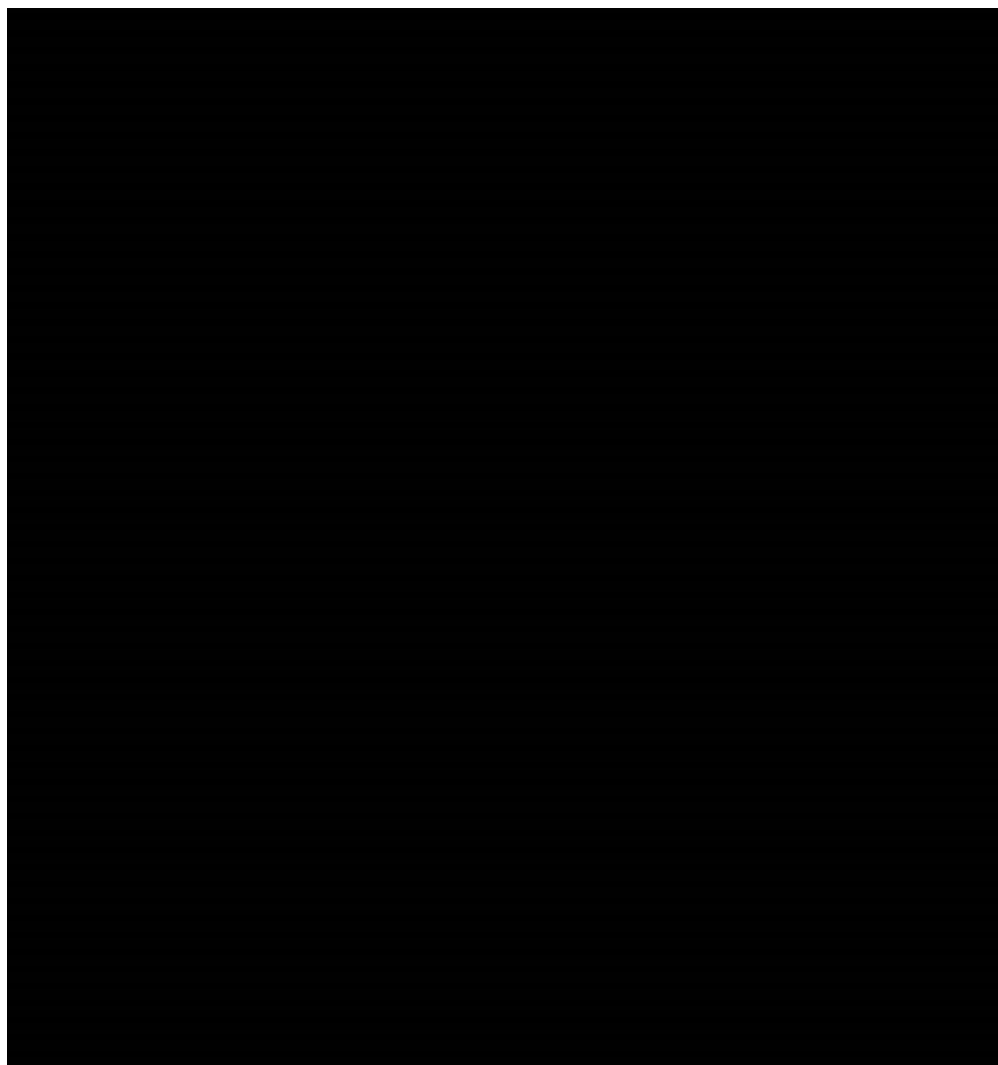


Tabela 4.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania pierwotne			
RESONATE	Byrd 2014	Publikacja główna do badania RESONATE	[23]
	Brown 2018	Publikacja główna do badania RESONATE	[24]
	Barr 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[25]
	Barrientos 2014	Abstrakt do badania RESONATE	[26]
	Barrientos 2018	Publikacja dodatkowa do badania RESONATE	[27]
	Brown 2014	Abstrakt do badania RESONATE	[28]
	Brown 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[29]
	Brown 2016a	Poster do badania RESONATE	[30]
	Brown 2016b	Poster do badania RESONATE	[31]
	Byrd 2017	Abstrakt do badania RESONATE	[32]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Dearden 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[33]
	EMA 2014	Raport EMA dla produktu leczniczego Imbruvica®	[34]
	Montillo 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[35]
	Montillo 2017	Abstrakt do badania RESONATE	[36]
	Montillo 2017	Publikacja dodatkowa do badania RESONATE	[37]
	Moreno 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[38]
	Moreno 2017	Abstrakt do badania RESONATE	[39]
	Munir 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[40]
	NCT01578707	Raport clinicaltrials.gov do badania RESONATE	[41]
	NICE 2016	Raport dla produktu leczniczego Imbruvica®	[42]
	Pagel 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[43]
	Thornton 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[44]
	Woyach 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[45]
Huang 2018	Huang 2018	Publikacja główna do badania Huang 2018	[46]

5. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań

5.1. VEN + RTX

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (MURANO) opisane w 15 publikacjach, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VEN + RTX względem terapii skojarzonej BEND + RTX u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL.

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną (typ IIA wg AOTMiT), wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metody blokowej w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą obecność delekcji 17p (obecność vs brak), status odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (PBL wysokiego ryzyka vs PBL niskiego ryzyka) oraz region geograficzny. W badaniu zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym nie było ono możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej, a także ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych opcji. Pomimo braku zaślepienia najważniejsze punkty końcowe analizowane w badaniu podlegały ocenie przez zaślepiiony, niezależny komitet IRC (np. PFS, ORR). Podsumowanie dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane znajduje się poniżej (Tabela 6), natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS). Dodatkowo, oceniano również przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, negatyvizację choroby resztkowej (MRD(-)), jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0. Wyniki obejmujące skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo z kolei oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (zmodyfikowana analiza ITT, mITT). Uzyskane w badaniu MURANO wyniki analizowano w ramach dwóch analiz cząstkowych – analiza I: mediana okresu obserwacji 23,8 mies. (*cut-off*: 8.05.2017 r.) oraz analiza II: mediana okresu obserwacji 36 mies. (*cut-off*: 8.05.2018 r.). W badaniu testowano hipotezę *superiority*. Sponsorem badania były firmy AbbVie i Genetech.

Do badania włączono 389 pacjentów z oporną lub nawrotową PBL. Mediana wieku wszystkich pacjentów wynosiła 65 lat, a mężczyźni stanowili 74% grupy badanej. Przed włączeniem do badania pacjenci stosowali od 1 do >3 linii leczenia, w ramach których otrzymywali: leki alkilujące (94), analogi puryn (81), RTX (77), BCRi (2). Obecność del17p stwierdzono u 27%, mutację TP53 u 26%, oporność u 15%, a nawrót choroby u pozostałych 85% pacjentów. Większość osób biorących udział w badaniu

cechowała się dobrym stanem ogólnym wg klasyfikacji ECOG (0 lub 1: 99%, 2: 0,5–1%). Populacja badania MURANO to populacja szersza aniżeli populacja docelowa, przy czym najważniejsze różnice dotyczą obecności zaburzeń cytogenetycznych, tj. del17p i/lub mTP53 – należy jednak zaznaczyć, że we wspomnianym badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p, a wyniki dla najważniejszych punktów końcowych zaprezentowano również w subpopulacji z obecnością del17p i/lub mTP53. W badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na obecność mTP53, przy czym należy zauważyć, że na ogół występuje łącznie z del17p i wiąże się z podobnymi konsekwencjami klinicznymi.

Pacjenci w ramach badania otrzymywali VEN w dawce 400 mg na dobę (poprzedzony okresem dostosowania dawki *ramp-up*) przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności. BEND podawano w dawce 70 mg/ m² p.c. w 1 i 2 dniu każdego z 6 cykli. Obie opcje podawano w skojarzeniu z RTX w dawce 375 mg/m² p.c (w cyklu 1), a następnie w dawce 500 mg/m² p.c. w cyklach od 2. do 6. (Rysunek 3). W badaniu stosowano m.in. profilaktykę przeciw zespołowi rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*), premedykację przed podaniem RTX oraz dopuszczano stosowanie kointerwencji, które podawano m.in. pacjentom z obecnością chorób współtowarzyszących. Protokół badania nie dopuszczał możliwości zastosowania terapii z przeciwnego ramienia (*cross-over*) w przypadku progresji choroby.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.1).

Rysunek 3.

Schemat badania MURANO z opisem dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej



Tabela 5.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu MURANO

Cecha	VEN + RTX	BEND + RTX
Liczebność	194	195
Wiek (lata) ^a	64,5 (28–83)	66,0 (22–85)

Cecha		VEN + RTX	BEND + RTX
Płeć męska (%)		70	77
Rasa kaukaska		97	97
Delecja 17p (%)		27	27
TP53 (%) ^c		25	28
Oporność		15	15
Nawrót choroby		85	85
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	57	56
	1	42	43
	2	1	1
Stadium zaawansowania raka wg klasyfikacji Rai(%) ^b	0-II	68	74
	III-IV	23	13
Wcześniejsza terapia	1	57	60
	2	29	22
	3	11	17
	>3	2	1

a) Mediana zakres.

b) Brak danych dla 9% pacjentów z grupy VEN + RTX i 14% pacjentów z grupy BEND + RTX.

c) Dane dla liczby pacjentów 192 w grupie VEN + RTX i 184 w grupie BEND + RTX

Tabela 6.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu MURANO

Obszar	MURANO	
Proces randomizacji	N	
Ukrycie kodu alokacji	N	
Zaślepienie pacjentów i personelu	W	
Zaślepienie oceny wyników	Skuteczność	N
	Bezpieczeństwo	W
Kompletność danych	N	
Selektywne raportowanie wyników	N	
Inne	N	

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, [czarna kropka] – wysokie ryzyko

5.2. IBR

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania randomizowane (RESONATE, Huang 2017) opisane w 24 publikacjach. Z uwagi na fakt, że badanie Huang 2017 zostało niemal w całości przeprowadzone w populacji pacjentów o rasie azjatyckiej (85% populacji badania), a więc populacji heterogennej względem populacji badania MURANO (3% populacji badania to pacjenci rasy azjatyckiej), w niniejszym rozdziale opisano wyłącznie charakterystykę badania RESONATE, natomiast charakterystykę badania Huang 2017 zaprezentowano w Aneksie (Aneks B, Rozdz. B.2).

Badanie RESONATE to randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), wieloośrodkowa, próba kliniczna fazy III, w układzie grup równoległych (stosunek 1:1) zaprojektowana do oceny skuteczności

i bezpieczeństwa monoterapii IBR względem OFA u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL/SLL (chłoniak z małych limfocytów, *small lymphocytic lymphoma*). W badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Ameryka Płn. vs reszta świata), obecność del17p (obecność vs brak) oraz oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs brak). Zastosowano ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IWRS. Podobnie jak w badaniu MURANO, także w badaniu RESONATE nie zastosowano zaślepienia pacjentów i personelu, gdyż nie było ono możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania obu ocenianych opcji, a także różnice w ich profilu bezpieczeństwa. Pomimo braku zaślepienia część ocenianych punktów końcowych była analizowana przez niezależną komisję, np. PFS, ORR i zdarzenia. Podsumowanie dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane znajduje się poniżej (Tabela 8), natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3).

W pracy RESONATE, podobnie jak w badaniu MURANO pierwszym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS). Oceniano także przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast bezpieczeństwo wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (zmodyfikowana analiza ITT, mITT). W badaniu testowano hipotezę *superiority*. Wyniki dla populacji docelowej prezentowano w ramach 4 analiz cząstkowych – ostatnia analiza cząstkowa obejmowała okres obserwacji wynoszący 48 mies. Sponsorem badania była firma Pharmacyclics LLC oraz Janssen Research&Development LCC.

W badaniu RESONATE uczestniczyło 391 pacjentów, z czego 96% populacji stanowili pacjenci z PBL. Populacja badania RESONATE była mieszana pod względem pochodzenia etnicznego, przy czym przeważała rasa kaukaska (ok. 90%). Mediana wieku wynosiła ok. 67 lat, a mężczyźni stanowili ok. 68% uczestników badania. Przed włączeniem do badania pacjenci stosowali od 1 do ≥ 3 linii leczenia, w ramach których otrzymywali: leki alkilujące, analogi puryn, przeciwciała anty-CD20, bandamustynę, alemtuzumab. W badaniu RESONATE obecność del17p lub mTP53 stwierdzono odpowiednio u 33% i 49%. Większość pacjentów biorących udział w badaniu cechowała się dobrym stanem ogólnym wg klasyfikacji ECOG (wynik 0 lub 1 miało 100% uczestników badania). Podobnie jak w przypadku badania MURANO, populacja badania RESONATE była szersza aniżeli populacja docelowa, przy czym najważniejsze różnice dotyczą obecności zaburzeń cytogenetycznych, tj. obecności del17p i/lub mTP53. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p oraz zaprezentowano wyniki dla najważniejszych punktów końcowych w warstwach uwzględniających obecność tego zaburzenia.

W grupie badanej pacjenci otrzymywali ibrutynib doustnie w dawce 420 mg/dobę do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Z kolei w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali OFA dożylnie w 12 dawkach przez okres 24 tyg. (szczegóły odnośnie schematu dawkowania zamieszczono w Aneksie (Aneks B, Rozdz. B.2). W przeciwieństwie do

protokołu badania MURANO protokół badania RESONATE dopuszczał *cross-over* w przypadku progresji choroby. W badaniu RESONATE dopuszczano stosowanie kointerwencji, np. premedykacji przed podaniem OFA.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2).

Tabela 7.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu RESONATE

Cecha	IBR	OFA
Liczebność	195	196
Wiek (lata) ^a	67 (30–86)	67 (37–88)
Płeć męska (%)	66	70
Rasa kaukaska (%)	89	90
Delecja 17p (%)	32	33
TP53 (%) ^b	51	46
Oporność	bd	bd
Nawrót choroby	bd	bd
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	41
	1	59
	2	0
	0-I	29
Stadium zaawansowania raka wg klasyfikacji Rai (%)	II	20
	III-IV	56
	1	18
Wcześniejsza terapia	2	27
	≥3	53
	27	46

a) Mediana zakres.

b) Obecność mutacji TP53 oceniano u 154 pacjentów z grupy IBR i u 149 pacjentów z grupy OFA.

Tabela 8.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań

Obszar	RESONATE	
Proces randomizacji	N	
Ukrycie kodu alokacji	N	
Zaślepienie pacjentów i personelu	W	
Zaślepienie oceny wyników	Skuteczność	N
	Bezpieczeństwo	N
Kompletność danych	N	
Selektywne raportowanie wyników	N	
Inne	N	

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, [] – []

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

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

6. Wyniki analizy klinicznej dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

6.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Populacja ogólna

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno w ocenie badaczy jak i w ocenie niezależnego komitetu. W grupie pacjentów stosujących VEN + RTX nie osiągnięto mediany czasu wolnego od progresji, z kolei w grupie stosującej BEND + RTX mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badaczy wynosiła 17,0 mies. a w ocenie niezależnej komisji 18,1 mies. (Tabela 10, Wykres 1). Odsetek pacjentów przeżywających 12-, 24- i 36-mies. bez progresji choroby był wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie kontrolnej, a w przypadku najnowszej analizy cząstkowej różnica ta była niemal 5-krotnie większa (Tabela 11).

Tabela 10.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie HR [95% CI] ^a	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
Ocena badacza						
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	17,0 [15,5; 21,6]	0,17 [0,11; 0,25]	<0,001
Analiza II / OB: 36,0	194	NR [bd]	195	17,0 [bd]	0,16 [0,12; 0,23]	<0,001
Ocena IRC						
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	18,1 [15,8; 22,3]	0,19 [0,13; 0,28]	<0,0001

NR– not reached

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

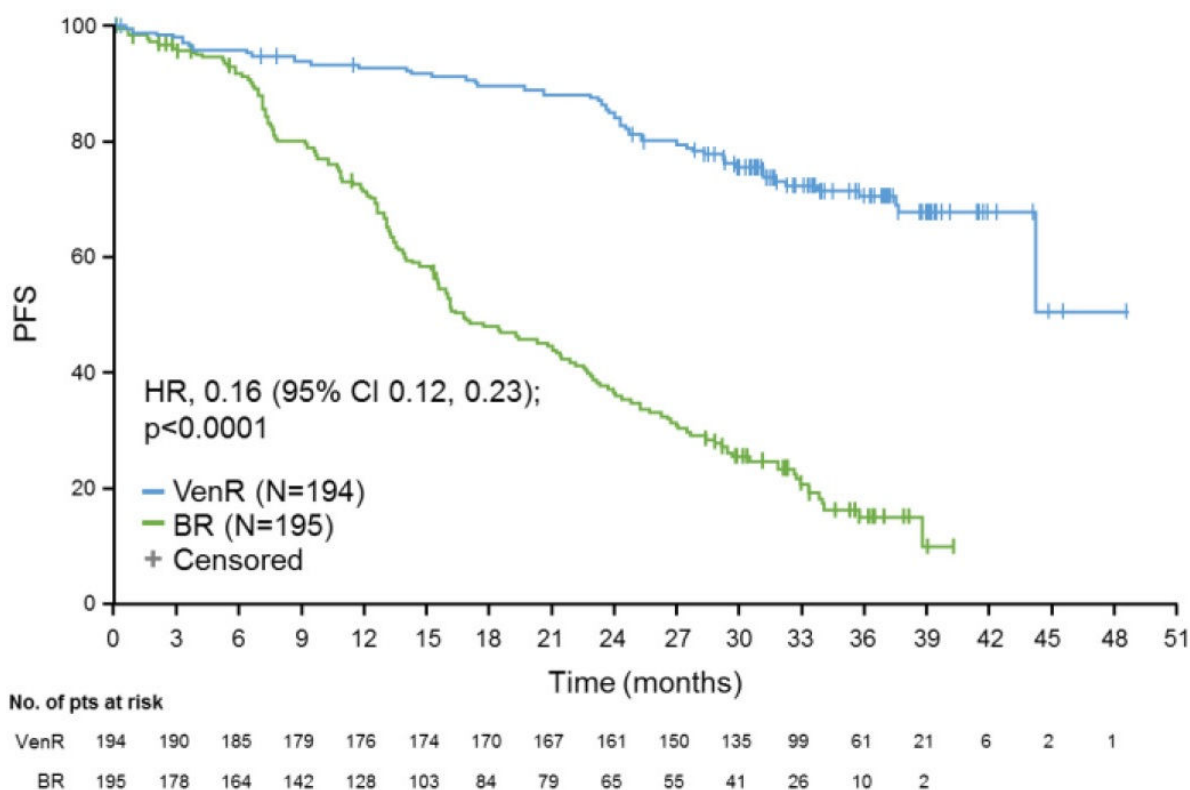
Tabela 11.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Ocena badacza			
Analiza I / OB: 23,8	12	92,7 [89,1; 96,4]	72,5 [65,9; 79,1]
	24	84,9 [79,1; 90,6]	36,3 [28,5; 44,0]
Analiza II / OB: 36,0	36	71,4 [64,8; 78,1]	15,2 [9,1; 21,0]

a) Wartości estymowane.

Wykres 1.

Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez badacza w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza II OB. (mediana): 36,0 mies.)



Wyniki w podgrupach

Wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność zaburzeń cytogenetycznych (del17p, mTP53), a także ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (oporność vs nawrót) wskazują na istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX niezależnie od wyodrębnionej podgrupy (wartość p dla testu interakcji wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami). Jednocześnie wartość estymat niezależnie od wyodrębnionej subpopulacji była zbliżona, z wyjątkiem podgrupy z opornością PBL, w której obserwowano nieco wyższą wartość HR, przy czym analizowana podgrupa była jedną z najmniejszych pod względem liczebności a mimo to także obserwowano istotną statystycznie korzyść ze stosowania VEN + RTX (Tabela 12).

Estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 24 miesiącach był znamienne wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie BEND + RTX, a różnica pomiędzy grupami dla populacji z del17p była 3-krotnie wyższa, podczas gdy u chorych bez del17p około 2-krotnie wyższa (Tabela 13).

Tabela 12.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	Subpopulacja	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie		p ^a	p ^b
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a			
Ocena badacza									
Analiza I / OB: 23,8	del17p(+)	46	NR [27,6; NR]	46	15,4 [10,0; 21,0]	0,13 [0,05; 0,29]	<0,0001	0,437	
	del17p(-)	127	NR [bd]	123	21,4 [bd]	0,19 [0,12; 0,32]	bd		
	oporność	30	NR [bd]	29	13,6 [bd]	0,32 [0,15; 0,70]	bd	0,080	
	nawrót	164	NR [bd]	166	18,6 [bd]	0,14 [0,09; 0,23]	bd		
	mTP53(-)	144	NR [bd]	133	21,2 [bd]	0,15 [0,09; 0,25]	bd	0,571	
	mTP53(+)	48	NR [bd]	51	12,9 [bd]	0,19 [0,10; 0,36]	bd		
Analiza II / OB: 36,0	del17p(+)	46	NR [bd]	46	15,4 [bd]	0,21 [0,11; 0,39]	<0,0001	0,794	
	del17p(-)	127	NR [bd]	123	21,4 [bd]	0,19 [0,13; 0,29]	bd		
Ocena IRC									
Analiza I / OB: 23,8	del17(+)	46	NR [27,6; NR]	46	16,1 [13,6; 22,3]	0,21 [0,09; 0,49]	<0,0001	nd	

NR– not reached

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

Tabela 13.

Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa	Subpopulacja	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Analiza I / OB: 23,8	del17p(+)	12	95,6 [89,5; 100,0]	64,4 [49,4; 79,4]
	del17p(+)	24	81,5 [66,9; 96,1]	27,8 [11,1; 44,4]
	del17p(-)		85,9 [bd]	41,0 [bd]

a) Wartości estymowane.

6.2. Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wiązało się z istotnym statystycznie, około 2-krotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego (Tabela 14, Wykres 2). W grupie leczonej schematem VEN + RTX wyższy był również estymowany odsetek pacjentów przeżywających 12-, 24- i 36-mies. (Tabela 15).

Tabela 14.

Przeżycie całkowite w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	p ^a
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	NR [NR; NR]	0,48 [0,25; 0,90]	0,0186

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza II / OB: 36,0	194	bd	195	bd	0,50 [0,30; 0,85]	0,0093

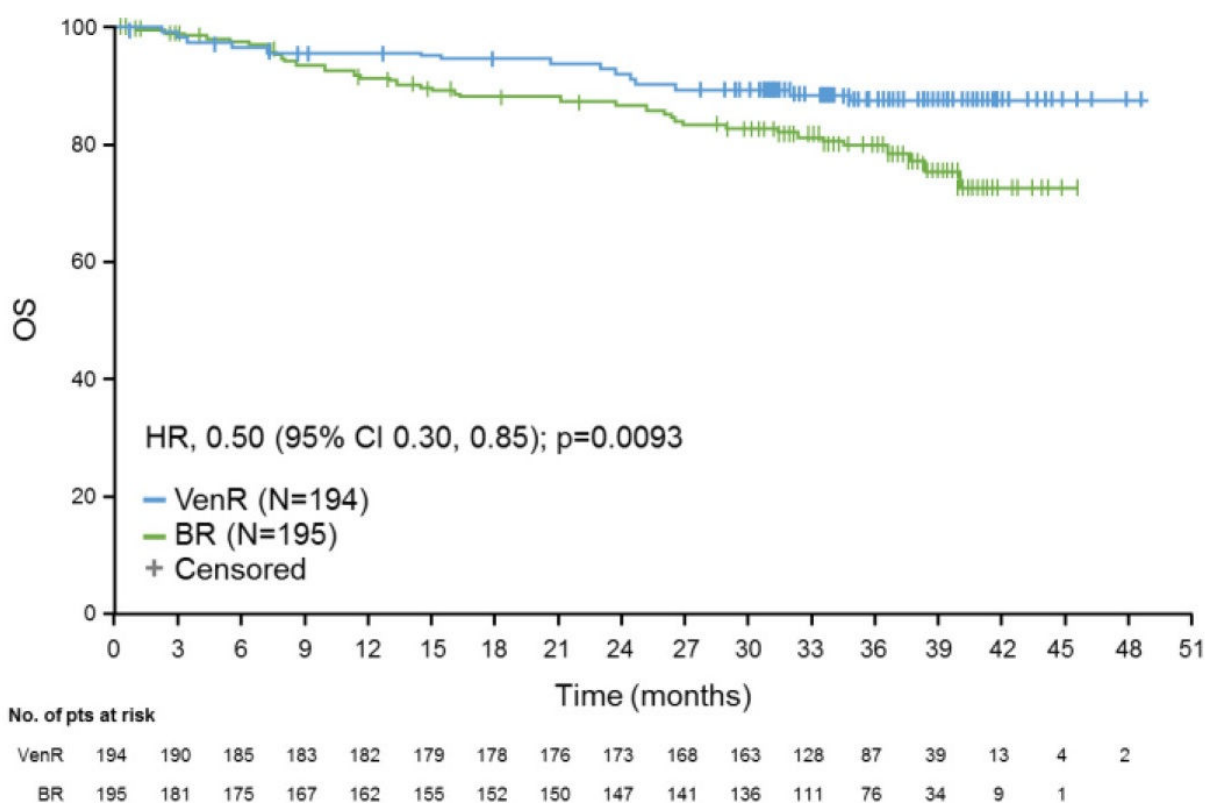
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 15.
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Analiza I / OB: 23,8	12	95,9 [93,0; 98,7]	91,1 [86,9; 95,3]
	24	91,9 [87,7; 96,1]	86,6 [81,4; 91,7]
Analiza II / OB: 36,0	36	87,9 [bd]	79,5 [bd]

a) Wartości estymowane.

Wykres 2.
Przeżycie całkowite pacjentów w ocenie badacza w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza II OB. (mediana): 36,0 mies.)



6.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

W ocenie badaczy stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) definiowanych jako wystąpienie

progresji choroby/oporności, zgonu lub rozpoczęcie nowej terapii w zakresie leczenia PBL. W grupie pacjentów stosujących VEN + RTX nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od zdarzeń, z kolei w grupie stosującej BEND + RTX mediana przeżycia wolnego od zdarzeń wynosiła 16,4 mies. (Tabela 16, Wykres 3). Odsetek pacjentów przeżywających 24 miesiące bez zdarzeń był wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie kontrolnej, a różnica ta była niemal 2,5-krotnie wyższa (Tabela 17).

Tabela 16.
Przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie HR [95% CI] ^a	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	16,4 [14,6; 21,2]	0,17 [0,11; 0,25]	<0,0001

NR– *not reached*

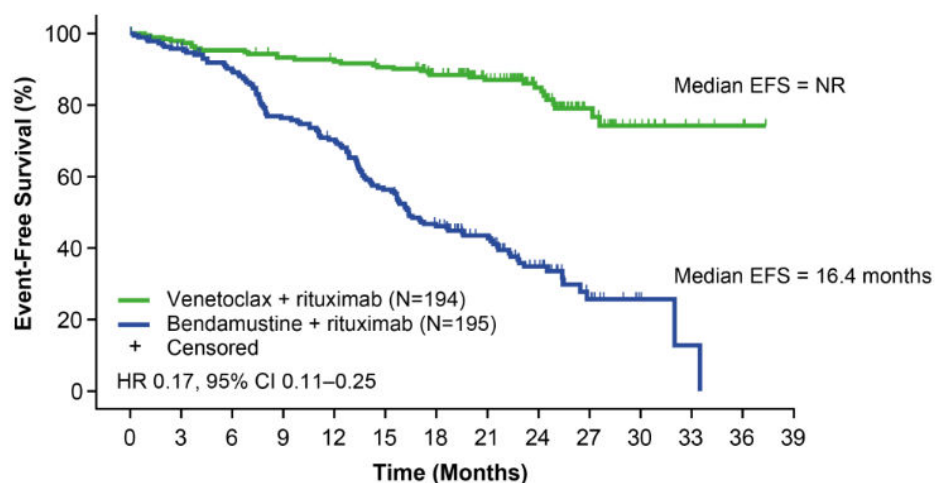
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 17.
Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Analiza I / OB: 23,8	24	84,9 [bd]	34,8 [bd]

a) Wartości estymowane.

Wykres 3.
Przeżycie wolne od zdarzeń w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza I OB. (mediana): 23,8 mies.)



No. of patients at risk

Venetoclax + rituximab	194	189	184	178	175	171	155	113	75	33	14	5	3
Bendamustine + rituximab	195	177	162	138	126	101	80	56	34	11	3	1	

6.4. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zwiększenia odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji (93% vs 68% oraz 92% vs 72%), przy czym o ile odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był porównywalny w obu grupach, to odpowiedź całkowitą ponad 3-krotnie częściej uzyskiwali chorzy stosujący schemat VEN + RTX (Tabela 18, Tabela 19).

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych wskazują, że mediana czasu do następnego leczenia (TTNT) oraz mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi (DOR) dla grupy VEN + RTX nie zostały osiągnięte, a w grupie BEND + RTX wynoszą odpowiednio ok. 23,9 mies. i 19,4 mies. (Tabela 20, Tabela 21). Ponadto u pacjentów z grupy VEN + RTX istotnie statystycznie rzadziej istniała konieczność wdrożenia kolejnych linii leczenia niż u pacjentów z grupy BEND + RTX (Tabela 22).

Tabela 18.
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Analiza I: OB (mediana) 23,8 mies.					
ORR	181/194 (93)	132/195 (68)	1,38 [1,24; 1,53]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001
CR + CRi	52/194 (27)	16/195 (8)	3,27 [1,93; 5,52]	NNT = 6 [4; 9]	<0,0001
nPR	6/194 (3)	12/195 (6)	0,50 [0,19; 1,31]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
PR	123/194 (63)	104/195 (53)	1,19 [1,00; 1,41]	NNT = 10 [6; 310]	bd
SD^a	4/194 (2)	44/195 (23)	0,09 [0,03; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	bd
PD	3/194 (2)	6/195 (3)	0,50 [0,13; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Analiza II: OB (mediana) 36,0 mies.					
ORR	181/194 (93)	132/195 (68)	1,38 [1,24; 1,53]	NNT = 4 [4; 6]	bd
CR + CRi	54/194 (28)	17/195 (9)	3,19 [1,92; 5,30]	NNT = 6 [4; 9]	bd
nPR/PR	127/194 (66)	115/195 (59)	1,11 [0,95; 1,30]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
SD^a	4/194 (2)	44/195 (23)	0,09 [0,03; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	bd
PD	3/194 (2)	6/195 (3)	0,50 [0,13; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd

a) Stabilną chorobę analizowano jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 19.
Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Analiza I: OB (mediana) 23,8 mies.					
ORR	179/194 (92)	141/195 (72)	1,28 [1,16; 1,40]	NNT = 6 [4; 8]	<0,0001
CR + CRi	16/194 (8)	7/195 (4)	2,30 [0,97; 5,46]	0,05 [-0,0001; 0,09]	0,0814

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
nPR	3/194 (2)	1/195 (1)	3,02 [0,32; 28,74]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
PR	160/194 (83)	133/195 (68)	1,21 [1,08; 1,36]	NNT = 8 [5; 18]	bd
SD	14/194 (7)	46/195 (24)	0,31 [0,17; 0,54]	NNT = 7 [5; 11]	bd
PD	1/194 (1)	0/195 (0)	3,02 [0,12; 73,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd

Tabela 20.
Czas do następnego leczenia (TTNT) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] ^a	
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	26,4 [21,9; 33,1]	0,19 [0,12; 0,31]	<0,0001
Analiza II / OB: 36,0	bd	NR [bd]	bd	23,9 [0,0; 43,7]	bd	bd

NR – not reached

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 21.
Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] ^a	
Analiza I / OB: 23,8	181	NR [NR; NR]	132	19,4 [16,1; 22,6]	bd	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 22.
Kolejne linie leczenia w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Analiza II / OB: 36	27/194 (14)	91/195 (47)	0,30 [0,20; 0,44]	NNT = 4 [3; 5]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.5. Minimalna choroba resztkowa

Wyniki populacji ogólnej

Odsetek pacjentów z negatywizacją choroby resztkowej we krwi obwodowej oraz w szpiku kostnym był istotnie statystycznie wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie stosującej BEND + RTX we wszystkich analizowanych punktach czasowych (Tabela 23).

Tabela 23.
Odsetek pacjentów z MRD(-) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Pomiar MRD w:	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
MRD(-)					
24 mies. OB	93/194 (48)	4/195 (2) ^a	23,37 [8,76; 62,32]	NNT = 3 [2; 3]	bd
27 mies. OB	76/194 (39)	0/195 (0) ^a	153,78 [9,60; 2463,48]	NNT = 3 [3; 4]	bd
30 mies. OB	68/194 (35)	bd	bd	bd	bd
MRD(-) we krwi obwodowej					
9 mies. OB	121/194 (62)	26/195 (13)	4,68 [3,22; 6,80]	NNT = 3 [2; 3]	bd
dowolnym czasie w ciągu mediany OB 23,8 mies.	162/194 (84)	45/195 (23)	3,62 [2,78; 4,71]	NNT = 2 [2; 2]	bd
MRD(-) w szpiku kostnym					
dowolnym czasie w ciągu mediany OB 23,8 mies.	53/194 (27)	3/195 (2)	17,76 [5,64; 55,86]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001

a) Dane odczytane z wykresu.

Wyniki w podgrupach

Wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak del17p/mTP53 dla każdej z subpopulacji są spójne z wynikami dla populacji ogólnej i wskazują na przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie negatywizacji choroby resztkowej we krwi obwodowej (Tabela 24). Szczególnie korzystny efekt obserwowano w podgrupie pacjentów z obecnością del17p/mTP53.

Tabela 24.
Odsetek pacjentów z MRD(-) dla subpopulacji badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	Subpopulacja	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p ^a	p ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
Analiza I: OB (mediana) 23,8 mies.							
MRD(-) we krwi obwodowej	del17p/mTP53(+)	41/72 (57)	4/75 (5)	10,68 [4,03; 28,29]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	0,030
	del17p/mTP53(-)	70/106 (66)	19/95 (20)	3,30 [2,16; 5,05]	NNT = 3 [2; 3]	<0,001	

a) Wartości raportowane przez autorów.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

6.6. Jakość życia

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej po 24 mies. obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy: *M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)*, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)* oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CLL 16 (EORTC-QLQ-CLL16)* (Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27).

Tabela 25.
Zmiana wyniku MDASI względem *baseline* w badaniu MURANO

Domena	OB. [mies.]	N	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie MD [95% CI]	p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Główny wskaźniki nasilenia objawów^{ab}	24	32	-0,53 (1,05)	73	-0,42 (1,52)		-0,11 [-0,61; 0,39]	bd
Nasilenie objawów charakterystyczne dla PBL^{ac}	24	32	-0,92 (0,97)	73	-0,83 (1,51)		-0,09 [-0,57; 0,39]	bd
Wpływ objawów na poszczególne obszary życia pacjenta^{ad}	24	30	-0,55 (2,18)	72	-0,07 (2,01)		-0,48 [-1,39; 0,43]	bd

a) Dane z 15 dnia 3 cyklu.

b) Do głównych objawów należą: ból, zmęczenie, nudności, niespokojny sen, zmartwienie, spłycenie oddechu, zapamiętywanie, utrata apetytu, senność, suchość w ustach, smutek, wymioty, zdrętwienie.

c) Do objawów związanych z PBL należą: nocne poty, gorączka i dreszcze, obrzęk węzłów chłonnych, biegunka, stłuczenia i krwawienia, zaparcia.

d) Do objawów mających wpływ na poszczególne obszary życia pacjenta w ciągu ostatnich 24 godz. należą: ogólna aktywność, chodzenie, praca, nastrój, relacja z innymi ludźmi, radość z życia.

Tabela 26.
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem *baseline* w badaniu MURANO

Domena	OB [mies.]	N	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie MD [95% CI]	p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Domeny funkcjonalne								
Funkcjonowanie fizyczne	24	64	4,53 (16,04)	162	1,68 (18,76)		2,85 [-2,03; 7,73]	bd
Pełnienie ról społecznych	24	64	2,60 (25,58)	162	-0,41 (32,91)		3,01 [-5,05; 11,07]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne	24	64	5,34 (18,69)	160	2,43 (20,61)		2,91 [-2,67; 8,49]	bd
Funkcjonowanie poznawcze	24	64	1,04 (18,28)	160	-2,19 (17,65)		3,23 [-2,02; 8,48]	bd
Funkcjonowanie społeczne	24	64	1,04 (19,22)	160	-4,06 (27,71)		5,10 [-1,27; 11,47]	bd
Ogólna jakość życia								
Ogólny stan zdrowia	24	64	6,51 (23,22)	160	4,32 (26,20)		2,19 [-4,80; 9,18]	bd

Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie, wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

Tabela 27.
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-CLL16 względem *baseline* w badaniu MURANO

Domena	OB [mies.]	N	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie MD [95% CI]	p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Domeny funkcjonalne								
Efekty uboczne związane z leczeniem	24	64	0,13 (10,76)	161	0,81 (18,11)		-0,68 [-4,52; 3,16]	bd
Objawy związane z chorobą	24	64	-6,51 (18,45)	161	-5,80 (18,52)		-0,71 [-6,06; 4,64]	bd
Zmęczenie	24	64	-4,69 (21,30)	161	-3,11 (28,64)		-1,58 [-8,42; 5,26]	bd
Infekcje	24	64	-1,69 (23,34)	161	-0,12 (23,28)		-1,57 [-8,32; 5,18]	bd

Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie,

6.7. Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w zakresie częstości raportowania AE, także ryzyko zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu AE było porównywalne. W grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3 i 4 niż w grupie BEND + RTX, tym niemniej ryzyko wystąpienia SAE było porównywalne. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem (Tabela 74).

W grupie VEN + RTX istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu BEND + RTX było ryzyko wystąpienia nudności, trombocytopenii, gorączki neutropenicznej oraz reakcji nadwrażliwości przy wlewie, natomiast wyższe było ryzyko neutropenii, biegunki oraz zapalenia nosogardzieli. Z kolei spośród zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych do stopnia 3 i 4 w grupie VEN + RTX rzadziej niż w ramieniu BEND + RTX raportowano gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, natomiast częściej neutropenię (Tabela 75).

W zakresie zdarzeń specjalnego zainteresowania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości przy wlewie stopnia 3 i 4, które znamienne statystycznie rzadziej występowały wśród pacjentów leczonych VEN + RTX (Tabela 30).

Dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji prezentowano wyłącznie dla grupy otrzymującej terapię VEN + RTX w podziale na okres, w którym stosowano terapię złożoną i okres gdy pacjenci otrzymywali VEN w monoterapii – w obu przypadkach częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych była zbliżona do wyników bezpieczeństwa VEN + RTX (łącznie bez podziału na ww. okresy) raportowanej z krótszego okresu (tj. mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 mies.) (Rozdz. Aneks D).

Tabela 28.
Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO (analiza cząstkowa I)

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
AE					
AE ogółem	194/194 (100)	185/188 (98)	1,02 [0,995; 1,04]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd
AE 3 lub 4 stopień	159/194 (82)	132/188 (70)	1,17 [1,04; 1,31]	NNH = 8 [4; 30]	bd
Zaprzestanie terapii					
Zaprzestanie terapii z powodu AE	25/194 (13) ^a	17/188 (9) ^b	1,43 [0,80; 2,55]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	10/194 (5) ^c	13/188 (7) ^d	0,75 [0,34; 1,66]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Redukcja dawki					
Redukcja dawki z powodu AE	27/194 (14) ^a	26/188 (14) ^b	1,01 [0,61; 1,66]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd
	2/194 (1) ^c	2/188 (1) ^d	0,97 [0,14; 6,81]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)H [95% CI]	
SAE					
SAE ogółem	90/194 (46)	81/188 (43)	1,08 [0,86; 1,35]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd
Zgony					
Ogółem	15/194 (8)	27/188 (14)	0,54 [0,30; 0,98]	NNT = 16 [8; 275]	bd
Z powodu AE	10/194 (5)	11/188 (6)	0,88 [0,38; 2,03]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: OB: mediana 23,8 mies.

a) Dane dla VEN w ramieniu VEN + RTX.

b) Dane dla BEND w ramieniu BEND + RTX.

c) Dane dla RTX w ramieniu VEN + RTX.

d) Dane dla RTX w ramieniu BEND + RTX.

Tabela 29.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO

Domena	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)H [95% CI]	
Bez względu na stopień^a					
Neutropenia	118/194 (61)	83/188 (44)	1,38 [1,13; 1,68]	NNH = 6 [3; 14]	bd
Biegunka	77/194 (40)	31/188 (16)	2,41 [1,67; 3,47]	NNH = 4 [3; 6]	bd
Nudności	41/194 (21)	64/188 (34)	0,62 [0,44; 0,87]	NNT = 8 [5; 25]	bd
Anemia	30/194 (15)	43/188 (23)	0,68 [0,44; 1,03]	-0,07 [-0,15; 0,005]	bd
Zmęczenie	34/194 (18)	39/188 (21)	0,84 [0,56; 1,28]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	43/194 (22)	29/188 (15)	1,44 [0,94; 2,20]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
Trombocytopenia	26/194 (13)	42/188 (22)	0,60 [0,38; 0,94]	NNT = 12 [7; 78]	bd
Gorączka	29/194 (15)	38/188 (20)	0,74 [0,48; 1,15]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd
Kaszel	35/194 (18)	31/188 (16)	1,09 [0,70; 1,70]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd
Zaparcie	27/194 (14)	39/188 (21)	0,67 [0,43; 1,05]	-0,07 [-0,14; 0,01]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	16/194 (8)	45/188 (24)	0,34 [0,20; 0,59]	NNT = 7 [5; 12]	bd
Zapalenie płuc	18/194 (9)	22/188 (12)	0,79 [0,44; 1,43]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Ból głowy	21/194 (11)	19/188 (10)	1,07 [0,60; 1,93]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
Wymioty	16/194 (8)	23/188 (12)	0,67 [0,37; 1,24]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
Wysypka	14/194 (7)	24/188 (13)	0,57 [0,30; 1,06]	-0,06 [-0,12; 0,005]	bd
Zapalenie oskrzeli	20/194 (10)	13/188 (7)	1,49 [0,76; 2,91]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd
Bezsensowność	21/194 (11)	12/188 (6)	1,70 [0,86; 3,35]	0,04 [-0,01; 0,10]	bd
Zapalenie nosogardzieli	22/194 (11)	10/188 (5)	2,13 [1,04; 4,38]	NNH = 16 [8; 190]	bd
Gorączka neutropeniczna	7/194 (4)	19/188 (10)	0,36 [0,15; 0,83]	NNT = 16 [9; 69]	bd
3 lub 4 stopnia^b					
Neutropenia	112/194 (58)	73/188 (39)	1,49 [1,20; 1,85]	NNH = 5 [3; 11]	bd
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	34/194 (18)	41/188 (22)	0,80 [0,53; 1,21]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd

Domena	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Anemia	21/194 (11)	26/188 (14)	0,78 [0,46; 1,34]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd
Trombocytopenia	11/194 (6)	19/188 (10)	0,56 [0,27; 1,15]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd
Gorączka neutropeniczna	7/194 (4)	18/188 (10)	0,38 [0,16; 0,88]	NNT = 17 [10; 100]	bd
Zapalenie płuc	10/194 (5)	15/188 (8)	0,65 [0,30; 1,40]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	3/194 (2)	10/188 (5)	0,29 [0,08; 1,04]	NNT = 27 [14; 800]	bd
Zespół lizy guza	6/194 (3)	2/188 (1)	2,91 [0,59; 14,22]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Niedociśnienie	0/194 (0)	5/188 (3)	0,09 [0,005; 1,58]	NNT = 38 [20; 624]	bd
Hiperglikemia	4/194 (2)	0/188 (0)	8,72 [0,47; 160,91]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd
Hipogammaglobulinemia	4/194 (2)	0/188 (0)	8,72 [0,47; 160,91]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: OB: mediana 23,8 mies.

a) Raportowano AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

b) Występująca co najmniej 2% różnica pomiędzy grupami.

Tabela 30.

Szczegółowe AESI w ocenie badacza dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO

Domena	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Bez względu na stopień nasilenia					
Transformacja Richtera	6/194 (3)	5/188 (3)	1,16 [0,36; 3,75]	0,004 [-0,03; 0,04]	bd
Wzrost ALT lub AST	0/194 (0)	2/188 (1)	0,19 [0,01; 4,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
≥ 3 stopnia					
Zespół lizy guza	6/194 (3)	2/188 (1)	2,91 [0,59; 14,22]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	6/194 (3)	18/188 (10)	0,32 [0,13; 0,80]	NNT = 16 [9; 62]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: OB.: mediana 23,8 mies.

6.8. Skuteczność kliniczna po zakończeniu leczenia VEN

Dwuletnią terapię z wykorzystaniem VEN ukończyło bez cech progresji choroby 67% (130/194) pacjentów zrandomizowanych do grupy VEN + RTX. Odsetek pacjentów przeżywających bez progresji choroby po 6- i 12-miesiącach od zakończenia terapii wynosił odpowiednio 92% i 87% (Tabela 31). W momencie zakończenia terapii VEN obserwowano również wysoki odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową, niezależnie od obecności del17p i/lub mTP53. Status negatywizacji choroby resztkowej utrzymywał się u 45% pacjentów w 9,9-miesięcznym okresie obserwacji po zakończeniu stosowania VEN (Tabela 32).

Tabela 31.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX (N = 130)
		% [95% CI]
Analiza III / OB 9,9 mies.^a	6	92 [87,3; 96,8]
	12	87 [81,1; 93,8]

a) Od momentu zakończenia leczenia, tj. dwóch latach terapii VEN.

Tabela 32.
Odsetek pacjentów z MRD(-) w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	Podgrupa	VEN + RTX
		n/N (%)
Analiza III / w momencie zakończenia leczenia VEN	populacja ogólna	83/130 (64)
	del17p i/lub mTP53(+)	22/43 (51)
	del17p i/lub mTP53(-)	56/78 (72)
Analiza III / OB 9,9 mies.^a	populacja ogólna	58/130 (45)

a) Od momentu zakończenia leczenia.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ocena znaczenia klinicznego

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania VEN + RTX w oparciu o badanie MURANO przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1 [48]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Rozdz. I.4).

Metoda oceny: Do oceny zastosowano formularz nr 2b przeznaczony oceny interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta (terapię wydłużające przeżycie), zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym jest PFS, a jego mediana w przypadku zastosowania standardowego leczenia wynosi >6 mies. W ocenie wykorzystano dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania MURANO (analiza II, mediana OB = 36,0 mies.)

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2b wynosi 4 punkty (4/4), i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

Wynik: Terapia skojarzona VEN + RTX uzyskała maksymalną liczbę w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej. Powodem tak wysokiej oceny jest:

- duże, istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX,
- brak osiągnięcia mediany PFS przez pacjentów z grupy interwencji,
- obserwowane na wykresie wypłaszczenie krzywej PFS oraz 20% różnica na korzyść interwencji w 12-mies. PFS (VEN + RTX: 92,7%, BEND + RTX: 72,5%) za co przyznano dodatkowy punkt (Tabela 39).

Tabela 39.
Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego VEN + RTX w badaniu MURANO

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
MURANO		
GRADE 3		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥3 mies.	✓	Dla najdłuższego okresu obserwacji – mediana OB = 36 mies. w populacji ogólnej: HR = 0,16 [0,12; 0,23] i zysk ≥3 mies. (nie osiągnięto mediany PFS) del17p (+): HR = 0,21 [0,11; 0,39] i zysk ≥3 mies. (nie osiągnięto mediany PFS)
GRADE 2		

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
HR ≤ 0,65 <u>ALE</u> zysk < 3 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
GRADE 1		
HR > 0,65	-	spełniono założenia GRADE 3
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Wczesne zakończenie badania lub zamiana leczenia^a		
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wynik analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?	-	-
Czy w badaniu zastosowano <i>cross-over</i> lub wcześniejsze zakończenie badania wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?	-	-
Toksyczność leczenia		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%	-	-
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%	-	-
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%	-	-
ciężkiej niewydolności serca o >4%	-	-
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%	-	-
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (sprecyzuj poniżej):	-	-
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	✓	W badaniu dokonano oceny jakości życia kwestionariuszami MDASI, EORTC-QLQ-C30 oraz EORTC-QLQ-CLL16
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	-	Różnice pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w odniesieniu do jakości życia NS.
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie? ^a	-	-
Dodatkowe punkty^{b-f}	+1 (za odnośnik „f”)	
Finalna ocena korzyści klinicznej^c	4/4 (ISTOTNA KLINICZNE)	

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a.

b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.

c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia).

d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zmianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia.

f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (plateau) krzywej przeżycia wolnego od progresji oraz ≥10% różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS.

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, rytuksymabu i ibrutynibu. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych.

9.1. Alerty bezpieczeństwa

9.1.1. Wenetoklaks

Na stronie agencji FDA, EMA i URPL nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa dotyczących stosowania wenetoklaksu.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2015–2018 zgłoszono łącznie 3 451 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (ADR, *Adverse Drug Reactions*) [49]. Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (Tabela 40). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych wenetoklaksu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 6, Wykres 7).

9.1.2. Rytuksymab

Łącznie odnaleziono 5 dokumentów dotyczących bezpieczeństwa rytuksymabu na stronach URPL i FDA. Nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dla rytuksymabu na stronie EMA.

Na stronie agencji URPL odnaleziono komunikat z dnia 5 sierpnia 2011 r., dotyczący ryzyka reakcji związanych z dożylnym wlewem rytuksymabu u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), w tym prowadzących do zgonu. W komunikacie zalecono, aby na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu podać pacjentom premedykację w postaci 100 mg metyloprednizolonu, leku przeciwgorączkowego/przeciwbólowego oraz leku przeciwhistaminowego, a także ściśle monitorować

pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz tych, u których w przeszłości występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew dożylny należy przerwać podawanie rytuksymabu i włączyć odpowiednie leczenie [50].

Dodatkowo na stronie URPL odnaleziono Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2013 r. dotyczący związku pomiędzy stosowaniem rytuksymabu a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi oraz chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego. Zalecono w nim, aby w przypadku wystąpienia powyższych ciężkich reakcji skórnych, leczenie rytuksymabem zostało przerwane [51].

Na stronach agencji URPL i FDA zidentyfikowano łącznie 3 komunikaty z lat 2012–2013, wiążących stosowanie rytuksymabu z przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby, będącego przyczyną śmierci części pacjentów [52–54]. W komunikatach zamieszczonych na stronie FDA z 25 września 2013 r. i na stronie URPL 8 listopada 2013 r. zalecono, aby przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem pacjenci zostali poddani przesiewowemu badaniu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych, bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego, powinni zostać skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych, natomiast pacjenci z aktywnym WZW-B nie powinni być poddawani leczeniu rytuksymabem [52, 54]. Dodatkowo w informacji z września 2012 r., w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) zamieszczono informację o potencjalnym ryzyku wystąpienia u pacjentów leczonych rytuksymabem postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) – rzadkiej, progresywnej choroby demielinizacyjnej układu nerwowego, prowadzącej do ciężkiego inwalidztwa, a nawet śmierci, która wywoływana jest przez aktywację wirusa JC [53].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1999–2018 zgłoszono łącznie 64 549 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rytuksymabu (ADR, *Adverse Drug Reactions*) [55]. Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Tabela 40). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych rytuksymabu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 6, Wykres 7).

9.1.3. Ibrutynib

Na stronie agencji FDA znaleziono łącznie 2 dokumenty dotyczące bezpieczeństwa ibrutynibu, na stronach agencji EMA i URPL nie odnaleziono żadnych alertów.

Na stronie FDA w 2016 r. i 2017 r. w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) zamieszczono informację o potencjalnym ryzyku występowania zapalenia płuc wywołanego przez *P. Jirovecii*, hepatotoksyczności wątroby oraz arytmii

komorowej serca u pacjentów leczonych ibrutynibem. Ulotka produktu leczniczego Imbruvica® została uzupełniona o powyższe informacje w sekcji ostrzeżeń i środków ostrożności [56, 57].

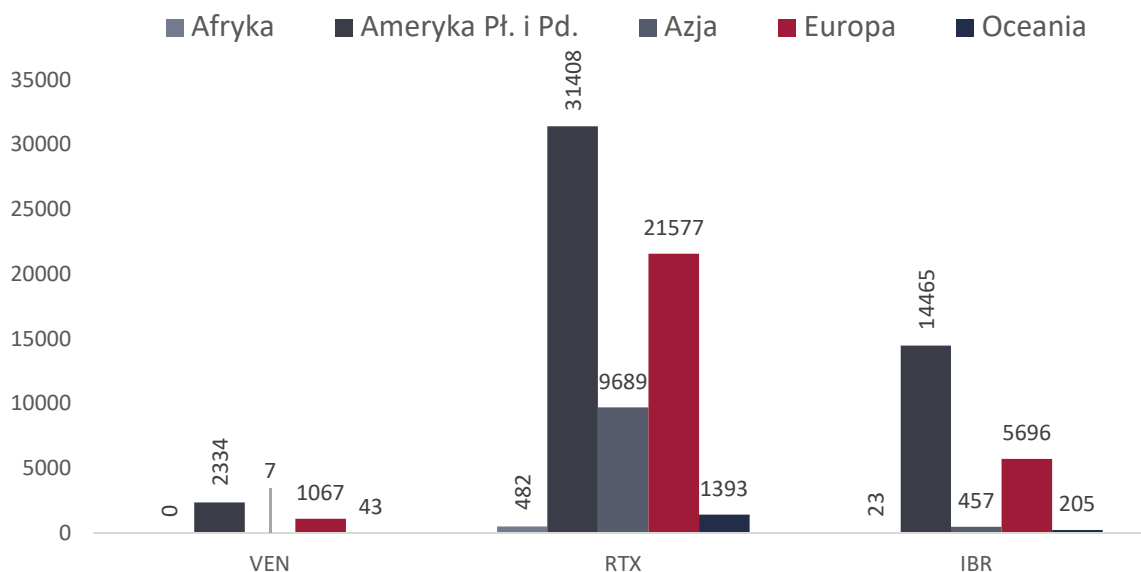
Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2013–2018 zgłoszono łącznie 20 846 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ibrutynibu (ADR, *Adverse Drug Reactions*) [58]. Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione, zakażenia i zarażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (Tabela 40). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych ibrutynibu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 6, Wykres 7).

Tabela 40.

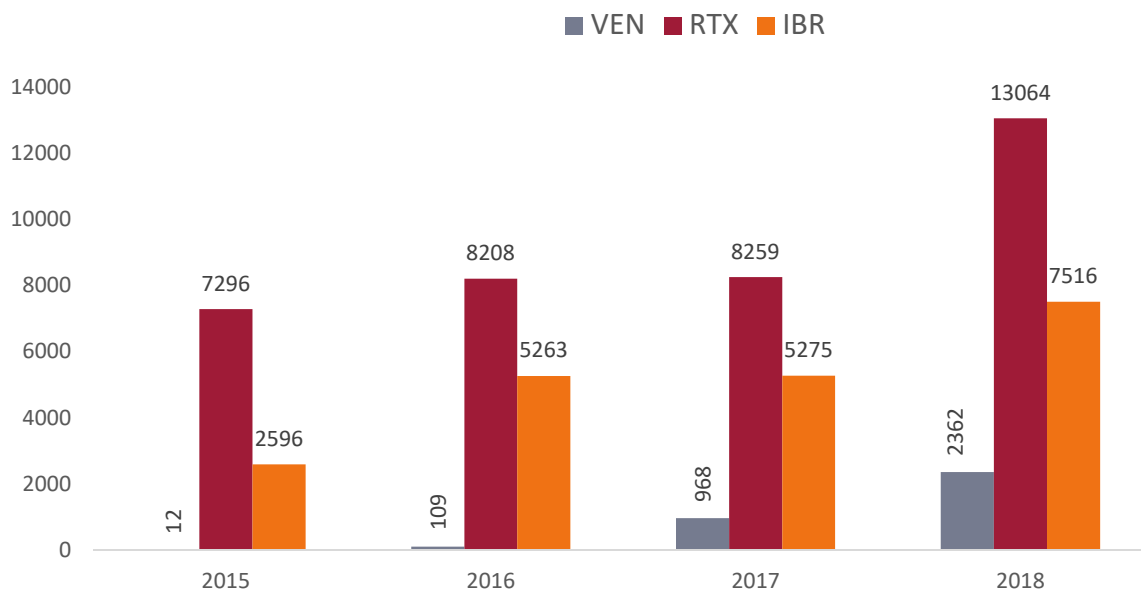
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 31 października 2018 r.)

Kategoria	VEN (2015–2018)	RTX (1999–2018)	IBR (2013–2018)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	621	10 584	2 604
Zaburzenia sercowe	154	4 302	2 728
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	162	43
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	24	581	303
Choroby endokrynologiczne	3	234	100
Choroby oczu	28	1 438	846
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	464	8 730	4 694
Zaburzenia ogólne oraz	1 484	20 475	6 764
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	58	1 343	305
Zaburzenia układu odporności	42	3 959	345
Zakażenia i zarażenie	756	14 336	5 152
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	756	7 387	4 743
Badania laboratoryjne	641	8 316	3 904
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	317	2 609	1 470
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	157	5 730	2 798
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	517	4 482	1 449
Zaburzenia układu nerwowego	260	7 955	3 341
Ciąża, połóg i okołoporodowe	bd	305	8
Zaburzenia psychiczne	109	1 960	954
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	136	2 093	1 194
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	9	394	249
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	318	10 497	3 201
Choroby skóry i tkanki podskórnej	132	9 290	3 323
Procedury chirurgiczne i medyczne	268	559	820
Choroby naczyniowe	109	5 726	1 599

Wykres 6.
Raportowane działania niepożądanych poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 31 października 2018 r.)



Wykres 7.
Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2015-2018 (stan na dzień 31 października 2018 r.)



9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla interwencji i komparatorów (Tabela 41).

Tabela 41.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Wenetoklaks	
Venclyxto® [59]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza</u>: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i stosujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Należy zastosować odpowiednie działania opisane w charakterystyce produktu leczniczego, a w razie potrzeby przerwać podawanie produktu Venclyxto®. • <u>Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia</u>: należy czasowo przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu u pacjentów z ciężką neutropenią i rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego. • <u>Nie należy podawać żywych szczepionek</u> w trakcie leczenia wenetoklaksem i po jego zakończeniu do czasu odbudowy limfocytów B. • <u>Ryzyko zmniejszenia skuteczności</u> podczas stosowania z induktorami CYP3A4. • <u>Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji</u> przez kobiety w wieku rozrodczym.
Rytuksymab	
MabThera® [60]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML)</u>: zaleca się regularne monitorowanie w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia PML należy zaprzestać podawania leku do czasu wykluczenia rozpoznania. • <u>Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem/podawaniem</u>: może być związane z zespołem uwalniania cytokin lub reakcjami nadwrażliwości. W przypadku ich wystąpienia należy przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednio intensywne leczenie objawowe, obejmujące leki przeciwgorączkowe, przeciwhistaminowe oraz glikokortykosteroidy. Pacjenci z niewydolnością oddechową i/lub naciekami płuc powinni być monitorowani w szczególności w sposób. • <u>Ryzyko zaburzeń sercowych</u>: zaleca się monitorowanie chorych z chorobami kardiologicznymi w wywiadzie, stwierdzano bowiem występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu, niewydolności i zawałów serca, migotania i trzepotania przedsionków po podaniu rytuksymabu. • <u>Ryzyko toksyczności hematologicznej</u>: należy zachować ostrożność u chorych z liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ i/lub trombocytów $<75 \times 10^9/l$ ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. • <u>Ryzyko zakażeń</u>: rytuksymab nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi i czynnymi infekcjami; należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów, których schorzenia zasadniczo predysponują do wystąpienia ciężkich infekcji. • <u>Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem HBV</u>: Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem HBV, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby, zakończonego zgonem. Zaleca się badania przesiewowe w kierunku HBV, konsultacje specjalisty chorób zakaźnych i monitorowanie pacjentów w celu uniknięcia reaktywacji HBV. • <u>Ryzyko wystąpienia immunizacji</u>: nie zaleca się podawania szczepionek z żywymi wirusami. • <u>Ryzyko wystąpienia reakcji skórnych</u>: toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella), zespołu Stevensa-Johnsona; w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych konieczne jest trwale przerwanie podawania rytuksymabu.
Ibrutinib	
Imbruvica® [61]	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z krwawieniem</u>: w tym urazów, krwawienia z nosa, wybroczyn, dużych zdarzeń krwotocznych, w tym prowadzących do zgonu, takich jak krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnętrzzaszkowy, krwiomoc. Nie należy stosować antagonistów witaminy K podczas leczenia ibrutinibem. Należy wstrzymać podawanie ibrutinibu w okresie od 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym. • <u>Ryzyko leukostazy</u>: w przypadku stwierdzenia leukostazy, należy rozważyć czasowe wstrzymanie terapii ibrutinibem i monitorować pacjentów, a w razie konieczności zastosować nawodnienie i/lub leczenie cytoredukcyjne. • <u>Ryzyko zakażeń, w tym prowadzących do zgonu</u>, takich jak posocznica, posocznica neutropeniczna, zakażenia wirusowe/bakteryjne i grzybicze: należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia gorączki, neutropenii i zakażenia, a w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwnieinfekcyjne i profilaktykę u pacjentów ze

Preparat

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych.

- Ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML), w tym prowadzącej do zgonu: w przypadku podejrzenia PML należy zaprzestać podawania leku do czasu wykluczenia rozpoznania.
- Ryzyko cytopenii 3. i 4. stopnia, w tym neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości: należy wykonywać morfologię krwi raz w mies.
- Ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc: należy monitorować pacjenta pod kątem objawów płucnych, w przypadku wystąpienia choroby należy przerwać stosowanie ibrutynibu i zastosować odpowiednie leczenie, w przypadku utrzymywania się objawów może być konieczna modyfikacja dawki ibrutynibu.
- Ryzyko niemierności rytmu serca, w tym migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie: należy okresowo monitorować wszystkich pacjentów pod kątem niemierności pracy serca, a w przypadku jej stwierdzenia ocenić korzyści ze stosowania ibrutynibu oraz rozważyć alternatywne leczenie.
- Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza: zwłaszcza u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym, należy monitorować pacjenta i zastosować specjalne środki ostrożności.
- Ryzyko raka skóry niebędący czerniakiem: należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia nowotworu.
- Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem HBV: przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania diagnostyczne w kierunku HBV, a w przypadku pozytywnego wyniku również skonsultować się ze specjalistą w leczeniu chorób wątroby; należy monitorować pacjentów w celu uniknięcia reaktywacji HBV.
- Ryzyko wystąpienia toksyczności: podczas jednoczesnego stosowania ibrutynibu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.
- Ryzyko braku skuteczności leczenia: podczas jednoczesnego stosowania ibrutynibu z induktorami CYP3A4.
- Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym.

9.3. Zespół rozpadu guza (TLS)

Zespół rozpadu guza (TLS, *tumour lysis syndrome*) to stan zagrożenia życia, który obserwuje się u osób z rozległymi nowotworami, głównie z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, takimi jak białaczki, chłoniaki czy szpiczak mnogi. Zespół rozpadu guza obejmuje grupę zaburzeń metabolicznych, będących następstwem nagłego rozpadu komórek nowotworowych, do którego dochodzi na skutek prowadzonej terapii bądź samoistnie. Gwałtowne uwolnienie do krwiobiegu dużych ilości substancji chemicznych, w tym jonów potasu, fosforanów nieorganicznych i kwasów nukleinowych prowadzi do rozwoju hiperkaliemii, hipokalcemii, hiperurykemii, hipofosfatemii. Następstwem tego stanu mogą być groźne konsekwencje kliniczne, w tym uszkodzenie nerek i innych narządów, zaburzenia kardiologiczne oraz zgon. Czynniki rozwoju TLS można podzielić na trzy kategorie: zależne od nowotworu, zależne od chorego oraz zależne od leczenia (Tabela 42). TLS może przybierać dwie postacie: utajoną (laboratoryjną) lub jawną (objawy klinicznie) – kryteria rozpoznania TLS zawarto w tabeli poniżej (Tabela 43) [62]. Profilaktyka i leczenie TLS obejmują przede wszystkim odpowiednie nawadnianie i monitorowanie pacjenta, zwłaszcza chorych z dużą masą guza, tj. o średnicy >10 cm lub liczbą krwinek białych >50 tys./mm³, u których rozpoczęto intensywne leczenie przeciwnowotworowe [9].

Tabela 42.
Czynniki ryzyka rozwoju TLS [62]

Czynniki ryzyka	
Zależne od nowotworu	<ul style="list-style-type: none"> • Szybka proliferacja komórek • Duża masa guza (rozmiary, dwukrotny wzrost LDH, liczba krwinek białych >25 tys./mm³) • Rozległe zajęcie szpiku kostnego lub układu limfatycznego • Wrażliwość na chemioterapię
Zależne od pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> • Podwyższone wyjściowo stężenie kwasu moczowego/fosforanów w surowicy • Odwodnienie • Niskie pH moczu • Skąpomocz (wolny przepływ moczu przez cewki) • Istniejąca nefropatia • Zaawansowany wiek
Zależne od leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywna wielolekowa chemioterapia • Wspomagająca radioterapia

Tabela 43.
Kryteria rozpoznania TLS [62]

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

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

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

Wenetoklaks w monoterapii

Wenetoklaks jest lekiem cytotoksycznym – silnie działającym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2, który może spowodować szybką redukcję wielkości guza, przez co stwarza ryzyko wystąpienia TLS, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Na podstawie danych pochodzących z 4 badań klinicznych, obejmujących łącznie 135 pacjentów z PBL (77 pacjentów leczonych wg „starego” schematu dawkowania oraz 58 pacjentów leczonych wg zmodyfikowanego schematu), dokonano oceny czynników ryzyka wystąpienia TLS u pacjentów leczonych wenetoklaksem oraz oceny ryzyka TLS po modyfikacji schematu dawkowania. U 19 spośród 77 pacjentów odnotowano wystąpienie TLS (25%), wśród których 3 pacjentów doświadczyło klinicznego TLS (2 zgony oraz 1 przypadek ostrej niewydolności nerek), natomiast pozostali chorzy (16 pacjentów) doświadczyło laboratoryjnego TLS. Objawy TLS występowały na ogół w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki leku (14 pacjentów), pozostałe przypadki odnotowano w czasie 24–48 h od podania leku, jeden przypadek zdarzenia niepożądanego związanego z TLS miał miejsce po zwiększeniu dawki leku. Na podstawie danych wyjściowych pacjentów odnoszących się do wielkości węzłów chłonnych oraz bezwzględnej liczby limfocytów (ALC), a także klirensu kreatyniny (wartość <80 ml/min jako czynnik ryzyka) pacjentów sklasyfikowano do trzech grup: niskiego, umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka TLS (Tabela 44). Większość pacjentów (68%), u których odnotowano TLS, została sklasyfikowana do grupy wysokiego ryzyka. Na podstawie zebranych informacji dokonano zmian w schemacie dawkowania wenetoklaksu – dawka początkowa została obniżona z 50 mg do 20 mg/dobę, okres dostosowania dawki wydłużono z 3 do 5 tygodni, a dawka maksymalna została obniżona do 600 mg/dobę. Wprowadzono również hospitalizację oraz szczegółowe monitorowanie wszystkich pacjentów otrzymujących dawki 20 i 50 mg, a także wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których zwiększana jest dawka leku. Analiza danych dla 58 pacjentów, leczonych wg zmodyfikowanego schematu dawkowania, wskazała, że TLS wystąpił u 14% pacjentów, u których wszystkie zdarzenia sklasyfikowano jako laboratoryjny TLS (wzrost poziomu fosforanów/obniżenie poziomu wapnia, bez wzrostu potasu) [63]. Kolejna analiza danych dla 122 pacjentów leczonych wg zmodyfikowanego schematu, w którym maksymalna dawka wenetoklaksu to 400 mg/dobę (aktualny schemat dawkowania zgodny z ChPL) wykazała, że TLS wystąpił u 3% pacjentów, wszystkie przypadki zostały opisane jako laboratoryjny TLS, a pacjenci, u których wystąpił TLS, posiadali węzły chłonne o wielkości co najmniej 5 cm, a ALC wynosił co najmniej $25 \times 10^9/l$ [9].

Tabela 44.
Ocena ryzyka TLS [64]

Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko
powiększone węzły chłonne <5cm i ALC <25 x10 ⁹ /l	powiększone węzły chłonne ≥5 cm i <10 cm lub ALC ≥ 25 x10 ⁹ /l	powiększone węzły chłonne ≥10 cm lub ALC ≥ 25 x10 ⁹ /l i powiększone węzły chłonne ≥5 cm i <10 cm

ALC – bezwzględna liczba leukocytów.

a) dodatkowym czynnikiem ryzyka jest niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny <80 ml/min.

Tabela 45.
Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [9]

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

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

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

Wenetoklaks w terapii skojarzonej z rytuksymabem

W badaniu MURANO odsetek pacjentów z TLS wynosił 3% (6/194) w grupie pacjentów leczonych VEN + RTX. Wszystkie przypadki wystąpiły w fazie miareczkowania (4-tyg. faza miareczkowania) dawki wenetoklaksu i ustąpiły w trakcie dwóch dni. Pacjenci, u których wystąpił TLS zakończyli fazę miareczkowania i osiągnęli zalecaną dobową dawkę leku. Po włączeniu do badania 77/389 pacjentów w protokole badania zostały wprowadzone zmiany, które uwzględniały aktualne postępowanie profilaktyczne oraz monitorowanie TLS. U żadnego pacjenta, u którego zastosowano aktualny schemat dawkowania (5-tyg. faza miareczkowania) nie wystąpił kliniczny TLS, natomiast odsetek pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych stopnia ≥3, które są charakterystyczne dla TLS, wynosił po 1% odpowiednio dla hiperkaliemii, hiperfosfatemii i hiperurykemii [9].

Zgodnie z danymi z badania MURANO niewielki odsetek pacjentów z TLS wskazuje, iż terapia VEN + RTX jest terapią bezpieczną pod warunkiem zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego i monitorowania TLS. Wg aktualnej ChPL zalecenia odnośnie do profilaktyki TLS przed rozpoczęciem leczenia obejmują: ocenę masy guza (badania obrazowe np. TK), wykonanie badań biochemicznych krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) oraz korektę zidentyfikowanych zaburzeń. W ramach profilaktyki należy: właściwie nawadniać chorego, zastosować leki przeciw hiperurykemii, wykonać badania laboratoryjne przy każdym zwiększeniu dawki, hospitalizować chorego, zwłaszcza ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TLS, w dniu przyjęcia pierwszej dawki leku. W przypadku wystąpienia zmian biochemicznych wskazujących na wystąpienie TLS należy wstrzymać podanie kolejnej dawki leku, a ewentualne wznowienie leku po ustąpieniu objawów należy wdrożyć w dawce zgodnej z opisem w tabeli poniżej (Tabela 45) [9].

10.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

11. Wnioski końcowe

Porównanie bezpośrednie

W populacji ogólnej stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 36 mies.) dla I-rzędowego punktu końcowego jakim był PFS w ramieniu VEN + RTX mediana nie została osiągnięta, natomiast w grupie BEND + RTX wynosiła ok. 18 mies. Przewaga VEN + RTX nad grupą kontrolną znajduje również odzwierciedlenie w odsetku pacjentów wolnych od progresji po 36 mies., który w grupie VEN + RTX wynosił 71%, a w grupie BEND + RTX zaledwie 15%. Zaobserwowano również ponad 2-krotne wydłużenie przeżycia całkowitego ($HR \leq 0,5$). Ponadto, brak progresji choroby po 12 mies. od zakończenia terapii VEN obserwowano u 87% pacjentów z ramienia VEN + RTX.

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ogólnej na leczenie (ORR), w tym także odpowiedzi całkowitej (CR). Dodatkowo, w grupie VEN + RTX ponad 3,5-krotnie częściej obserwowano negatywizację choroby resztkowej (MRD) we krwi obwodowej (84% vs 23%) oraz ponad 13-krotnie w szpiku kostnym (27% vs 2%). Zaobserwowana różnica w efektach terapeutycznych na korzyść schematu VEN + RTX jest nie tylko istotna statystycznie, ale również cechuje się wysoką istotnością kliniczną, co potwierdzono w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem narzędzia opracowanego przez ESMO.

Wyniki analizy warstwowej przeprowadzonej ze względu na obecność del17p i/lub mTP53 dla I-rzędowego punktu końcowego (PFS) wskazują, że skuteczność terapii VEN + RTX w populacji docelowej jest analogiczna jak w populacji ogólnej badania, o czym świadczy m.in. zbliżona wartość parametru HR, a także brak interakcji pomiędzy subpopulacjami wyodrębnionymi ze względu na obecność lub brak del17p. Mając na uwadze powyższe należy uznać, że odnoszona korzyść terapeutyczna ze stosowania VEN + RTX wśród pacjentów populacji docelowej będzie tożsama z korzyścią dla populacji ogólnej badania.

Zastosowanie VEN + RTX zamiast BEND + RTX nie zwiększa ryzyka AE ogółem, zaprzestania terapii czy redukcji dawki z powodu AE. Może jednak wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE stopnia 3 i 4, przy porównywalnym ryzyku wystąpienia SAE oraz zmniejszonym ryzyku zgonu. Spośród zdarzeń w stopniu zaawansowania 3 lub 4 w grupie otrzymującej VEN + RTX znamienne rzadziej raportowano: gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, natomiast częściej neutropenię.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

12. Ograniczenia

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie MURANO to niezakończona, wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Należy jednak pamiętać, że VEN + RTX został zarejestrowany w ramach tzw. warunkowej rejestracji (*conditional approval*), a to oznacza, że dane kliniczne dla ocenianej interwencji choć jeszcze niekompletne, w ocenie EMA wskazują na istotną korzyść terapeutyczną przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania leku.
2. Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej badania (w tym badanie MURANO i RESONATE), zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczyła obecności zaburzeń cytogenetycznych (obecność del17 i/lub mTP53). Tym niemniej, w obu pracach przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ten czynnik, a uzyskane wyniki analizy w podgrupach potwierdzają, że przewaga zarówno schematu VEN + RTX nad BEND + RTX, jak również przewaga IBR nad OFA nie zależy od obecności lub braku del17p (Aneks F, Rozdz. F.1).
3. W żadnej z zakwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej prac nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym należy to tłumaczyć różnicami w schematach dawkowania, w tym głównie w zakresie drogi podania. Zarówno VEN, jak również IBR to terapie stosowane doustnie, które porównywano z lekami stosowanymi dożylnie. Dodatkowo zarówno BEND, jak również OFA cechują się określoną toksycznością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po wlewie stosunkowo łatwo zidentyfikowaliby rodzaj stosowanej terapii). W badaniu zastosowano natomiast zewnętrzną niezależną ocenę najważniejszych punktów końcowych (np. PFS, ORR), co dodatkowo minimalizuje ryzyko błędu detekcji.
4. Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednie ocenianej interwencji z komparatorami, co implikuje konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
6. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
 7. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

13. Dyskusja

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba ludzi w podeszłym wieku, cechująca się dużą zmiennością genetyczną i molekularną, co przekłada się na obraz kliniczny i wyniki leczenia. [65] Obecnie w terapii PBL wykorzystuje się różnorodne opcje terapeutyczne (głównie farmakologiczne), tym niemniej pomimo postępu, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w zakresie leczenia chorych z PBL, wciąż istnieją grupy o niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych. [66] Dotyczy to przede wszystkim chorych obciążonych nieprawidłowościami genetycznymi, tj. del17p lub mTP53. Pacjenci obciążeni del17p lub mTP53 to chorzy o szczególnie złym rokowaniu, co wynika z faktu, iż standardowe metody leczenia są w tej grupie nieskuteczne, a co za tym idzie – czas przeżycia jest znacznie krótszy niż chorych z PBL bez tych nieprawidłowości. [67] Podobnie w trudnej sytuacji znajdują się chorzy, u których leczenie z wykorzystaniem BCRi okazało się nieskuteczne niezależnie od dodatkowych obciążeń genetycznych. [68–70] Od września 2017 roku ze środków publicznych w Polsce w populacji obciążonej del17p i/lub mTP53 finansowany jest jeden z inhibitorów BCRi, tj. ibrutynib. Stanowi on obecnie preferowaną formę terapii w populacji docelowej w Polsce, dlatego został uznany za właściwy komparator w ramach analiz HTA [3]. Ibrutynib można uznać niewątpliwie za terapię przełomową, gdyż jego zastosowanie pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u niespełna 90% pacjentów z del17p. Niestety u większości ma ona charakter odpowiedzi częściowej, a po 18 miesiącach terapii bez progresji pozostaje 71% chorych (Tabela 65). Wobec powyższego istnieje dalsza konieczność poszukiwania coraz skuteczniejszych metod terapeutycznych, które cechować się będą większą aktywnością przeciwnowotworowych przy porównywalnym lub lepszym wpływie na jakość życia. Odpowiedzią na to zapotrzebowanie jest terapia skojarzona wenetoklaksu oraz rytuksymabu, która została dopuszczona przez EMA pod koniec 2018 roku do stosowania u pacjentów z PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię. Wenetoklaks, to inhibitor proapoptotycznego białka BCL-2, który stwarza możliwości skutecznego leczenia m.in. chorych objętych proponowanym programem lekowym a więc dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową PBL z potwierdzoną obecnością del17p i/lub mTP53 i tym samym stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów. [59]

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano jedną wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną dedykowaną ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wenetoklaksu i rytuksymabu (MURANO) oraz dwie, wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne (RESONATE, Huang 2018) dedykowane terapii ibrutynibem. Z uwagi na fakt, że badanie Huang 2017 niemal w całości zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej (85%), w przeciwieństwie do głównych badań rejestracyjnych MURANO i RESONATE, jego charakterystykę i wyniki (dla pacjentów z del17p) zaprezentowano wyłącznie w Aneksie, natomiast analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki wspomnianych wcześniej dwóch prac. Badania MURANO i RESONATE zostały przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa, co nie stanowi

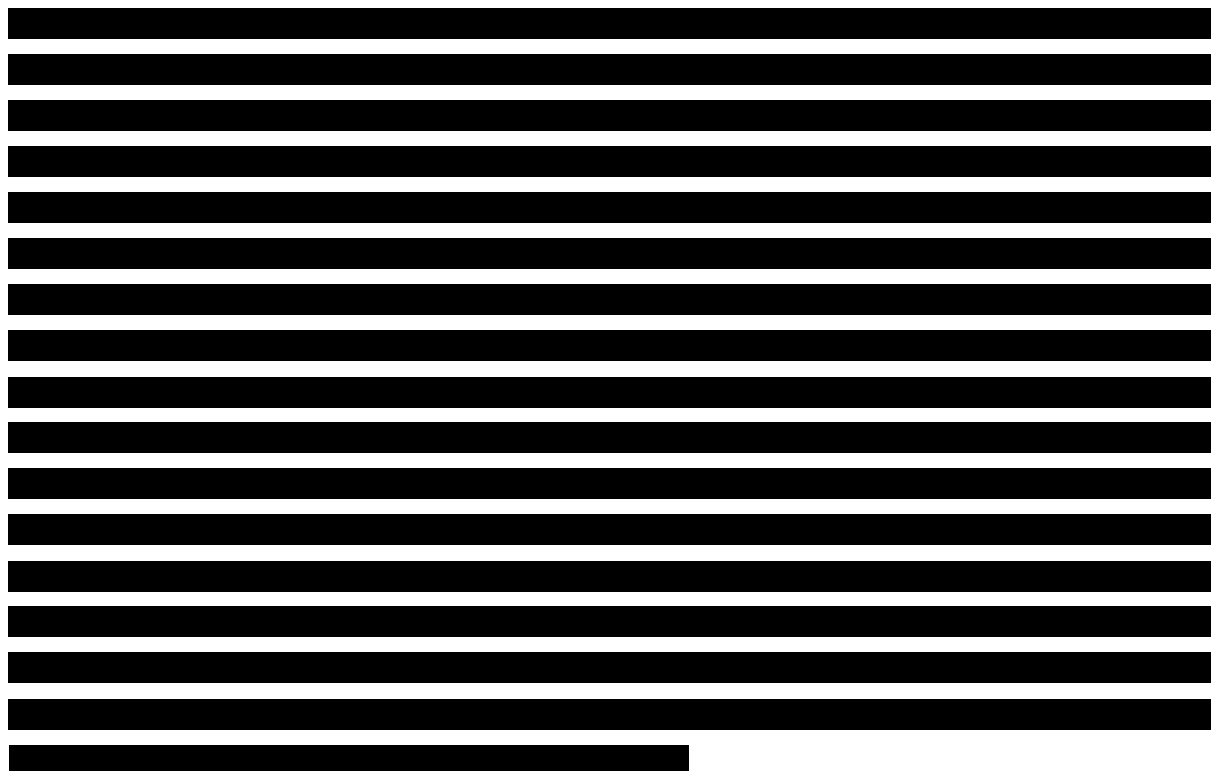
jednak istotnego ograniczenia, gdyż z jednej strony dostępne w nich były wyniki analizy w podgrupach, które odpowiadały charakterystyce pacjentów z populacji docelowej (obciążonej del17p i/lub mTP53), a z drugiej strony wyniki przeprowadzonych analiz warstwowych dla I-rzędowego punktu końcowego (PFS) wskazywały, że skuteczność obu opcji nie jest uzależniona od obecności ww. zaburzeń cytogenetycznych, co oznacza, że wyniki uzyskane w populacji ogólnej można traktować jako reprezentatywne również dla populacji docelowej (Rozdz. F.1). Zarówno w badaniu MURANO jak i RESONATE nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, jednakże wynika to z różnic w zakresie schematów dawkowania, w tym przede wszystkim w zakresie drogi podania. Zarówno VEN, jak również IBR to terapie stosowane doustnie, które porównywano z lekami stosowanymi dożylnie. Dodatkowo zarówno BEND, jak również OFA cechują się określoną toksycznością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po wlewie stosunkowo łatwo zidentyfikowaliby rodzaj stosowanej terapii). W obu pracach dla najważniejszych punktów końcowych (np. PFS, ORR) ocenę wyników dodatkowo przeprowadziła zewnętrzna, niezależna komisja co istotnie ograniczyło ewentualne ryzyko błędu detekcji.

Główne badanie kliniczne dla terapii skojarzonej z wenetoklaksu z rytuksymabem (MURANO) to niezakończona próba kliniczna, dla której wyniki nt. skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z kolejnych zaplanowanych analiz cząstkowych. Niemniej jednak warto podkreślić fakt, iż mimo, że wenetoklaks w terapii skojarzonej z rytuksymabem nadal znajduje się w fazie badań klinicznych, agencja regulatorowa – EMA zdecydowała o dopuszczeniu tego leku do obrotu, w ramach tzw. warunkowej rejestracji (*conditional approval*), bowiem zebrane dane kliniczne choć jeszcze niekompletne wskazywały na istotną korzyść terapeutyczną przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania leku. Ponadto, o istotnym znaczeniu ocenianej interwencji świadczy także fakt, że w czerwcu 2018 roku FDA nadała jej status tzw. terapii przełomowej (*breakthrough therapy*) we wskazaniu obejmującym oporną/nawrotową PBL. Status ten przyznawany jest interwencjom charakteryzującym się znacznymi korzyściami klinicznymi (pomimo dostępności jedynie wstępnych danych klinicznych) w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom [13, 14].

W badaniu rejestracyjnym (MURANO) wykazano, że terapia VEN + RTX względem BEND + RTX jest opcją terapeutyczną o wysokim potencjale działania przeciwnowotworowego, która objawiała się uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u ponad 90% chorych, w tym u niespełna 30% odpowiedzi ta miała charakter całkowity. Ponadto w populacji docelowej ponad 11-krotnie częściej niż po zastosowaniu BEND + RTX uzyskano negatywizację choroby resztkowej (MRD(-)), co stanowi jeden z istotnych czynników prognostycznych poprawiających rokowanie chorego. Mianem choroby resztkowej określa się obecność niewielkiej – zwykle niewykrywalnej standardowymi metodami diagnostycznymi – liczby komórek nowotworowych u pacjenta w stanie remisji (brak objawów klinicznych choroby), które są główną przyczyną wznowy choroby nowotworowej. Wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej przez Kwok i wsp. w 2016 roku wskazują, iż ujemny wynik na obecność MRD definiowanej jako obecność <1 komórki nowotworowej na 10 tys. leukocytów

(<10⁴), koreluje z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego niezależnie od linii leczenia oraz obecności zaburzeń cytogenetycznych (del17p i/lub 11q) [71]. Powyższe wyniki odnośnie odpowiedzi na leczenie oraz MRD(-), są spójne z zaobserwowaną w badaniu MURANO przewagą VEN + RTX nad BEND + RTX zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, które uległo ponad 5-krotnej poprawie, jak również w odniesieniu do przeżycia całkowitego, które poprawiło się około 2-krotnie.

Wyniki pochodzące z analizy warstwowej ze względu na obecność del17p i/lub mTP53 przeprowadzonej dla najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniu (np. PFS) wskazują na analogiczną skuteczność terapii skojarzonej VEN + RTX w populacji docelowej. Świadczą o tym zbliżone wartości estymat dla parametru HR w populacji docelowej oraz populacji ogólnej (HR = 0,21 vs HR = 0,19). Nie stwierdzono również interakcji pomiędzy wyodrębnionymi subpopulacjami. Przewaga schematu VEN + RTX nad BEND + RTX jest nie tylko istotna statystycznie, ale również klinicznie, co potwierdzono przeprowadzając walidację uzyskanych rezultatów z wykorzystaniem narzędzia ESMO [48].



W porównaniu bezpośrednim schematu VEN + RTX względem schematu BEND + RTX w populacji ogólnej pacjentów z nawrotową/oporną PBL, ryzyko wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem zaprzestania leczenia i redukcji dawki z powodu AE było porównywalne. Zaobserwowano wprawdzie wyższe ryzyko AE stopnia 3 i 4 u pacjentów otrzymujących VEN + RTX, co prawdopodobnie należy tłumaczyć dość dużym odsetkiem pacjentów z neutropenią, która ma charakter zaburzenia laboratoryjnego, niezwiązanego bezpośrednio z wpływem na jakość życia pacjentów. Konsekwencją nasilonej neutropenii może być gorączka neutropeniczna, której wystąpienie związane jest

z bezpośrednim zagrożeniem życia i koniecznością intensywnego leczenia, przy czym zdarzenia tego typu częściej występowały w grupie BEND + RTX (10%) niż w ramieniu VEN + RTX (4%). Powyższe rozważania w sposób pośredni potwierdza również brak różnic pomiędzy grupami odnośnie SAE, w ramach których nie uwzględnia się zaburzeń laboratoryjnych, lecz zdarzenia skutkujące zgonem lub bezpośrednio zagrażające życiu pacjenta, powodujące niepełnosprawność, konieczność hospitalizacji lub jej wydłużenia oraz związane z powstawaniem wad rozwojowych u płodu. Pozostałe zdarzenia w stopniu 3 lub 4 występowały z porównywalną częstością w obu grupach, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienia, które częściej obserwowano w ramieniu kontrolnym. Wydaje się zatem, że profil bezpieczeństwa obu schematów terapeutycznych można uznać za porównywalny, o czym pośrednio świadczą także wyniki uzyskane w ramach oceny jakości życia w przypadku których nie odnotowano różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX.

██

██

██

██

██

██

██

██

██████████ Dodatkowo w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono także poszerzoną ocenę profilu bezpieczeństwa, która w przypadku terapii VEN + RTX, została ukierunkowana na ocenę ryzyka TLS z uwagi na fakt, iż wenetoklaks jest lekiem cytostatycznym – silnie działającym inhibitorem proapoptotycznego białka BCL-2, którego działanie może zwiększać ryzyko wystąpienia tego zdarzenia. W badaniu MURANO odnotowano 6 przypadków TLS (3%) w grupie pacjentów leczonych terapią złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu. Wszystkie raportowane przypadki wystąpiły w fazie miareczkowania dawki wenetoklaksu (4-tyg. faza miareczkowania) i ustąpiły w trakcie dwóch dni. Pacjenci, u których wystąpił TLS zakończyli fazę miareczkowania i osiągnęli zalecaną dobową dawkę leku. Ponadto należy wspomnieć, że przeprowadzona ocena wskazała, że dzięki modyfikacji schematu dawkowania, w tym m.in. wydłużeniu okresu miareczkowania (do 5 tyg.) oraz wdrożeniu zalecanych przez producenta leku środków ostrożności opisanych w ChPL, ryzyko wystąpienia TLS zostało istotnie ograniczone.

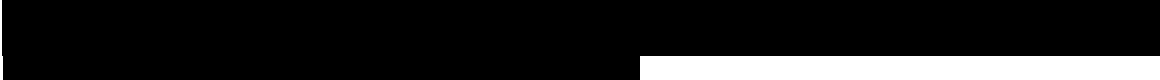
Podsumowując, obecnie w Polsce grupa pacjentów cierpiąca z powodu z opornej/nawrotowej PBL z obecnością del17p potrzebuje szerszego dostępu do skutecznych opcji terapeutycznych, a odpowiedzią na ich niezaspokojone potrzeby jest terapia skojarzona wenetoklaksu z rytuksymabem, która cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową. Pozwala uzyskać odpowiedź ogólną na leczenie u większości pacjentów, a u wysokiego odsetka odpowiedź całkowitą oraz negatywizację choroby resztkowej, co w konsekwencji przekłada się na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa bez pogorszenia jakości życia.

██

[REDACTED]

[REDACTED]

14. Bibliografia

1. 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.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
3. 
4. Haggins J, Green S. (2001) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Library Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm (2.8.2018).
5. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
6. Chirkov V, Nicoloso D. (2018) Updated indirect treatment comparison of venetoclax + rituximab versus other treatments in patients with relapsed / refractory chronic lymphocytic leukemia. Technical report on ITC for May 2018 datacut.
7. Braun N, Steen C van, Boukouvalas S, Balradj J, Schoeman O. Updated Systematic Literature Review. Review of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. Pharmerit International.
8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. (2018) Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(12):1107–1120.
9. (2018) ChPL Venclyxto (venetoclax). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf (27.11.2018).
10. Copur MS. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2142.
11. Deng R, Gibiansky L, Lu T, Li X, Lu D. (2018) Exposure-response analysis of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: phase 3 MURANO study. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 7 (SI):13-14 abstrakt 015.
12. Raport EMA 2018 dla produktu leczniczego Venclyxto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.
13. Ferhanoglu B. (2018) Venetoclax-Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2141–2143.
14. Hillmen P, Kater AP, Seymour JF, Langerak AW, Eichhorst B. High, durable minimal residual disease negativity (MRD-) with venetoclax + rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) CLL; MRD kinetics from phase 3 MURANO study. 2018.
15. Kater AP, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Kipps TJ. First prospective data on impact of minimal residual disease on long-term clinical outcomes after venetoclax plus rituximab versus bendamustine plus rituximab: phase III MURANO study [Materiał dostarczony przez Zamawiającego w postaci danych przeznaczonych do prezentacji w ramach konferencji ASH]. *ASH 2018*; 2018; abstrakt 695:
16. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW. (2018) Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. [Publikacja dostarczona przez Zamawiającego w postaci manuskryptu przeznaczonego do druku]. *J. Oncol.*
17. Mobasher M, Huang J, Elstrom R, Elhamy M. (2014) Multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory CLL to evaluate the benefit of GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab. *J. Clin. Oncol.* 32(15_suppl):TPS7120.
18. (2018) Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT02005471. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&rank=1>.
19. Ngai KMG. (2018) Does oral chemotherapy venetoclax combined with rituximab improve survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia? *J. Clin. Outcomes Manag.* 25(6):.

20. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, Hillmen P, D'Rozario JM. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia - results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 Murano study. *ASH 2017*; 2017; 130: LBA-2.
21. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) [Materiał dostarczony przez Zamawiającego w postaci danych przeznaczonych do prezentacji w ramach konferencji ASH]. *ASH 2018*; 2018abstrakt 184.
22. Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2143.
23. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 371(3):213–223.
24. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N. (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* 32:83–91.
25. Barr P, Jaeger U, Brown J, Hillmen P, O'Brien S. (2016) Effect of adherence and dose intensity following administration of the ibrutinib 420 mg dose on outcomes in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 22 2 (Supplement):12 abstrakt CT8.
26. Barrientos J, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM. (2014) Hematologic and immunologic function and patient well-being for phase III RESONATE TM study of ibrutinib vs ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood* 124:abstrakt 4696.
27. Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM. (2018) Improvement in parameters of hematologic and immunologic function and patient well-being in phase III RESONATE study of ibrutinib versus ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*
28. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy N. (2014) Updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE TM trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood* 124:abstrakt 3331.
29. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Burger J, Barrientos JC. updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and safety in the phase 33 RESONATE TM trial comparing ibrutinib with ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *HOPA 2015*; 201511 abstrakt CT13.
30. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM. Efficacy of ibrutinib by baseline high-risk genetic features, including novel gene mutations, and safety with longer follow-up from the phase 3 RESONATE TM trial in previously treated CLL/SLL. *ASH Meeting on Lymphoma Biology*; 2016poster 7520.
31. Brown JR, Pagel JM, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. updated analysis of the efficacy of ibrutinib vs. ofatumumab in genetic subgroups and overall safety in the phase 3 REOSNATE trial in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *20th annual International Congress on Hematologic Malignancies*; 2016.
32. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy NM, Coutre S, et al. 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. *ASCO Annual Meeting*; 2017; Chicago, IL. .
33. Dearden C, Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J. (2015) Updated efficacy including subgroup analyses and safety in phase 3 RESONATE TM trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Br. J. Haematol.* 169 (Suppl. 1):19-20 abstrakt 35.
34. (2014) Raport EMA dla produktu leczniczego Imbruvica. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf.
35. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd J, Dearden C. Ibrutinib in patients with autoimmune cytopenias and previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) from the phase 3 RESONATE TM study.abstrakt 180.
36. Montillo M, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. Long-term efficacy and safety in REASONATE study: ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) with up to four years follow-up.235-236 abstrakt 238.
37. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C. (2017) Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J.* 7:e524.
38. Moreno C, Delgado J, Byrd JC, Zvagelsky WL, Suzuki S. (2016) Changes in clinical stage identify different response categories among patients in Iwcll PR: analysis of CLL patients on the Resonate study. *Blood* 128:abstrakt 4384.
39. Moreno C, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. (2017) Ibrutinib therapies in relapsed in chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up. *Haematologica* 102 (s2):311 abstrakt S769.

40. Munir T, Barrientos J, O'Brien S, Brown J, Kay NE. Haematologic and immunologic function and patient-reported outcomes for the phase 3 RESONATE TM study of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br. J. Haematol.* 169 (Suppl. 1):70 abstrakt 170.
41. Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT01578707. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707?term=01578707&rank=1>.
42. (2016) Single Technology Appraisal Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID749] Committee Papers. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/documents/committee-papers> (27.11.2018).
43. 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. abstrakt 182.
44. Thornton P, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. (2015) Efficacy of ibrutinib versus ofatumumab by cytogenetic and clinical subgroups in a phase 3 trial in patients with previously treated CLL/SLL. *Hematol. Oncol.* 33:abstrakt 055.
45. Woyach JA, Hillmen P, Brown JR, Coutre SE, Barr P. (2016) Outcomes of ibrutinib therapy by age in patients with CLL/SLL: analyses from phase 3 trial data (RESONATE and RESONATE-2). *Blood* 128:abstrakt 2041.
46. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X. (2017) Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized., open-label phase 3 study. *Cancer Med.* 7(4):1043–1055.
47. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. (2018) Methods for population-adjusted indirect comparisons in Health Technology Appraisal. *Med. Decis. Making* 38(2):200–211.
48. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, Vries EGE de. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann. Oncol.* 28(10):2340–2366.
49. (2015) Alert WHO wenetoklaks. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.11.2018).
50. (2011) Alert URPL Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCne-informacje-dotycz%C4%85ce-bezpiecze%C5%84stwa-stosowania-produktu-mabthera%C2%AE-rytuksymab> (28.11.2018).
51. (2013) Alert URPL Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórki i zespołem Stevensa-Johnsona. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-zwi%C4%85zku-mi%C4%99dzy-stosowaniem-mabthera-rytuksymab-i-toksyczn%C4%85-nekroliza-nask%C3%B3rki> (28.11.2018).
52. (2013) Alert URPL Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-wykonywania-bada%C5%84-przesiewowych-w-kierunku-zaka%C5%BCenia-hbv-u-wszystkich-pacjent%C3%B3w> (28.11.2018).
53. (2012) Alert FDA Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between July-September 2012. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm334542.htm> (28.11.2018).
54. (2013) Alert FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drug Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm> (28.11.2018).
55. (1999) Alert WHO rituksymab. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.11.2018).
56. (2016) Alert FDA Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): October-December 2016 report. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm549834.htm> (28.11.2018).
57. (2017) Alert 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> (28.11.2018).
58. (2013) Alert WHO ibrutinib. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.11.2018).
59. ChPL Venclxyto (wenetoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_pl.pdf.
60. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf.

61. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf.
62. Matuszkiewicz-Rowińska J, Mieczkowski M. (2012) Zespół rozpadu guza. *Onco Rev.* 2(2):88–92.
63. Seymour JF, Roberts AW, Stilgenbauer S. (2014) Reduction of tumor lysis syndrome (TLS) risk in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with ABT-199 (GDC-0199): Results of modifications to dosing schedule and TLS prophylaxis. *Haematologica* 99:321.
64. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol. Pol.* 47:169–183.
65. Warzocha K. (2013) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
66. Owen C, Assouline S, Kuruvilla. (2015) New treatment perspectives in CLL: using disease and patient characteristics to optimize outcomes. *New Evid. Oncol.* 78–85.
67. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. (2000) Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343(26):1910–1916.
68. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. (2015) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* 125(13):2062–2067.
69. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. (2015) Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol.* 1(1):80–87.
70. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, Skarbnik AP, Howlett C, Pu JJ, Sehgal AR, Strelec LE, Vandegrift A, Fitzpatrick DM, Zent CS, Feldman T, i in. (2016) Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood* 128(18):2199–2205.
71. Kwok M, Rawstron A, Varghese A. (2016) Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood* 128(24):2770–2773.
72. Signorovitch J, Sikirica. (2012) Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value Health* 15:940–947.
73. Ivanescu C., Skaltsa K,. (2017) Acceptance of population-adjusted indirect treatment comparison methods in NICE assessments. *Value Health* 20:A695.

15. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO	15
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	17
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	23
Tabela 4.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	25
Tabela 5.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu MURANO	28
Tabela 6.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu MURANO.....	29
Tabela 7.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu RESONATE	31
Tabela 8.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań.....	31
	35
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	36
Tabela 11.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	36
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	38
Tabela 13.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	38
Tabela 14.	Przeżycie całkowite w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	38
Tabela 15.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	39
Tabela 16.	Przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	40
Tabela 17.	Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	40
Tabela 18.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	41
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	41
Tabela 20.	Czas do następnego leczenia (TTNT) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	42
Tabela 21.	Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	42
Tabela 22.	Kolejne linie leczenia w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	42
Tabela 23.	Odsetek pacjentów z MRD(-) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	43
Tabela 24.	Odsetek pacjentów z MRD(-) dla subpopulacji badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	43
Tabela 25.	Zmiana wyniku MDASI względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO.....	44
Tabela 26.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO	44
Tabela 27.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-CLL16 względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO	44
Tabela 28.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO (analiza cząstkowa I).....	45
Tabela 29.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO	46
Tabela 30.	Szczegółowe AESI w ocenie badacza dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO.....	47





Tabela 31. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN.....	48
Tabela 32. Odsetek pacjentów z MRD(-) w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN.....	48
██████████ ██████████	49
██████████ ██████████	50
██████████ ██████████	51
██████████ ██████████	52
██████████ ██████████	52
██████████ ██████████	53
Tabela 39. Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego VEN + RTX w badaniu MURANO	54
Tabela 40. Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 31 października 2018 r.)	58
Tabela 41. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów.....	60
Tabela 42. Czynniki ryzyka rozwoju TLS [62].....	62
Tabela 43. Kryteria rozpoznania TLS [62].....	62
Tabela 44. Ocena ryzyka TLS [64].....	64
Tabela 45. Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [9].....	64
██████████ ██████████	66
██████████ ██████████	84
██████████ ██████████	85
██████████ ██████████	85
Tabela 50. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych dla VEN + RTX.....	86
Tabela 51. Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej dla VEN + RTX.....	87
██████████ ██████████	87
██████████ ██████████	88
██████████ ██████████	89
Tabela 55. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych dla IBR.....	90
Tabela 56. Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej dla IBR	90
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT.....	98
██████████ ██████████	99
Tabela 59. Badania wykluczone w ramach przeszukania dla VEN + RTX.....	100
Tabela 60. Badania wykluczone w ramach przeszukania dla badań RCT dla IBR	103
Tabela 61. Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem VEN w badaniu MURANO (analiza cząstkowa II).....	106
Tabela 62. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA	107
Tabela 63. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z mTP53 dla porównania IBR vs OFA.....	107
Tabela 64. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA	108
Tabela 65. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z mTP53 dla porównania IBR vs OFA.....	108
Tabela 66. Przeżycie całkowite w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA.....	108
Tabela 67. Ogólna odpowiedź na leczenie w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA.....	109
Tabela 68. Ogólna odpowiedź na leczenie w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z mTP53 dla porównania IBR vs OFA.....	109
Tabela 69. Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania IBR względem OFA w badaniu RESONATE	109

Tabela 70.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia oraz 3. lub 4. stopnia dla porównania IBR względem OFA w badaniu RESONATE	110
Tabela 71.	Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania IBR względem OFA w badaniu RESONATE	112
Tabela 72.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia oraz 3. lub 4. stopnia dla ramienia IBR w badaniu RESONATE	112
Tabela 73.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacji badania Huang 2017 – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs RTX	114
Tabela 74.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania IBR względem RTX w badaniu Huang 2017	114
Tabela 75.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania IBR względem RTX w badaniu Huang 2017.....	114
	119
	121
Tabela 78.	Porównanie median PFS w badaniach MURANO oraz RESONATE i Huang 2017 (zestawienie jakościowe).....	122
Tabela 79.	Porównanie parametru HR w badaniach MURANO i RESONATE (zestawienie jakościowe)	123
Tabela 80.	Porównanie odsetków PFS w badaniach MURANO i RESONATE (zestawienie jakościowe)	123
Tabela 81.	Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa ogólnego.....	124
Tabela 82.	Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa szczegółowego.....	124
Tabela 83.	Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa ogólnego.....	125
Tabela 84.	Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa szczegółowego.....	125
Tabela 85.	Definicje punktów końcowych w badaniach MURANO, RESONATE i Huang 2017	128
Tabela 86.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (<i>Risk of Bias, RoB</i>) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	130
Tabela 87.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	131
Tabela 88.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	134
Tabela 89.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	138
Tabela 90.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	138
Tabela 91.	Formularz 2b do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne.....	139

Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez badacza w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza II OB. (mediana): 36,0 mies.).....	37
Wykres 2.	Przeżycie całkowite pacjentów w ocenie badacza w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza II OB. (mediana): 36,0 mies.).....	39
Wykres 3.	Przeżycie wolne od zdarzeń w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza I OB. (mediana): 23,8 mies.)	40
	50
	51
Wykres 6.	Raportowane działania niepożądanych poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 31 października 2018 r.).....	59
Wykres 7.	Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2015-2018 (stan na dzień 31 października 2018 r.)	59
	117
	118

Spis rysunków

 	23
 	25
Rysunek 3. Schemat badania MURANO z opisem dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	28

Aneks A. Strategia wyszukiwania badań

A.1. Przeszukanie dla VEN + RTX

[Redacted text]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Towarzystwo naukowe	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
Resources	Venclyxto	0 (0)
ASH (American Society of Hematology)	venetoclax AND rituximab	60 (0)
	Venclexta	1 (0)
	Venclyxto:	0 (0)
Data wyszukiwania: 25 października 2018 r.		

Tabela 51.
Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej dla VEN + RTX

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
FDA (https://www.fda.gov)	przeszukanie ręczne	nd (2)
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	nd (2)
NICE (https://www.nice.org.uk)	venetoclax AND rituximab AND CLL	0 (0)
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	venetoclax AND rituximab AND CLL studies with results	1 (1)
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	venetoclax AND rituximab studies with results	1 (0)
Publikacje zakwalifikowane w wyniku przeszukania referencji	-	nd (0)
Materiały dostarczone przez zamawiającego	-	nd (5)
Data wyszukiwania: 25 października 2018 r.		

A.2. Przeszukanie dla IBR

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

Tabela 55.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych dla IBR

Towarzystwo naukowe	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)	
ASCO (American Society of Clinical Oncology – Meeting Library)	ibrutin b	208 (2)	
	Imbruvica	208 (0)	
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Annals of Oncology	ibrutin b	82 (0)
		Imbruvica	10 (0)
	Oncology Meeting Resources	ibrutin b	10 (0)
		Imbruvica	0 (0)
ASH (American Society of Hematology)	ibrutin b	66 (0)	
	Imbruvica	4 (0)	
Data wyszukiwania: 25 października 2018 r.			

Tabela 56.
Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej dla IBR

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
FDA (https://www.fda.gov)	przeszukanie ręczne	nd (0)
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	nd (1)
NICE (https://www.nice.org.uk)	ibrutin b AND CLL	13 (1)
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	ibrutin b AND CLL studies with results	8 (1)
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	ibrutinib AND CLL studies with results	0 (0)
Publikacje zakwalifikowane w wyniku przeszukania referencji	-	nd (0)
Data wyszukiwania: 25 października 2018 r.		

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

B.1. Charakterystyka badań dla VEN + RTX

MURANO		
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem z terapią bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii; 3) 1–3 wcześniejsze schematy leczenia (≥ 1 chemioterapia); 4) wynik w skali ECOG 0 lub 1; 5) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby; 5) DOR ≥ 24 mies. dla pacjentów uprzednio leczonych BEND.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) transformacja PBL w formę agresywną (Richtera, DLBCL, białaczkę prolimfocytową) lub zajęcie OUN; 2) przebyty allogeniczny lub autologiczny SCT; 3) dysfunkcja głównych organów; 4) aktywna infekcja lub inne choroby nowotworowe; 5) terapia warfaryną lub silnymi inhibitorami bitorami CYP3A4; 6) zakażenie wirusem HIV, zapalenie wątroby typu B lub C; 7) niestabilność sercowo-naczyniowa (stopień ≥ 3); 8) hemoliza autoimmunologiczna.		
POPULACJA	VEN + RTX	BEND + RTX
Liczebność grupy	194	195
Płeć męska (%)	70	77
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64,5 (28–83)	66,0 (22–85)
Czas trwania choroby: mediana (zakres)	6 (bd)	7 (bd)
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonny ≥ 10 cm (%)	13	15
Pacjenci z PBL (%)	100	100
Rasa (%)	Kaukaska	97
	Azjatycka	3
	Inne	<1
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%) ^a	0	57
	1	42
	2	1
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai ^b	0-II	68
	III-IV	23
Ryzyko TLS (%)	niskie	18
	średnie	55
	wysokie	28
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	15%
	nawrotowa	85%

MURANO			
del17p (%) ^c	27	27	
mTP53 (%) ^d	25	28	
del17p i mTP53 (%) ^e	13	14	
Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	57	60
	2	29	22
	3	11	17
	>3	2	1
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	VEN: 20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg), następnie 400 mg/dobę przez 2 lata od 1. dnia 1. 28-dniowego cyklu przyjmowania RTX, do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. RTX: 375 mg/m ² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m ² w 2-6 28-dniowym cyklu.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BEND: 70 mg/m ² p.c. podawana iv w 1. i 2. dniu każdego z 6 28-dniowych cykli. RTX: 375 mg/m ² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m ² w 2-6 28-dniowym cyklu		
Kointerwencje	Profilaktyka TLS w tym m.in.: reduktor kwasu moczowego oraz płyny przed pierwszym podaniem VEN, antagonisty serotoniny (np. dolasetron, ondansetron), dozwolone doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, leki przeciwwymiotne jeśli klinicznie wskazane, dozwolone stosowanie wziewnych kortykosteroidów w leczeniu astmy i POChP, miejscowe steroidy, lub zastępcza terapia kortykosteroidami w przypadku wrodzonego lub nabytego niedoboru, premedykacja przed podaniem RTX (profilaktyka reakcji alergicznych)		
Cross-over w przypadku progresji choroby	Niedopuszczony		
Okres interwencji: mediana (zakres)	VEN: 24,4 (0,1–27,9) mies., do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności		
Okres obserwacji [mies.]	W ramach badania przeprowadzono analizy: Analiza I: 23,8 (0,0–37,4) mies. (cut-off: 08.05.2017) VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies. Analiza II: 36,0 (bd) (cut-off: 08.05.2018).		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (stratyfikacja uwzględniająca obecność delekcji 17p (obecność vs brak), status odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (PBL wysokiego ryzyka vs PBL niskiego ryzyka) oraz region geograficzny (USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna i Wschodnia vs Azja)		
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, randomizacja centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS		
Zaślepienie	NIE		
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)		

MURANO

Utrata z badania (n (%))	Analiza I: <u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 7 (4) vs 7 (4) <u>Zaprzestanie leczenia:</u> VEN + RTX 15 (8), RTX 13 (7), VEN w monoterapii 49 (25) vs BEND + RTX 27 (14) <u>Utrata z badania:</u> 23 (12) vs 51 (26)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1)
Lokalizacja badania	Australia, Nowa Zelandia, Ameryka Płn., Europa, Azja, Rosja
Sponsor badania	AbbVie, Genetech
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: PFS w ocenie badacza (w USA w ocenie niezależnego komitetu IRC)

KOMENTARZ

-

- a) Dane dla liczby pacjentów 194 w grupie VEN + RTX i 194 w grupie BEND + RTX
 b) Dane dla liczby pacjentów 130 w grupie VEN + RTX i 140 w grupie BEND + RTX. Brak danych dla 9% pacjentów z grupy VEN + RTX i 14% pacjentów z grupy BEND + RTX.
 c) Dane dla liczby pacjentów 173 w grupie VEN + RTX i 169 w grupie BEND + RTX.
 d) Dane dla liczby pacjentów 192 w grupie VEN + RTX i 184 w grupie BEND + RTX.
 e) Dane dla liczby pacjentów 171 w grupie VEN + RTX i 158 w grupie BEND + RTX.
 f) Dane dla liczby pacjentów 180 w grupie VEN + RTX i 180 w grupie BEND + RTX.

B.2. Charakterystyka badań dla IBR**RESONATE**

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii ibrutinibem z terapią ofatumumabem u pacjentów z nawrotową lub oporną PBL lub SLL.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL lub SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008; 3) co najmniej 1 wcześniejszy schematy leczenia PBL/SLL; 4) pacjenci nie będący odpowiednimi kandydatami do leczenia analogami puryn lub nie mogący przyjmować powtórnego leczenia analogami puryn (z powodu zbyt krótkiego okresu bez progresji choroby po immunoterapii lub występowania chorób współistniejących, z uwagi na wiek (≥ 70 lat) lub delecję chromosomu 17p13.1); 5) wynik w skali ECOG 0–1; 6) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: ≥ 750 komórek/ μ l; 7) liczba płytek krwi $\geq 30\ 000$ komórek/ μ l 8) prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby; 9) mierzalna choroba węzłowa przy użyciu TK

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) zdiagnozowany chłoniak lub białaczka OUN; 2) transformacja Richter'a lub PLL; 3) brak potwierdzenia z badań cytogenetycznych i/lub FISH obecności delecji p17 przed randomizacją; 4) niekontrolowana AIHA lub ITP; 5) wcześniejsze leczenie IBR lub OFA; 6) chemioterapia, napromienianie wiązką zewnętrzną, terapia przeciwciałami lub terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 7) stosowanie kortykosteroidów w dawce >20 mg w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 8) autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 9) allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy lub jakkolwiek dowód aktywnej GVHD lub konieczność zastosowania leczenia immunosupresantami w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 10) występowanie innego nowotworu (z wyjątkiem kilku typów raka skóry oraz nowotworów leczonych z intencją wyleczenia i bez objawów/dowodów aktywnej choroby przez >3 lata; 11) aktywny wirus zapalenia wątroby typu B lub C, zakażenie HIV; 12) niekontrolowana aktywna ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna; 13) udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 14) stosowanie warfaryny lub ekwiwalentu lub silnych inhibitorów CYP3A4/5.

POPULACJA	IBR	OFA
Liczebność grupy	195	196
Płeć męska (%)	66	70
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	67 (30–86)	67 (37–88)
Czas trwania choroby w mies.: mediana (zakres)	92 (5–329)	91 (6–346)
Odsetek pacjentów z PBL (%)	95	96

RESONATE			
Rasa (%)	Kaukaska	89	90
	Azjatycka	2	1
	Inne	9	9
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	41	41
	1	59	59
	2	0	0
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	3	1
	I	26	21
	II	15	20
	III	12	18
	IV	44	40
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	18	18
	B	29	29
	C	52	53
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	bd	bd
	nawrotowa	bd	bd
del17p (%)		32	33
mTP53 (%)		51 ^a	46 ^a
Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	18	27
	2	29	27
	≥3	53	46
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	IBR: po 420 mg/dobę podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OFA: iv w 12 dawkach (1 tydz. 300 mg, 2–8 tydz. 2 000 mg/tydz., 12, 16, 20 i 24 tydz. 2 000mg/4 tyg.) przez 24 tyg. podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Kointerwencje	Premedykacja przed podaniem OFA (profilaktyka reakcji alergicznych)		
Cross-over w przypadku progresji choroby	Dopuszczony		
Okres interwencji: mediana (zakres)	IBR: 8,6 (bd) mies. OFA: 5,3 (bd) mies.		
Okres obserwacji [mies.]	W ramach badania przeprowadzono analizy: Analiza I: 9,4 (0,1–16,6) mies. (cut-off: 06.11.2013) IBR: 9,6 (0,33–16,62), OFA: 9,2 (0,07–16,49) Analiza II: 16,0 (bd) mies. IBR: 16,4 (bd–24,0) mies., OFA 11,9 (bd–24,0) Analiza III: 19 (bd–26) mies. Analiza IV: 48 (bd) mies. IBR: 44 (bd–53) mies.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		

RESONATE	
Testowana hipoteza	Superiority
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa, ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Ameryka Płn. vs reszta świata), obecność delekcji 17p (obecność vs nie), oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs nie)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IWRS
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku),
Utrata z badania (n (%))	Analiza I: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0 (0) vs 5 (3) Zaprzestanie leczenia: 27 (14) vs 71 (36)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)
Lokalizacja badania	Australia, Ameryka Płn., Europa
Sponsor badania	Pharmacyclics LLC., Janssen Research&Development LCC
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: PFS w ocenie IRC wg kryteriów IWCLL 2008 Pozostałe PK: PFS w ocenie badacza wg kryteriów IWCLL 2008, OS, ORR w ocenie IRC i badacza wg kryteriów IWCLL 2008, toksyczność terapii, bezpieczeństwo terapii, jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz FACiT-Fatigue, wyn ki badań laboratoryjnych i funkcji życiowych. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.

KOMENTARZ

-

a) Obecność mutacji TP53 oceniano u 154 pacjentów z grupy IBR i u 149 pacjentów z grupy OFA.

Huang 2017

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu względem rytuksymabu u pacjentów z nawrotową lub oporną PBL lub SLL

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL lub SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008; 3) co najmniej 1 wcześniejszy schematy leczenia PBL/SLL; 4) pacjenci nie nadający się do leczenia analogami puryn; 5) ogólny stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: > 750 komórek/ μ l; 7) liczba płytek krwi $> 30\ 000$ komórek/ μ l; 8) wynik ALAT i ASPAT $< 2,5$ ULN, bilirubiny $\leq 1,5$ ULN, klirensu kreatyniny ≥ 30 ml/min; 9) mierzalna choroba węzłowa przy użyciu TK

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) oporność na wcześniejsze leczenie RTX (nawrót w ciągu 6 mies. po zakończeniu leczenia RTX); 2) chemioterapia, napromienianie wiązką zewnętrzną, terapia przeciwciałami lub terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; 3) autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 4) przeszczep komórek macierzystych; 5) zdiagnozowana białaczka lub chłoniak OUN lub transformacja Richter'a; 6) stosowanie kortykosteroidów (> 20 mg) w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku; 7) stosowanie warfaryny lub antagonistów witaminy K; 8) stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4/5; 9) inne nowotwory w wywiadzie (za wyjątkiem kilku typów raka skóry); aktywna, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; 10) aktywny wirus zapalenia wątroby typu B lub C lub wirus HIV.

POPULACJA	IBR	RTX
Liczebność grupy	106	54
Płeć męska (%)	73	67
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (39–87)	67 (21–86)
Czas trwania choroby w mies.: mediana (zakres)	40 (0,0–405,4)	45,9 (3,8–283,5)

Huang 2017			
Pacjenci z PBL (%)		94	94
Rasa (%)	Kaukaska	13	15
	Azjatycka	87	83
	Inne	0	2
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	51	43
	1	49	57
	2	0	0
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%) ^a	0	0	0
	I	9	22
	II	11	6
	III	18	18
	IV	62	55
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%) ^b	A	2	8
	B	25	20
	C	73	73
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	bd	bd
	nawrotowa	bd	bd
del17p (%)		22	24
mTP53 (%)		bd	bd
Liczba wcześniejszych terapii (%) ^c	1	52	43
	2	23	20
	≥3	25	37
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	IBR: po 420 mg/dobę podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	RTX: 375 mg/m ² p.c. podawany <i>iv</i> w 1 dniu 1-cyklu oraz 500 mg/m ² w 15 dniu 1-cyklu, 500 mg/m ² w 1 dniu 1-cyklu i 15 dniu 2-cyklu, 500 mg/m ² w 1 dniu w cyklach 3–6, podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Kointerwencje	aspiryna		
Cross-over w przypadku progresji choroby	Dopuszczony		
Okres interwencji: mediana (zakres)	IBR: 16,4 (bd) mies. RTX: 4,6 (bd) mies.		
Okres obserwacji: mediana (zakres) [mies.]	17,8 (bd) mies. cut-off: 14.04.2016 r.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		

Huang 2017	
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa, ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p (obecność vs nie) oraz oporność na chemioterapię analogami puryn (obecność vs nie)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu centralnego systemu IWRS
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (n (%))	<u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 2 (2) vs 2 (4) <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 32 (30) vs 16 (30)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)
Lokalizacja badania	Chiny, Australia, Tajwan, Malesja
Sponsor badania	Pharmacyclics LLC., Janssen Research and Development LCC
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: PFS w ocenie badacza wg kryteriów IWCLL Pozostałe PK: ORR, OS, farmakokinetyka, bezpieczeństwo terapii: AE, wyniki badań laboratoryjnych i funkcji życiowych. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.03. (AE hematologiczne wg kryteriów IWCLL 2008)
KOMENTARZ	
-	

- a) Dane dla liczby pacjentów z PBL (N = 99 dla IBR, N = 51 dla RTX).
b) Dane dla liczby pacjentów z PBL (N = 100 dla IBR, N = 51 dla RTX).
c) Dane dla liczby pacjentów N = 105 dla IBR i N = 54 dla RTX.

B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 57.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
				Skuteczność	Bezpieczeństwo				
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	N	
MURANO	Uzasadnienie	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p (tak vs nie), status ryzyka odpowiedzi na leczenie (wysokie vs niskie), region geograficzny (USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna i Wschodnia vs Azja)	Centralne, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	Brak zaślepienia	PFS, ORR. CRR oceniała niezależnego komitetu (IRC) wg kryteriów IWCLL. W badaniu oceniano obiektywny punkt końcowy - OS, na który nie wpływa obecność zaślepienia lub wybrane pk analizowane w ramach oznaczeń w centralnym laboratorium (np. MRD). Brak informacji nt. zaślepienia oceny wyników jakości życia.	Bezpieczeństwo oceniane przez badacza	Analiza ITT, mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	Kompletne wynki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	N	
RESONATE	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p (obecność vs nie), oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs nie)	Centralne, przy użyciu systemu IWRS	Brak zaślepienia	PFS, ORR. CRR oceniała niezależnego komitetu (IRC) wg kryteriów IWCLL. W badaniu oceniano obiektywny punkt końcowy - OS, na który nie wpływa obecność zaślepienia.	Bezpieczeństwo oceniane przez niezależną komisję DMC.	Analiza ITT, mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	Kompletne wynki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	N	
Huang 2017	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p (obecność vs nie) oraz oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs nie)	Centralne, przy użyciu systemu IWRS	Brak zaślepienia	PFS, ORR oceniane były przez badacza wg kryteriów IWCLL 2008. W badaniu oceniano obiektywny punkt końcowy - OS, na który nie wpływa obecność zaślepienia.	Bezpieczeństwo oceniane przez niezależną komisję DMC.	Analiza ITT, mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo.	Kompletne wynki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-

Aneks C. Badania wykluczone

Tabela 59.
Badania wykluczone w ramach przeszukania dla VEN + RTX

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
1.	Abou Zahr 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Pharmacotherapy of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia.	Expert Opin Pharmacother. 2017 Jun;18(9):857-873.
2.	Gonçalves 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases	American Journal of Hematology. 2017;92:E171-E173
3.	King 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Venetoclax: A First-in-Class Oral BCL-2 Inhibitor for the Management of Lymphoid Malignancies.	Ann Pharmacother. 2017 May;51(5):410-416.
4.	Mato 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in CLL: results from a large multi-center study of 683 US-patients.	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states, 2016;128
5.	Mato 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Characterization of real world survival outcomes among older adults with chronic lymphocytic leukemia receiving second line treatment in the pre novel-agents era: an analysis of the 2007-2013 SEER-medicare.	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016, 2016;128
6.	Mato 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients.	Ann Oncol. 2017 May 1;28(5):1050-1056.
7.	Sampath 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	Combination of the glycoengineered type ii cd20 antibody obinutuzumab with the novel bcl-2 selective inhibitor venetoclax induces robust cell death in nhl models and cll patient samples	Haematologica. 2016;101:568
8.	NCT02950051 2016	Komparator	Niezgodne komparatory (schemat FCR/BEND + RTX, VEN+OBI, VEN+OBI+IBR).	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation.	https://clinicaltrials.gov/show/nct02950051 . 2016
9.	Anderson 2017	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Durability of responses on continuous therapy and following drug cessation in deep responders with venetoclax and rituximab	Haematologica. 2017;102:70

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
10.	Brander 2016	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Durable treatment-free remission and effective retreatment in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia who achieved a deep response with venetoclax combined with rituximab.	Haematologica. 2016;101:568
11.	Brander 2016	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Detailed safety analysis of venetoclax combined with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia	Blood. 2016;128:
12.	Brander 2018	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Durability of responses on continuous therapy and following drug cessation in deep responders with venetoclax and rituximab	British Journal of Haematology. 2018;181:71-72
13.	Gopalakrishnan 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza.	Sustained minimal residual disease negativity predicted in chronic lymphocytic leukemia patients treated with venetoclax combination therapy for 2 years: An integrated mechanistic analysis of multiple phase I and II studies.	Blood. 2017;130:
14.	Ma 2014	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Interim results of a phase 1b study	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:
15.	Ma 2015	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Deep and durable responses following venetoclax (ABT-199 / GDC-0199) combined with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Results from a phase 1B study	Blood. 2015;126:830
16.	Roberts 2014	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Interim results of a phase 1B study	Haematologica. 2014;99:249
17.	Roberts 2014	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Determination of recommended phase 2 dose of ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients with relapsed / refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL).	Blood. 2014;124:
18.	Roberts 2015	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) combined with rituximab induces deep responses in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia.	Haematologica. 2015;100:154
19.	Roberts 2016	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Impact of adding rituximab to venetoclax on the rate, quality, and duration of response in patients with relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukaemia: a cross-study multivariable analysis.	Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark. 2016;101:51-52
20.	Seymour 2017	Metodyka	Badanie ustalające dawkę.	Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study.	Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):230-240

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
21.	Tam 2015	Metodyka	Analiza pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznych VEN pochodzących z jednego ośrodka – dane łączne dla pacjentów otrzymujących VEN w monoterapii oraz VEN + RTX	Favorable patient survival after failure of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) therapy for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Blood. 2015;126:2939
22.	Agarwal 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (wyniki dla farmakokinetyki)	Pharmacokinetics of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 murano study.	Clinical Pharmacology in Drug Development. 2018;7:9-11
23.	Boddy 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Frontline Therapy of CLL: Evolving Treatment Paradigm.	Curr Hematol Malig Rep. 2018 Apr;13(2):69-77.
24.	Bose 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia	F1000Research. 2017;6:
25.	Burger J.A. 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Targeted agents for the frontline management of chronic lymphocytic leukemia.	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2016;14:7-12
26.	Chonghaile 2018	Typ publikacji	Streszczenie wyników badania MURANO.	Fighting leukemia with "duel"-targeted therapy.	Science Translational Medicine. 2018;10:
27.	Crombie 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Venetoclax for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia.	Future Oncol. 2017 Jun;13(14):1223-1232.
28.	Ioannou 2018	Typ publikacji	Komentarz.	Combination targeted therapy in chronic lymphocytic leukaemia – can pre-clinical studies translate to the clinic?	British Journal of Haematology. 2018;182:315-316
29.	Killock 2018	Typ publikacji	Streszczenie wyników badania MURANO.	Venetoclax-rituximab holds substantial promise in CLL.	Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jun;15(6):344-345.
30.	Lew 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Clinicopathological features and outcomes of progression for chronic lymphocytic leukaemia (CLL) treated with the BCL2 inh bitor venetoclax.	Blood. 2016;128:
31.	O'Reilly 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of Front-line Treatment Options, With a Focus on Elderly CLL Patients.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2018;18:249-256
32.	Robak 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia.	Seminars in Oncology. 2016;43:280-290
33.	Rodrigues 2017	Typ publikacji	Erratum do wytycznych.	Erratum to "Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: Recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia" [Rev Bras Hematol Hemoter. 2016;38(4):346–357] (S1516848416300755) (10.1016/j.bjhh.2016.07.004)	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2017;39:93-94

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
34.	Stirrup 2018	Typ publikacji	Streszczenie wyników badania MURANO	Venetoclax plus rituximab for chronic lymphocytic leukaemia.	Lancet Oncol. 2018 May;19(5):e233
35.	Thompson 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Agents: A Review.	JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):394-400
36.	Wanner 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa.	Chronic lymphocytic leukemia at ASH 2017.	Memo. 2018;11(2):105-108.
37.	Zaman 2016	Typ publikacji	Odpowiedź do redakcji.	New agents to treat chronic lymphocytic Leukemia.	New England Journal of Medicine. 2016;374:2185
38.	Strati 2017	Typ publikacji.	Komentarz.	Treatment for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: an ongoing challenge.	The Lancet Haematology. 2017;4:e97-e98
39.	Howard 2016	Inne	Przegląd systematyczny nie uwzględniający wyników badania MURANO (nieaktualny).	Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review.	Ann Hematol. 2016 Mar;95(4):563-73.

Tabela 60.
Badania wykluczone w ramach przeszukania dla badań RCT dla IBR

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
1.	Burger 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Randomized trial of ibrutinib versus ibrutinib plus rituximab (IB+R) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Blood. 2017;130:
2.	Mato 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in CLL: results from a large multi-center study of 683 US-patients	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016.. 2016;128:
3.	Ahn 2018	Metodyka	Badanie nRCT	Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study	Blood. 2018;131:2357-2366
4.	Barriento 2018	Metodyka	Badanie kinetyki limfocytozy u pacjentów z PBL leczonych IBR w monoterapii	Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib.	Leuk Lymphoma. 2018 Oct 2:1-6.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
5.	Coutre 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza	Integrated and long-term safety analysis of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL)	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. 2016;128:
6.	Coutré 2017	Metodyka	Porównanie terapii IBR u pacjentów z uprzednio leczonych vs nieleczonych.	Extended treatment with single-agent ibrutinib at the 420 mg dose leads to durable responses in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Clinical Cancer Research. 2017;23:1149-1155
7.	Doubek 2016	Metodyka	Porównanie skuteczności klinicznej IBR ze skutecznością w praktyce.	Single-agent brutinib vs standard of care for patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): An adjusted comparison of resonate™ with the cclear database	Haematologica. 2016;101:230-231
8.	Hillmen 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza	Comparing single-agent brutinib, bendamustine plus rituximab (BR) and ibrutin b plus BR in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials	Indian journal of hematology and blood transfusion. Conference: 57th annual conference of indian society of hematology and blood transfusion, ISHBT 2016. India. 2016;32:S435
9.	Jones 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza	Evaluation of 243 patients with deletion 17p chronic lymphocytic leukemia treated with Ibrutin b: a cross-study analysis of treatment outcomes	Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark. 2016;101:150
10.	Jones 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza	Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials	British Journal of Haematology. 2018;182:504-512
11.	Kipps 2017	Metodyka	Analiza czynników ryzyka.	Integrated analysis: Outcomes of brutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia (CLL/SLL) with high-risk prognostic factors	Hematological Oncology. 2017;35:109-111
12.	Kipps 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza	Unmutated IGHV is not an adverse predictor of outcome to therapy with ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	Cancer Research. 2017;77:
13.	O'Brien 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza	Single-agent ibrutinib in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience	Blood. 2018;131:1910-1919
14.	O'Brien 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza	Prognostic factors for complete response to ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia: A pooled analysis of 2 clinical trials	JAMA Oncology. 2018;4:712-716

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
15.	Salles 2016	Metodyka	Porównanie skuteczności klinicznej IBR ze skutecznością w praktyce.	Single-agent brutinib 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. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. 2016;128:
16.	Smet 2017	Metodyka	Analiza kosztów.	Cost-effectiveness of ibrutinib as frontline treatment for adult patients with chronic lymphocytic leukemia in uelgium	Value in Health. 2017;20:A108
17.	Sorensen 2017	Metodyka	Przegląd systematyczny.	Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia.	Clin Ther. 2017 Jan;39(1):178-189.e5.
18.	Tam 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza	Effect of single-agent ibrutin b on tumor debunking and reductions in tumor lysis syndrome (TLS) risk in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Hematological Oncology. 2017;35:233-234
19.	Welten 2016	Metodyka	Analiza kosztów.	Cost-effectiveness of ibrutin b in adult patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands	Value in Health. 2016;19:A737
20.	Coutre 2018	Typ publikacji	List do redakcji	Survival adjusting for crossover: Phase 3 study of ibrutin b vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Haematologica. 2018;103:e249-e251
21.	O'Brien 2016	Typ publikacji	Wywiad.	Considerations in the frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2016;14:970-973

Aneks D. Dodatkowe dane dla analizy bezpieczeństwa w badaniu MURANO

Tabela 61.
Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem VEN w badaniu MURANO (analiza cząstkowa II)

Punkt końcowy	VEN + RTX [Okres leczenia terapią skojarzoną]	VEN [Okres leczenia monoterapią]
	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	192/194 (99)	151/171 (88)
AE 3 lub 4 stopnia	145/194 (75)	59/171 (35) ^a
AE prowadzące do zaprzestania terapii VEN	15/194 (8)	17/171 (10)
AE prowadzące do redukcji dawki	24/194 (12)	7/171 (4)
AE prowadzące do przerw w dawkowaniu (AE leading to dose interruption)	125/194 (64)	44/171 (26)
Zgony z powodu AE	8/194 (4)	7/171 (4)

OKRES OBSERWACJI: Analiza II: mediana 36,0 mies.

a) Do najczęściej występujących AE 3 lub 4 stopnia należą: neutropenia, anemia, trombocytopenia oraz zakażenia.

Aneks E. Dodatkowe dane dla skuteczności i bezpieczeństwa IBR

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentów z del17p i/lub mTP53, natomiast profil bezpieczeństwa analizowano w odniesieniu do ogólnej populacji badań.

E.1. Porównanie IBR vs OFA – badanie RESONATE

E.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Tabela 62.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	IBR		OFA		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Ocena IRC						
Analiza I / OB: 9,4	63	NR [bd]	64	5,8 mies. [bd]	0,25 [0,14; 0,45]	<0,0001
Analiza III / OB: 19	63	NR	64	bd	0,129 [0,073; 0,227]	<0,0001
OB: 48	63	bd	64	bd	bd	IS

NR– *not reached*

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 63.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z mTP53 dla porównania IBR vs OFA

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	IBR		OFA		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Ocena IRC						
Analiza III / OB: 19	79	NR	68	bd	0,148 [0,089; 0,246]	<0,0001
OB.: 48	79	bd	68	bd	bd	IS

NR– *not reached*

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 64.

Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	IBR	OFA	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
		n/N (%)	n/N (%)			
Ocena badacza						
Analiza I / OB: 9,4	6	52/63 (83)	31/64 (49)	1,70 [1,29; 2,25]	3 [3; 6]	bd
Analiza III / OB: 19	12	50/63 (79)	11/64 (17)	4,62 [2,66; 8,02]	2 [2; 3]	<0,001
	18	45/63 (71)	4/64 (7)	11,43 [4,37; 29,90]	2 [2; 2]	<0,0001
OB.: 48	36	bd	bd	bd	bd	IS

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 65.

Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z mTP53 dla porównania IBR vs OFA

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	IBR	OFA	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
		n/N (%)	n/N (%)			
Ocena badacza						
Analiza III / OB: 19	12	61/79 (77)	12/68 (17)	4,38 [2,58; 7,41]	2 [2; 3]	<0,001
	18	52/79 (66)	0/68 (0)	90,56 [5,70; 1439,91]	2 [2; 2]	<0,0001
OB: 48	36	bd	bd	bd	bd	IS

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

E.1.2. Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 66.

Przeżycie całkowite w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	IBR		OFA		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I / OB: 9,4	63	bd	64	bd	0,46 [0,20; 1,07]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

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

E.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 67.
Ogólna odpowiedź na leczenie w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs OFA

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	IBR	OFA	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
	n/N (%)	n/N (%)			
Analiza II / OL: 16 ^b	bd (86) ^b	bd (19) ^c	ND	ND	<0,0001
Analiza II / OB: 19	56/63 (89)	13/64 (20)	4,38 [2,67; 7,16]	2 [2; 2]	<0,0001

a) Wartości raportowane przez autorów badania.
b) Okres leczenia 16 mies. dla IBR oraz 5 mies. dla OFA.
c) Nie podano liczebności pacjentów z del(17p).

Tabela 68.
Ogólna odpowiedź na leczenie w subpopulacji badania RESONATE – pacjenci z mTP53 dla porównania IBR vs OFA

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	IBR	OFA	RR [95%CI]	NNT [95% CI]	p ^a
	n/N (%)	n/N (%)			
Analiza II / OL: 16 ^b	bd (80) ^b	bd (16) ^c	ND	ND	<0,0001
Analiza II / OB: 19	72/79 (91)	13/68 (19)	4,77 [2,91; 7,81]	2 [2; 2]	<0,0001

a) Wartości raportowane przez autorów badania.
b) Okres leczenia 16 mies. dla IBR oraz 5 mies. dla OFA.
c) Nie podano liczebności pacjentów z mTP53.

E.1.4. Bezpieczeństwo

Tabela 69.
Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania IBR względem OFA w badaniu RESONATE

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa OB. (mies.) mediana	IBR	OFA	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
AE						
AE ogółem	Analiza I / OB: 9,4	194/195 (99)	187/191 (98)	1,02 [0,99; 1,04]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
AE 3 lub 4 stopnia	Analiza I / OB: 9,4	99/195 (51)	74/191 (39)	1,31 [1,05; 1,64]	NNH = 8 [4; 45]	bd
AE ≥ 3 stopnia	Analiza I / OB: 9,4	111/195 (57)	90/191 (47)	1,21 [0,995; 1,47]	0,10 [-0,001; 0,20]	bd
Zaprzestanie terapii						
Zaprzestanie terapii z powodu AE	Analiza I / OB: 9,4	8/195 (4)	7/191 (4)	1,12 [0,41; 3,03]	-0,004 [-0,03; 0,04]	bd
	Analiza II / OB: 16	13/195 (7) ^a	7/191 (4) ^a	1,82 [0,74; 4,46]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	Analiza II / OB: 19	13/195 (7)	bd	bd	bd	bd
	Analiza II / OB: 48	23/195 (12) ^b	bd	bd	bd	bd
Redukcja dawki						
Redukcja dawki z powodu AE	Analiza I / OB: 9,4	8/195 (4)	bd	bd	bd	bd
SAE						
SAE ogółem	Analiza I / OB: 9,4	81/195 (42)	58/191 (30)	1,37 [1,04; 1,80]	NNH = 8 [4; 60]	bd

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa OB. (mies.) mediana	IBR	OFA	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Zgony						
Ogółem	Analiza I / OB: 9,4	8/195 (4)	9/191 (5)	0,87 [0,34; 2,21]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
	Analiza II / OB: 19	10/195 (5)	bd	bd	bd	bd

a) Do zaprzestania terapii z powodu AE nie wliczano zgonów.

b) Prawdopodobnie do zaprzestania terapii z powodu AE wliczano także zgony.

Tabela 70.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia oraz 3. lub 4. stopnia dla porównania IBR względem OFA w badaniu RESONATE

Domena	IBR	OFA	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
Bez względu na stopień^a					
Zakażenia	137/195 (70)	103/191 (54)	1,30 [1,11; 1,53]	NNH = 6 [3; 14]	bd
Biegunka	93/195 (48)	34/191 (18)	2,68 [1,91; 3,76]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Zdarzenia zw. z krwawieniem	86/195 (44)	23/191 (12)	3,66 [2,42; 5,54]	NNH = 3 [2; 4]	bd
Zmęczenie	54/195 (28)	57/191 (30)	0,93 [0,68; 1,27]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
Nudności	51/195 (26)	35/191 (18)	1,43 [0,97; 2,09]	0,08 [-0,004; 0,16]	bd
Gorączka	46/195 (24)	28/191 (15)	1,61 [1,05; 2,46]	NNH = 11 [5; 87]	bd
Anemia	44/195 (23)	33/191 (17)	1,31 [0,87; 1,96]	0,05 [-0,03; 0,13]	bd
Neutropenia	42/195 (22)	28/191 (15)	1,47 [0,95; 2,27]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
Kaszel	38/195 (19)	44/191 (23)	0,85 [0,58; 1,24]	-0,04 [-0,12; 0,05]	bd
Trombocytopenia	33/195 (17)	22/191 (12)	1,47 [0,89; 2,43]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
Ból stawów	34/195 (17)	13/191 (7)	2,56 [1,40; 4,70]	NNH = 9 [5; 23]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	31/195 (16)	20/191 (10)	1,52 [0,90; 2,57]	0,05 [-0,01; 0,12]	bd
Zaparcie	30/195 (15)	18/191 (9)	1,63 [0,94; 2,83]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd
Wymioty	28/195 (14)	12/191 (6)	2,29 [1,20; 4,36]	NNH = 12 [7; 48]	bd
Ból głowy	27/195 (14)	11/191 (6)	2,40 [1,23; 4,71]	NNH = 12 [7; 45]	bd
Wybroczyny	27/195 (14)	2/191 (1)	13,22 [3,19; 54,84]	NNH = 7 [5; 12]	bd
Skurcz mięśni	25/195 (13)	16/191 (8)	1,53 [0,84; 2,77]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
Duszność	23/195 (12)	20/191 (10)	1,13 [0,64; 1,98]	0,01 [-0,05; 0,08]	bd
Obrzęk obwodowy	22/195 (11)	15/191 (8)	1,44 [0,77; 2,68]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd
Ból pleców	22/195 (11)	12/191 (6)	1,80 [0,91; 3,53]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd
Zapalenie zatok	21/195 (11)	12/191 (6)	1,71 [0,87; 3,39]	0,04 [-0,01; 0,10]	bd
Zawroty głowy	22/195 (11)	10/191 (5)	2,15 [1,05; 4,43]	NNH = 16 [8; 167]	bd
Stłuczenie	21/195 (11)	6/191 (3)	3,43 [1,41; 8,31]	NNH = 13 [7; 38]	bd
Zapalenie jamy ustnej	21/195 (11)	4/191 (2)	5,14 [1,80; 14,70]	NNH = 11 [7; 25]	bd
Ból w kończynie	20/195 (10)	8/191 (4)	2,45 [1,11; 5,42]	NNH = 16 [8; 105]	bd
Zapalenie płuc	19/195 (10)	13/191 (7)	1,43 [0,73; 2,82]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd

Domena	IBR	OFA	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
Zapalenie układu moczowego	19/195 (10)	10/191 (5)	1,86 [0,89; 3,90]	0,05 [-0,01; 0,10]	bd
Ból mięśniowy	19/195 (10)	7/191 (4)	2,66 [1,14; 6,18]	NNH = 16 [9; 87]	bd
Rozmyte widzenie	19/195 (10)	6/191 (3)	3,10 [1,27; 7,60]	NNH = 15 [8; 56]	bd
Nocne poty	10/195 (5)	24/191 (13)	0,41 [0,20; 0,83]	NNT = 14 [8; 56]	bd
Obwodowa neuropatia czuciowa	8/195 (4)	24/191 (13)	0,33 [0,15; 0,71]	NNT = 12 [8; 34]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	0/195 (0)	53/191 (28)	0,01 [0,001; 0,15]	NNT = 4 [3; 5]	bd
Zmniejszenie klirensu kreatyniny	31/195 (16)	32/191 (17)	0,95 [0,60; 1,49]	-0,01 [-0,08; 0,07]	bd
3. lub 4. stopnia					
Zakażenia	47/195 (24)	42/191 (22)	1,10 [0,76; 1,58]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
Biegunka	8/195 (4)	3/191 (2)	2,61 [0,70; 9,70]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
Zmęczenie	4/195 (2)	3/191 (2)	1,31 [0,30; 5,76]	0,005 [-0,02; 0,03]	bd
Nudności	3/195 (2)	0/191 (0)	6,86 [0,36; 131,87]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd
Gorączka	3/195 (2)	2/191 (1)	1,47 [0,25; 8,70]	0,005 [-0,02; 0,03]	bd
Anemia	9/195 (5)	15/191 (8)	0,59 [0,26; 1,31]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
Neutropenia	32/195 (16)	26/191 (14)	1,21 [0,75; 1,94]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
Kaszel	0/195 (0)	2/191 (1)	0,20 [0,01; 4,05]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Trombocytopenia	11/195 (6)	8/191 (4)	1,35 [0,55; 3,28]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
Ból stawów	2/195 (1)	0/191 (0)	4,90 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	1/195 (1)	3/191 (2)	0,33 [0,03; 3,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaparcie	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Wymioty	0/195 (0)	1/191 (1)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Ból głowy	2/195 (1)	0/191 (0)	4,90 [0,24; 101,36]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Wybroczyny	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Skurcz mięśni	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Duszność	4/195 (2)	1/191 (1)	3,92 [0,44; 34,74]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Obrzęk obwodowy	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Ból pleców	2/195 (1)	1/191 (1)	1,96 [0,18; 21,43]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zapalenie zatok	1/195 (1)	0/191 (0)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zawroty głowy	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Słuczenie	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Zapalenie jamy ustnej	1/195 (1)	1/191 (1)	0,98 [0,06; 15,55]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
Ból w kończynie	1/195 (1)	0/191 (0)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Zapalenie płuc	13/195 (7)	9/191 (5)	1,41 [0,62; 3,23]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Zapalenie układu moczowego	7/195 (4)	1/191 (1)	6,86 [0,85; 55,20]	NNH = 32 [17; 382]	bd
Ból mięśniowy	1/195 (1)	0/191 (0)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Rozmyte widzenie	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd

Domena	IBR	OFA	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Nocne poty	1/195 (1)	0/191 (0)	2,94 [0,12; 71,69]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Obwodowa neuropatia czuciowa	0/195 (0)	0/191 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	0/195 (0)	6/191 (3)	0,08 [0,004; 1,33]	NNT = 32 [18; 206]	bd
Poważne krwotoki	2/195 (1)	3/191 (3)	0,65 [0,11; 3,86]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: OB.: mediana 9,4 mies.

a) Raportowano AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

Tabela 71.

Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania IBR względem OFA w badaniu RESONATE

Domena	IBR	OFA	p
	n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	8/195 (4)	11/191 (6)	bd
Gorączka neutropeniczna	3/195 (2)	4/191 (2)	bd
Anemia	2/195 (1)	4/191 (2)	bd
Zaburzenia sercowe	13/195 (7)	6/191 (3)	bd
Migotanie przedsionków	6/195 (3)	1/191 (1)	bd
Zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania	12/195 (6)	4/191 (2)	bd
Gorączka	6/195 (3)	4/191 (2)	bd
Zakażenia i zarażenia	46/195 (24)	39/191 (20)	bd
Zapalenie płuc	17/195 (9)	12/191 (6)	bd
Infekcje płuc	5/195 (3)	0/191 (0)	bd
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	4/195 (2)	2/191 (1)	bd
Zapalenie dróg moczowych	4/195 (2)	0/191 (0)	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	1/195 (1)	4/191 (2)	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: OB.: mediana 9,4 mies.

a) Raportowano SAE występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

Tabela 72.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia oraz 3. lub 4. stopnia dla ramienia IBR w badaniu RESONATE

Domena	Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)		
	Analiza II / OB: 16	Analiza III / OB: 19	OB: 48
Bez względu na stopień			
Biegunka	101/195 (52)	105/195 (54)	bd
Zmęczenie	64/195 (33)	67/195 (34)	bd
Nudności	60/195 (31)	61/195 (31)	bd
Gorączka	bd	58/195 (30)	bd
Kaszel	bd	51/195 (26)	bd
Neutropenia	bd	50/195 (26)	bd

Domena	Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)		
	Analiza II / OB: 16	Analiza III / OB: 19	OB: 48
Anemia	bd	49/195 (25)	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	47/195 (24)	49/195 (25)	bd
Obrzęk obwodowy	bd	38/195 (19)	bd
Zapalenie zatok	bd	37/195 (19)	bd
Ból stawów	bd	36/195 (18)	bd
Ból mięśniowy	bd	36/195 (18)	bd
Zaparcie	bd	35/195 (18)	bd
Ból głowy	bd	33/195 (17)	bd
Zapalenie płuc	bd	33/195 (17)	bd
Trombocytopenia	bd	33/195 (17)	bd
Wymioty	bd	33/195 (17)	bd
Nadciśnienie	bd	23/195 (12)	bd
Migotanie przedsionków	13/195 (7)	13/195 (7)	bd
Poważne krwotoki	bd	bd	12/195 (6)
3. lub 4. stopnia			
Biegunka	bd	9/195 (5)	bd
Zmęczenie	bd	7/195 (4)	bd
Nudności	bd	3/195 (2)	bd
Gorączka	bd	3/195 (2)	bd
Kaszel	bd	1/195 (1)	bd
Neutropenia	35/195 (18) ^a	38/195 (19)	bd
Anemia	12/195 (6)	12/195 (6)	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	bd	1/195 (1)	bd
Obrzęk obwodowy	bd	0/195 (0)	bd
Zapalenie zatok	bd	1/195 (1)	bd
Ból stawów	bd	3/195 (2)	bd
Ból mięśniowy	bd	1/195 (1)	bd
Zaparcie	bd	0/195 (0)	bd
Ból głowy	bd	3/195 (2)	bd
Zapalenie płuc	21/195 (11) ^a	20/195 (10)	bd
Trombocytopenia	12/195 (6) ^a	11/195 (6)	bd
Wymioty	bd	0/195 (0)	bd
Nadciśnienie	12/195 (6) ^a	12/195 (6)	16/195 (8) ^a
Migotanie przedsionków	7/195 (4) ^a	7/195 (4) ^a	12/195 (6) ^a
Infekcje	59/195 (30) ^a	bd	bd

a) Raportowane AE ≥3 stopnia.

E.2. Porównanie IBR vs RTX – badanie Huang 2017

E.2.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Tabela 73.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacji badania Huang 2017 – pacjenci z del17p dla porównania IBR vs RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	IBR		RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Ocena badacza						
Analiza I / OB: 17,8	26	bd	14	bd	0,196 [0,067; 0,570]	bd

NR – not reached

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

E.2.2. Bezpieczeństwo

Tabela 74.

Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania IBR względem RTX w badaniu Huang 2017

Punkt końcowy	IBR	RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
AE					
AE ogółem	103/104 (99)	47/52 (90)	1,10 [1,001; 1,20]	NNH = 11 [5; 235]	bd
AE związane z leczeniem	95/104 (91)	36/52 (69)	1,32 [1,09; 1,60]	NNH = 4 [2; 11]	bd
AE ≥3 stopnia	86/104 (83)	31/52 (60)	1,39 [1,09; 1,76]	NNH = 4 [2; 12]	bd
Zaprzestanie terapii					
Zaprzestanie terapii z powodu AE	13/104 (13)	4/52 (8)	1,63 [0,56; 4,74]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd
SAE					
SAE ogółem	45/104 (43)	17/52 (33)	1,32 [0,85; 2,07]	0,11 [-0,05; 0,26]	bd
SAE związane z leczeniem	25/104 (24)	10/52 (19)	1,25 [0,65; 2,40]	0,05 [-0,09; 0,18]	bd
AE ≥3 stopnia	41/104 (39)	16/52 (31)	1,28 [0,80; 2,05]	0,09 [-0,07; 0,24]	bd
Zgony					
Z powodu AE	9/104 (9)	3/52 (6)	1,50 [0,42; 5,31]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd

OKRES OBSERWACJI: mediana okresu obserwacji 17,8 mies.

Tabela 75.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane dla porównania IBR względem RTX w badaniu Huang 2017

Domena	IBR	RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Bez względu na stopień^a					
Biegunka	35/104 (34)	3/52 (6)	5,83 [1,88; 18,08]	NNH = 3 [2; 5]	bd
Zmniejszenie liczby PLT	31/104 (30)	15/52 (29)	1,03 [0,62; 1,74]	0,01 [-0,14; 0,16]	bd

Domena	IBR	RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
Zmniejszenie liczby neutrofilii	28/104 (27)	21/52 (40)	0,67 [0,42; 1,05]	-0,13 [-0,29; 0,02]	bd
Kaszel	26/104 (25)	4/52 (8)	3,25 [1,20; 8,82]	NNH = 5 [3; 15]	bd
Gorączka	25/104 (24)	14/52 (27)	0,89 [0,51; 1,57]	-0,03 [-0,17; 0,12]	bd
Neutropenia	24/104 (23)	11/52 (21)	1,09 [0,58; 2,05]	0,02 [-0,12; 0,16]	bd
Wysypka	24/104 (23)	3/52 (6)	4,00 [1,26; 12,67]	NNH = 5 [3; 14]	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	23/104 (22)	6/52 (12)	1,92 [0,83; 4,42]	0,11 [-0,01; 0,22]	bd
Infekcja płuc	21/104 (20)	6/52 (12)	1,75 [0,75; 4,07]	0,09 [-0,03; 0,20]	bd
Zmęczenie	20/104 (19)	6/52 (12)	1,67 [0,71; 3,90]	0,08 [-0,04; 0,19]	bd
Trombocytopenia	17/104 (16)	3/52 (6)	2,83 [0,87; 9,23]	NNH = 9 [4; 94]	bd
Anemia	16/104 (15)	5/52 (10)	1,60 [0,62; 4,13]	0,06 [-0,05; 0,16]	bd
Zmniejszenie poziomu hemoglobiny	15/104 (14)	6/52 (12)	1,25 [0,52; 3,03]	0,03 [-0,08; 0,14]	bd
Zapalenie nosogardzieli	15/104 (14)	0/52 (0)	15,65 [0,95; 256,48]	NNH = 6 [4; 13]	bd
Nudności	15/104 (14)	1/52 (2)	7,50 [1,02; 55,23]	NNH = 8 [4; 20]	bd
Zaparcia	13/104 (13)	0/52 (0)	13,63 [0,83; 224,85]	NNH = 8 [5; 17]	bd
Zwiększenie liczby limfocytów	13/104 (13)	0/52 (0)	13,63 [0,83; 224,85]	NNH = 8 [5; 17]	bd
Leukocytoza	12/104 (12)	0/52 (0)	12,62 [0,76; 209,04]	NNH = 8 [5; 20]	bd
Owrzodzenie jamy ustnej	12/104 (12)	2/52 (4)	3,00 [0,70; 12,91]	0,08 [-0,004; 0,16]	bd
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	11/104 (11)	0/52 (0)	11,61 [0,70; 193,24]	NNH = 9 [5; 24]	bd
Zmniejszanie liczby leukocytów	6/104 (6)	9/52 (17)	0,33 [0,13; 0,89]	NNT = 9 [5; 311]	bd
Dreszcze	1/104 (1)	9/52 (17)	0,06 [0,01; 0,43]	NNT = 7 [4; 17]	bd
≥3 stopnia^a					
Biegunka	4/104 (4)	0/52 (0)	4,54 [0,25; 82,81]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
Zmniejszenie liczby PLT	8/104 (8)	3/52 (6)	1,33 [0,37; 4,82]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
Zmniejszenie liczby neutrofilii	19/104 (18)	13/52 (25)	0,73 [0,39; 1,36]	-0,07 [-0,21; 0,07]	bd
Kaszel	1/104 (1)	0/52 (0)	1,51 [0,06; 36,54]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Gorączka	1/104 (1)	1/52 (2)	0,50 [0,03; 7,83]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Neutropenia	17/104 (16)	10/52 (19)	0,85 [0,42; 1,72]	-0,03 [-0,16; 0,10]	bd
Wysypka	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	7/104 (7)	1/52 (2)	3,50 [0,44; 27,70]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd
Zapalenie płuc	17/104 (16)	5/52 (10)	1,70 [0,66; 4,35]	0,07 [-0,04; 0,17]	bd
Zmęczenie	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Trombocytopenia	5/104 (5)	0/52 (0)	5,55 [0,31; 98,53]	0,05 [-0,002; 0,10]	bd
Anemia	2/104 (2)	0/52 (0)	2,52 [0,12; 51,63]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Zmniejszenie poziomu hemoglobiny	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd

Domena	IBR	RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
Zapalenie nosogardzieli	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Nudności	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Zaparcia	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Zwiększenie liczby limfocytów	11/104 (11)	0/52 (0)	11,61 [0,70; 193,24]	NNH = 9 [5; 24]	bd
Leukocytoza	12/104 (12)	0/52 (0)	12,62 [0,76; 209,04]	NNH = 8 [5; 20]	bd
Owrzodzenie jamy ustnej	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Zmniejszanie liczby leukocytów	2/104 (2)	3/52 (6)	0,33 [0,06; 1,93]	-0,04 [-0,11; 0,03]	bd
Dreszcze	0/104 (0)	0/52 (0)	0 vs 0	0 vs 0	bd
Pozostałe AE					
Krwawienia ^b	30/104 (29)	2/52 (4)	7,50 [1,86; 30,17]	NNH = 4 [2; 6]	bd
Infekcje	71/104 (68)	21/52 (40)	1,69 [1,18; 2,41]	NNH = 3 [2; 8]	bd
Migotanie przedsionków	6/104 (6)	0/52 (0)	6,56 [0,38; 114,29]	NNH = 17 [9; 210]	bd
Nadciśnienie	6/104 (6)	3/52 (6)	1,00 [0,26; 3,84]	0,00 [-0,08; 0,08]	bd
Choroby oczu	8/104 (8)	1/52 (2)	4,00 [0,51; 31,13]	0,06 [-0,01; 0,12]	bd
Gorączka neutropeniczna 3 lub 4 stopnia	3/104 (3)	1/52 (2)	1,50 [0,16; 14,07]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Nadciśnienie 3 lub 4 stopnia	2/104 (2)	1/52 (2)	1,00 [0,09; 10,78]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd
Cytopenie	78/104 (75)	37/52 (71,2)	1,05 [0,86; 1,29]	0,04 [-0,11; 0,19]	bd

OKRES LECZENIA: IBR: mediana 16,4 mies. vs RTX: mediana 4,6 mies.

a) Raportowano AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

b) W grupie IBR 3 pacjentów oraz 1 w RTX doświadczyło krwawienia, które zostało uznane przez badaczy za ciężkie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted Header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza	Del17p	mTP53	Układ krążenia	Układ oddechowy	Układ pokarmowy	Układ moczowy	Układ narządowy	Układ reprodukcyjny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Aneks G. Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX vs IBR

G.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji z del17 i/lub mTP53

Tabela 78.
Porównanie median PFS w badaniach MURANO oraz RESONATE i Huang 2017 (zestawienie jakościowe)

Punkt końcowy	VEN + RTX (MURANO)			IBR (RESONATE)			IBR (Huang 2017)		
	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	Mediana (mies.) [95% CI]	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	Mediana (mies.) [95% CI]	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	Mediana (mies.) [95% CI]
Wyniki u pacjentów z del17p(+)									
PFS	Analiza I/OB: 23,8	OBa	NR [27,6; NR]	Analiza I/OB: 9,4	IRC	NR [bd]	bd	bd	bd
	Analiza I/OB: 23,8	IRC	NR [bd]	Analiza III/ OB: 19	IRC	NR [bd]	bd	bd	bd
	Analiza II/ OB: 36,0	OBa	NR [27,6; NR]	OB: 48	IRC	bd	bd	bd	bd
Wyniki u pacjentów z mTP53(+)									
PFS	Analiza I/OB: 23,8	OBa	NR [bd]	Analiza III/ OB: 19	IRC	NR [bd]	bd	bd	bd

OBa – ocena badacza; IRC – ocena niezależnej komisji

Tabela 79.
Porównanie parametru HR w badaniach MURANO i RESONATE (zestawienie jakościowe)

Punkt końcowy	VEN + RTX vs BEND + RTX (MURANO)			IBR vs OFA (RESONATE)			IBR vs RTX (Huang 2017)		
	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	HR [95% CI]	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	HR [95% CI]	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	HR [95% CI]
Wyniki u pacjentów z del17p(+)									
PFS	Analiza I/OB: 23,8	OBa	0,13 [0,05; 0,29]	Analiza I/OB: 9,4	IRC	0,25 [0,14; 0,45]	bd	bd	bd
	Analiza I/OB: 23,8	IRC	0,21 [0,09; 0,49]	Analiza III/ OB: 19	IRC	0,129 [0,073; 0,227]	bd	bd	bd
	Analiza II/ OB: 36,0	OBa	0,21 [0,11; 0,39]				Analiza I/OB: 17,8	OBa	0,196 [0,067; 0,570]
Wyniki u pacjentów z mTP53(+)									
PFS	Analiza I/OB: 23,8	OBa	0,19 [0,10; 0,36]	Analiza III/ OB: 19	IRC	0,148 [0,089, 0,246]	bd	bd	bd

OBa – ocena badacza; IRC – ocena niezależnej komisji

Tabela 80.
Porównanie odsetków PFS w badaniach MURANO i RESONATE (zestawienie jakościowe)

Punkt końcowy	VEN + RTX (MURANO)			IBR (RESONATE)			IBR (Huang 2017)		
	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	% [95% CI]	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	% [95% CI]	Analiza cząstkowa OB w mies. (mediana)	OBa / IRC	% [95% CI]
Wyniki u pacjentów z del17p (+)									
12-mies. PFS	Analiza I/OB: 23,8	OBa	95,6 [89,5; 100,0]	Analiza III/ OB: 19	OBa	79 [bd]	bd	bd	bd
24-mies. PFS	Analiza I/OB: 23,8	OBa	81,5 [66,9; 96,1]	-	-	-	bd	bd	bd

OBa – ocena badacza; IRC – ocena niezależnej komisji

G.2. Bezpieczeństwo w populacji ogólnej

Tabela 81.
Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa ogólnego

Punkt końcowy	VEN + RTX (MURANO)		IBR (RESONATE)		IBR (Huang 2017)	
	OB ^a	N= 194	OB ^a	N =195	OB ^a	N =195
AE ogółem	23,8	100%	9,4	99%	17,8	99%
AE st. 3 lub 4	23,8	82%	9,4	51%	bd	bd
Zaprzestanie terapii z powodu AE	23,8	13% ^b	16	7%	17,8	13%
Redukcja dawki z powodu AE	23,8	14% ^b	9,4	4%	17,8	bd
SAE ogółem	23,8	46%	9,4	42%	17,8	43%
Zgony ogółem	23,8	8%	9,4	4%	17,8	bd
Zgony z powodu AE	23,8	5%	bd	bd	17,8	9%

a) Mediana w mies.

b) Dane dla terapii VEN w ramieniu VEN + RTX.

Tabela 82.
Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa szczegółowego

Punkt końcowy	VEN + RTX (MURANO)		IBR (RESONATE)		IBR (Huang 2017)	
	OB _a	N= 194	OB _a	N =195	OB _a	N =195
AE bez względu na stopień nasilenia						
Anemia	23,8	15%	19	25%	17,8	15%
Biegunka	23,8	40%	19	54%	17,8	34%
Ból głowy	23,8	11%	19	17%	bd	bd
Gorączka	23,8	15%	19	30%	17,8	24%
Infekcja górnych dróg oddechowych	23,8	22%	19	25%	17,8	22%
Kaszel	23,8	18%	19	26%	17,8	25%
Neutropenia	23,8	61%	19	26%	17,8	23%
Nudności	23,8	21%	19	31%	17,8	14%
Trombocytopenia	23,8	13%	19	17%	17,8	16%
Wymioty	23,8	8%	19	17%	bd	bd
Wysypka	23,8	7%	bd	bd	17,8	23%
Zapalenie nosogardzieli	23,8	11%	bd	bd	17,8	14%
Zapalenie płuc	23,8	9%	19	17%	17,8	20%
Zaparcie	23,8	14%	19	18%	17,8	13%
Zmęczenie	23,8	18%	19	34%	17,8	19%
AE stopnia 3 lub 4						
Anemia	23,8	11%	19	6%	bd	bd
Neutropenia	23,8	58%	19	19%	bd	bd
Trombocytopenia	23,8	6%	19	6%	bd	bd
Zapalenie płuc	23,8	5%	19	10%	bd	bd

a) Mediana

w

mies.

Tabela 83.
Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa ogólnego

Punkt końcowy	VEN + RTX vs BEND + RTX (MURANO)			IBR vs OFA (RESONATE)			IBR vs RTX (Huang 2017)		
	Mediana OB	% VEN ^a	RR [95% CI]	Mediana OB	% IBR ^b	RR [95% CI]	Mediana OB	% IBR ^c	RR [95% CI]
AE ogółem	23,8 mies.	100%	1,02 [0,995; 1,04]	9,4 mies.	99%	1,02 [0,99; 1,04]	17,8 mies.	99%	1,10 [1,001; 1,20]
AE st. 3 lub 4	23,8 mies.	82%	1,17 [1,04; 1,31]	9,4 mies.	51%	1,31 [1,05; 1,64]	bd	bd	bd
Zaprzestanie terapii z powodu AE	23,8 mies.	13% ^d	1,43 [0,80; 2,55]	16 mies.	7%	1,82 [0,74; 4,46]	17,8 mies.	13%	1,63 [0,56; 4,74]
Redukcja dawki z powodu AE	23,8 mies.	14% ^d	1,01 [0,61; 1,66]	9,4 mies.	4%	bd	17,8 mies.	bd	bd
SAE ogółem	23,8 mies.	46%	1,08 [0,86; 1,35]	9,4 mies.	42%	1,37 [1,04; 1,80]	17,8 mies.	43%	1,32 [0,85; 2,07]
Zgony ogółem	23,8 mies.	8%	0,54 [0,30; 0,98]	9,4 mies.	4%	0,87 [0,34; 2,21]	17,8 mies.	bd	bd
Zgony z powodu AE	23,8 mies.	5%	0,88 [0,38; 2,03]	bd	bd	bd	17,8 mies.	9%	1,50 [0,42; 5,31]

a) N = 194

b) N = 195

c) N = 104.

d) Dane dla terapii VEN w ramieniu VEN + RTX.

Tabela 84.
Zestawienie jakościowe dla porównania VEN + RTX vs IBR dla bezpieczeństwa szczegółowego

Punkt końcowy	VEN + RTX vs BEND + RTX (MURANO)			IBR vs OFA (RESONATE)			IBR vs RTX (Huang 2017)		
	Mediana OB	% VEN ^a	RR [95% CI]	Mediana OB	% IBR ^b	RR [95% CI]	Mediana OB	% IBR ^c	RR [95% CI]
AE szczegółowe bez względu na stopień									
Anemia	23,8 mies.	15%	0,68 [0,44; 1,03]	9,4 mies.	23%	1,31 [0,87; 1,96]	17,8 mies.	15%	1,60 [0,62; 4,13]
				19 mies.	25%	bd			
Biegunka	23,8 mies.	40%	2,41 [1,67; 3,47]	9,4 mies.	48%	2,68 [1,91; 3,76]	17,8 mies.	34%	5,83 [1,88; 18,08]
				19 mies.	54%	bd			
Ból głowy	23,8 mies.	11%	1,07 [0,60; 1,93]	9,4 mies.	14%	2,40 [1,23; 4,71]	bd	bd	bd
				19 mies.	17%	bd			
Gorączka	23,8 mies.	15%	0,74 [0,48; 1,15]	9,4 mies.	24%	1,61 [1,05; 2,46]	17,8 mies.	24%	0,89 [0,51; 1,57]
				19 mies.	30%	bd			
Infekcja górnych dróg oddechowych	23,8 mies.	22%	1,44 [0,94; 2,20]	9,4 mies.	16%	1,52 [0,90; 2,57]	17,8 mies.	22% ^a	1,92 [0,83; 4,42]

Punkt końcowy	VEN + RTX vs BEND + RTX (MURANO)			IBR vs OFA (RESONATE)			IBR vs RTX (Huang 2017)		
	Mediana OB	% VEN ^a	RR [95% CI]	Mediana OB	% IBR ^b	RR [95% CI]	Mediana OB	% IBR ^c	RR [95% CI]
				19 mies.	25%	bd			
Kaszel	23,8 mies.	18%	1,09 [0,70; 1,70]	9,4 mies.	19%	0,85 [0,58; 1,24]	17,8 mies.	25%	3,25 [1,20; 8,82]
				19 mies.	26%	bd			
Neutropenia	23,8 mies.	61%	1,38 [1,13; 1,68]	9,4 mies.	22%	1,47 [0,95; 2,27]	17,8 mies.	23%	1,09 [0,58; 2,05]
				19 mies.	26%	bd			
Nudności	23,8 mies.	21%	0,62 [0,44; 0,87]	9,4 mies.	26%	1,43 [0,97; 2,09]	17,8 mies.	14%	7,50 [1,02; 55,23]
				19 mies.	31%	bd			
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	23,8 mies.	8%	0,34 [0,20; 0,59]	9,4 mies.	0%	0,01 [0,001; 0,15]	bd	bd	bd
Trombocytopenia	23,8 mies.	13%	0,60 [0,38; 0,94]	9,4 mies.	17%	1,47 [0,89; 2,43]	17,8 mies.	16%	2,83 [0,87; 9,23]
				19 mies.	17%	bd			
Wymioty	23,8 mies.	8%	0,67 [0,37; 1,24]	9,4 mies.	14%	2,29 [1,20; 4,36]	bd	bd	bd
				19 mies.	17%	bd			
Wysypka	23,8 mies.	7%	0,57 [0,30; 1,06]	bd	bd	bd	17,8 mies.	23%	4,00 [1,26; 12,67]
Zapalenie nosogardzieli	23,8 mies.	11%	2,13 [1,04; 4,38]	bd	bd	bd	17,8 mies.	14%	15,65 [0,95; 256,48]
Zapalenie płuc	23,8 mies.	9%	0,79 [0,44; 1,43]	9,4 mies.	10%	1,43 [0,73; 2,82]	17,8 mies.	20%	1,75 [0,75; 4,07]
				19 mies.	17%	bd			
Zaparcie	23,8 mies.	14%	0,67 [0,43; 1,05]	9,4 mies.	15%	1,63 [0,94; 2,83]	17,8 mies.	13%	13,63 [0,83; 224,85]
				19 mies.	18%	bd			
Zmęczenie	23,8 mies.	18%	0,84 [0,56; 1,28]	9,4 mies.	28%	0,93 [0,68; 1,27]	17,8 mies.	19%	1,67 [0,71; 3,90]
				19 mies.	34%	bd			
AE szczegółowe stopnia 3. lub 4.									
Anemia	23,8 mies.	11%	0,78 [0,46; 1,34]	9,4 mies.	5%	0,59 [0,26; 1,31]	bd	bd	bd
				19 mies.	6%	bd			
Neutropenia	23,8 mies.	58%	1,49 [1,20; 1,85]	9,4 mies.	16%	1,21 [0,75; 1,94]	bd	bd	bd
				19 mies.	19%	bd			
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	23,8 mies.	2%	0,29 [0,08; 1,04]	9,4 mies.	0%	0,08 [0,004; 1,33]	bd	bd	bd
Trombocytopenia	23,8 mies.	6%	0,56 [0,27; 1,15]	9,4 mies.	6%	1,35 [0,55; 3,28]	bd	bd	bd

Punkt końcowy	VEN + RTX vs BEND + RTX (MURANO)			IBR vs OFA (RESONATE)			IBR vs RTX (Huang 2017)		
	Mediana OB	% VEN ^a	RR [95% CI}	Mediana OB	% IBR ^b	RR [95% CI}	Mediana OB	% IBR ^c	RR [95% CI}
				19 mies.	6%	bd			
Zapalenie płuc	23,8 mies.	5%	0,65 [0,30; 1,40]	9,4 mies.	7%	1,41 [0,62; 3,23]	bd	bd	bd
				19 mies.	10%	bd			

a) N = 194

b) N = 195

c) N = 104.

Aneks H. Definicje punktów końcowych

Tabela 85.
Definicje punktów końcowych w badaniach MURANO, RESONATE i Huang 2017

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Ogólna / Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) [Overall / objective response rate]	MURANO	Suma częstości wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi: CR + PR
	RESONATE	
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) [Complete response]	MURANO	Odpowiedź całkowita definiowana jest jako obecność <u>wszystkich</u> poniższych kryteriów po ≥ 2 mies. od zakończenia terapii: <ul style="list-style-type: none"> • liczba limfocytów $< 4 \times 10^9/l$ • limfocyty w szp ku kostnym $< 30\%$ utkania, nietworzące grudek • brak znaczącej limfadenopatii (np. węzły chłonne $> 1,5$ cm średnicy) • brak splenomegalii lub hepatomegalii • brak objawów podmiotowych • elementy morfotyczne i parametry krwi w ilości <ul style="list-style-type: none"> ○ neutrofile: $> 1,5 \times 10^9/l$ ○ PLT $> 100 \times 10^9/l$ ○ Hb > 110 g/l
	RESONATE	
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) [Partial response]	MURANO	Częściowa odpowiedź definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych kryteriów przez okres ≥ 2 mies.: <ul style="list-style-type: none"> • spadek ilości limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych • limfadenopatia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ • splenomegalia lub hepatomegalia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ oraz uzyskania ≥ 1 z poniższych kryteriów bez konieczności stosowania czynników wzrostu, a w przypadku Hb również transfuzji krwi: <ul style="list-style-type: none"> • neutrofile: $> 1,5 \times 10^9/l$ • PLT $> 100 \times 10^9/l$ lub wzrost o $> 50\%$ • Hb > 110 g/l lub wzrost o $> 50\%$
	RESONATE	
Progresja choroby (PD) [Progressive disease]	MURANO	Choroba progresywna w trakcie lub po zakończeniu terapii definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> • limfadenopatia • hepatomegalia lub splenomegalia: wzrost o $\geq 50\%$ lub rozpoznanie <i>de novo</i> • wzrost liczby limfocytów B o $\geq 50\%$ z liczbą $\geq 5000 /\mu l$ • transformacja PBL w formę agresywną (np. transformacja Richtera) • obecność cytopenii związanej z PBL (neutropenii, anemii lub trombocytopenii) lub progresja cytopenii w okresie ≥ 3 mies. od zakończenia terapii definiowana jako: spadek Hb o 20 g/l lub w poziom < 100 g/l albo spadek PLT o $> 50\%$ lub poziom $< 100 000/\mu l$.
	RESONATE	
Stabilizacja choroby (SD) [Stable disease]	MURANO	Brak CR lub PR u pacjenta, u którego jednocześnie nie doszło do rozwoju choroby progresywnej.
	RESONATE	
Przeżycie wolne od progresji (PFS) [Progression free survival]	MURANO	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wg kryteriów IWCLL 2008)
	RESONATE	
	Huang 2017	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby (wg kryteriów IWCLL 2008) lub zgonu.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) [Event-free survival]	MURANO	Czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii PBL.
Czas do następnego leczenia	MURANO	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia nowej nie objętej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
(TTNT) <i>[Time to next anti-CLL treatment]</i>		protokołem terapii PBL lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR) <i>[Duration of response]</i>	MURANO	Czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby, (zgodnie z oceną badacza) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
Przeżycie całkowite (OS) <i>[Overall survival]</i>	MURANO	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
	RESONATE	
Choroba resztkowa (MRD) <i>[Minimal residual disease]</i>	MURANO	Choroba resztkowa definiowana jest u pacjentów z CR, u których za pomocą czułych metod diagnostycznych stwierdza się obecność przetrwałych zmienionych nowotworowo komórek w ilościach nie wystarczających do wywołania objawów klinicznych, ale będących przyczyną nawrotu choroby.
Jakość życia	MURANO	Oceniana na podstawie kwestionariusza MDASI składającego się dwóch domen: nasilenie objawów (lista 13 podstawowych objawów oraz 6 dodatkowych charakterystycznych dla PBL) i wpływ objawów na poszczególne obszary życia pacjenta w trakcie ostatnich 24 godz. (lista 6 obszarów). Oceniane są w skali od 0 do 10, gdzie niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.
		Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w 3 domenach (ogólna jakość życia, domeny funkcjonalne i domeny objawowe) w skali w zakresie 0-100 punktowej tak, że wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia oznacza poprawę jakości życia a dla domen funkcjonalnych oznacza pogorszenie.
		Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-CLL16 w 5 domenach (Zmęczenie, Efekty uboczne związane z leczeniem i objawy związane z chorobą, Infekcje, Działania społeczne oraz Zmartwienia związane z chorobą). Oceniane sumarycznie w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

Aneks I. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

I.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 86.

Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*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 wszelkie 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 87.
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 opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • 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, nieprzezroczystych i zapieczętowanych 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, zapieczętowane lub są przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek 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, nieprzezroczystości i zapieczętowania).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

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.

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.

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanie 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 podzbiórach 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 nieznanie 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 nieznanie ryzyko błędów.

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

I.2. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 88.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>22. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>23. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>24. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>25. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publ kacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>26. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>27. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>28. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>29. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>30. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>31. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>32. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>33. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>34. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o różnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>35. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>36. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>37. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

I.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)		
Opis badania (metodyka) + cel		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1)		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1)		
POPULACJA	Interwencja 1	Interwencja 2
Liczebność grupy		
Płeć męska (%)		
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		
Czas trwania choroby: mediana (zakres)		
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonny >10 cm (%)		
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	
	1	
	2	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai ^a	0-II	
	III-IV	
Ryzyko TLS (%)	niskie	
	średnie	
	wysokie	
del17p (%) ^c		
mTP53 (%) ^d		
del17p i mTP53 (%) ^e		
um IGHV (%) ^f		
Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	
	2	
	3	
	>3	
Układ badania		
Schemat leczenia w grupie badanej		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej		
Kointerwencje		
Cross-over w przypadku progresji choroby		
Okres interwencji: mediana (zakres)		
Okres obserwacji [mies.]		

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)
OCENA WIARYGODNOŚCI
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)
Testowana hipoteza
Randomizacja
Ukrycie kodu randomizacji
Zaślepienie
Analiza wyników
Utrata z badania (n (%))
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane
Lokalizacja badania
Sponsor badania
Parametry podlegające ocenie w badaniu
KOMENTARZ

Tabela 89.
Formularz do ekstrakcji danych dichotomicznych

Punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	

Tabela 90.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Analiza cząstkowa Mediana OB.	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] ^a	

I.4. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 91.

Formularz 2b do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne

<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1</i> Formularz 2b: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia i dla których pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS		
Nazwa badania:		
Lek badany:	Wskazanie:	
Pierwszy autor:	Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego:		
JEŻELI mediana OS dla standardowego leczenia jest >6 mies.		Zaznacz X, jeśli dotyczy
GRADE 3		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥3 mies.		
HR ≤ 0,65 <u>ALE</u> zysk <3 mies.		
GRADE 2		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥2, <3 mies.		
GRADE 1		
HR > 0,65		
Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)		
3	2	1
Wcześniejsze zakończenia badania lub zamiana leczenia		
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wynik analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?		
Czy w badaniu zastosowano <i>cross-over</i> lub wcześniejsze zakończenie badania wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?		
(Jeżeli odpowiedź na obydwa pytania brzmi „tak”, patrz odnośnik „a” poniżej)		
Toksyczność leczenia		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%		
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%		
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%		
ciężkiej niewydolności serca o >4%		
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%		
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (sprecyzuj poniżej):		
Jakość życia / ocena toksyczności stopnia 3–4		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?		

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1
Formularz 2b: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia
i dla których pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS

Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?

Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*

Korekty / dodatkowe punkty:

- a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a
- b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.
- c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia)
- d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.
- e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zamianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia
- f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (*plateau*) krzywej przeżycia wolnego od progresji oraz $\geq 10\%$ różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS

Finalna ocena korzyści klinicznej

4	3	2	1

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.