

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.00



**WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU  
Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ  
BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ BEZ DELECJI 17p  
I/LUB MUTACJI TP53**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zamawiającego reprezentował:  
Pan Przemysław Kułach

## Spis treści

<b>KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>10</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>13</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	13
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>14</b>
<b>3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>15</b>
3.1. Schemat przeprowadzania analizy .....	15
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	15
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych .....	16
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	16
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji .....	17
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	17
3.5. Ekstrakcja danych .....	18
3.6. Analiza statystyczna .....	18
<b>4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>20</b>
<b>5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>23</b>
<b>6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNANIA VEN + RTX vs BEND + RTX</b> .....	<b>26</b>
6.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	26
Populacja ogólna .....	26
Wyniki w podgrupach .....	27
6.2. Przeżycie całkowite (OS) .....	28
6.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) .....	30
6.4. Odpowiedź na leczenie .....	31
6.5. Minimalna choroba resztkowa .....	32
Wyniki populacji ogólnej .....	32
Wyniki w podgrupach .....	33
6.6. Jakość życia .....	33
6.7. Bezpieczeństwo .....	34

6.8. Skuteczność kliniczna po zakończeniu leczenia VEN .....	37
<b>7. OCENA ZNACZENIA KLINICZNEGO .....</b>	<b>39</b>
<b>8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>41</b>
8.1. Alerty bezpieczeństwa .....	41
8.1.1. Wenetoklaks .....	41
8.1.2. Rytuksymab .....	41
8.1.3. Bendamustyna .....	42
8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych .....	45
8.3. Zespół rozpadu guza (TLS) .....	48
<b>9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>52</b>
<b>10. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>53</b>
<b>11. OGRANICZENIA .....</b>	<b>55</b>
<b>12. DYSKUSJA .....</b>	<b>56</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>60</b>
<b>14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>63</b>
<b>ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....</b>	<b>69</b>
B.1. Charakterystyka badań dla VEN + RTX .....	69
B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych .....	72
<b>ANEKS C. BADANIA WYKLUCZONE .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEKS D. DODATKOWE DANE Z BADANIA MURANO .....</b>	<b>77</b>
D.1. Analiza skuteczności .....	77
D.2. Analiza bezpieczeństwa .....	78
<b>ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEKS F. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>81</b>
F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	81
F.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania .....	84
F.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS .....	86

## Indeks skrótów

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

<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IRC</b>	Niezależna komisja ( <i>Independent Review Committee</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</i> )
<b>iv</b>	Podanie dożylnie ( <i>fac. in venam</i> )
<b>IVRS/IWRS</b>	System interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej ( <i>Interactive Voice/Web Response System</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention To Treat analysis</i> )
<b>MCBS</b>	Skala do oceny korzyści klinicznej wg ESMO ( <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MDASI</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia ( <i>M.D. Anderson Symptom Inventory</i> )
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa ( <i>Minimal Residual Disease</i> )
<b>mTP53</b>	Mutacja genu TP53
<b>MURANO</b>	Akronim badania klinicznego
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	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> )

<b>nPR</b>	Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku ( <i>nodular Partial Response</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OL</b>	Okres leczenia
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>p</b>	Istotność statystyczna
<b>p.c.</b>	Powierzchnia ciała
<b>PBL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa ( <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
<b>PML</b>	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progression of Disease</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>po</b>	Podanie doustne ( <i>fac. per os</i> )
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa ( <i>Partial Response</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stabilization of Disease</i> )
<b>Sk</b>	Skuteczność

- TLS** Zespół rozpadu guza  
(*Tumor Lysis Syndrome*)
- TTNT** Czas do następnego leczenia  
(*Time To Next Treatment*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- VEN** Wenetoklaks  
(*Venetoclax*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)



## Kluczowe informacje

1. Schemat VEN + RTX 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 u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem:
  - przeżycia całkowitego (OS),
  - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)
  - przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS).
3. Schemat VEN + RTX zwiększał do 90% ogólny odsetek odpowiedzi (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 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 BEN+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.

## 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 bez delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego względem aktualnie stosowanej opcji terapeutycznej, tj. bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem (BEND + RTX).

### ■ 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 systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo VEN + RTX w populacji docelowej.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 1 wielośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne (MURANO), w którym dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEN + RTX względem BEND + RTX. Zakwalifikowane badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL, niezależnie od obecności del17p i/lub mTP53, a zatem w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa (tj. pacjenci oporną/nawrotową PBL bez del17p i/lub mTP53, spełniający kryteria proponowanego programu lekowego). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia analizy, gdyż w badaniu MURANO zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p, a uzyskane wyniki potwierdziły, że efekt terapeutyczny VEN + RTX nie zależy od obecności ww. zaburzenia cytogenetycznego.

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### **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<sub>36 mies.</sub> = 4 [4; 6] w ocenie badacza; RR = 1,28 [1,16; 1,40], NNT<sub>23,8 mies.</sub> = 6 [4; 8] w ocenie niezależnej komisji
- całkowitej (CR): RR = 3,19 [1,92; 5,30], NNT<sub>36 mies.</sub> = 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<sub>23,8 mies.</sub> = 2 [2; 2]
  - w szpiku kostnym: RR = 17,76 [5,64; 55,86], NNT<sub>23,8 mies.</sub> = 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.

Dostępne wyniki **w podgrupie pacjentów bez del17p i/lub mTP53** wskazują na istotną statystycznie 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]
- zwiększania odsetka negatywizacji MRD we krwi obwodowej u pacjentów bez del17p: RR = 3,30 [2,16; 5,05], NNT<sub>23,8 mies.</sub> = 3 [2; 3], p < 0,001.

Dostępne wyniki **w podgrupie pacjentów z del17p i/lub mTP53** 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<sub>23,8 mies.</sub> = 2 [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, co związane jest z korzystnym rokowaniem. W konsekwencji schemat VEN + RTX w porównaniu z aktualnym standardem postępowania w warunkach polskich (BEND + RTX) pozwala na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, a jednocześnie nie powoduje pogorszenia jakości i cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

# 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 bez obecności delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego względem aktualnie stosowanej opcji terapeutycznej BEND + RTX.

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
<b>Populacja</b>		Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL bez obecności delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.
<b>Oceniana interwencja</b>		Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z proponowanym programem lekowym i ChPL.
<b>Komparatory</b>		Bendamustyna + rytuksymab w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Analiza skuteczności</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS),</li> <li>• Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>• Minimalna choroba resztkowa (MRD)</li> <li>• Jakość życia</li> </ul>
	<b>Analiza bezpieczeństwa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa</li> </ul>

## 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

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	Szczegóły
<b>Kryteria włączenia</b>	
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p (del17p) i/lub mutacji 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>
<b>Interwencja</b>	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z projektem programu lekowego i ChPL.
<b>Komparator</b>	Bendamustyna + rytuksymab w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS),</li> <li>• Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>• Minimalna choroba resztkowa (MRD),</li> <li>• Jakość życia,</li> <li>• AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>

Obszar	Szczegóły
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne,</li> <li>• Badania nierandomizowane prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>real world data</i>),</li> <li>• Przeglądy systematyczne.</li> </ul> <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	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL,</li> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery).</li> </ul>

### 3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla VEN + RTX oraz BEND + RTX 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.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą 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 przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została zweryfikowana przez trzeciego 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 trzeciego 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. F.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).

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (DMP), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.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 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 pierwszej kolejności przedstawiano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania, a także w podgrupie pacjentów bez del17p i/lub mTP53 oraz opornością/wczesnym nawrotem, 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 1 300 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 1 045 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 54 pozycje.

Kryteria włączenia spełniło **1 randomizowane badanie kliniczne** – MURANO (15 publikacji). **Nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych typu RWD (*real world data*) ani opracowań wtórnych, spełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy.**

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji ( ) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 3). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

[Redacted text]

[Redacted content]

**Tabela 3.**  
**Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
<b>Badania pierwotne</b>			
	<b>Seymour 2018</b>	<b>Publikacja główna do badania MURANO</b>	[5]
	ChPL 2018	ChPL Venclyxto®	[6]
	Copur 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[7]
	Deng 2018	Abstrakt do badania MURANO	[8]
	EMA 2018	Raport EMA dla produktu leczniczego Venclyxto®	[9]
	Ferhanoglu 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[10]
	Hillmen 2018	Abstrakt konferencyjny do badania MURANO	[11]
<b>MURANO</b>	Kater 2018a <sup>a</sup>	Abstrakt konferencyjny do badania MURANO	[12]
	Kater 2018b <sup>a</sup>	Publ kacja do badania MURANO	[13]
	Mobasher 2014	Abstrakt do badania MURANO	[14]
	NCT02005471	Raport clinicaltrials.gov do badania MURANO	[15]
	Ngai 2018	Publikacja dodatkowa do badania MURANO	[16]
	Seymour 2017	Publikacja dodatkowa do badania MURANO	[17]
	Seymour 2018 <sup>a</sup>	Abstrakt konferencyjny do badania MURANO	[18]
	Seymour 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[19]

a) Dokumenty dostarczone przez Zamawiającego w postaci materiałów przeznaczonych do druku/prezentacji w ramach konferencji tematycznej.

## 5. Charakterystyka badań klinicznych

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), wielośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metody blokowej w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą obecność delecji 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 (np. PFS, ORR) analizowane w badaniu podlegały ocenie przez zaślepiony, niezależny komitet IRC (*Independent Review Committee*). Podsumowanie dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane znajduje się poniżej (Tabela 5), natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS). Dodatkowo, w badaniu oceniano również przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, negatywizację 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%), inhibitory BCR (2%). Pacjenci bez obecności del17p i/lub mTP53 stanowili większość analizowanej populacji – brak del17p stwierdzono u 73%, brak mTP53 u 74% pacjentów. Oporność stwierdzono u 15%, a nawrót choroby u 85% wszystkich pacjentów w badaniu. Nie podano informacji o odsetku pacjentów z nawrotem wczesnym i późnym. Większość pacjentów

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. obecności 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 bez del17p i/lub mTP53. Jednocześnie w badaniu nie podano odrębnych wyników dla populacji bez del17p i/lub mTP53 z opornością lub wczesnym nawrotem. 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 (ustalony odgórnie czas trwania leczenia – *fixed treatment duration*). BEND podawano w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> p.c. w 1. i 2. dniu każdego z 6 cykli. Obie opcje podawano w skojarzeniu z RTX w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. (w cyklu 1), a następnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> p.c. w cyklach od 2. do 6. (Rysunek 2). W badaniu stosowano m.in. profilaktykę zespołu 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 2.

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





**Tabela 4.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu MURANO**

Cecha		VEN + RTX	BEND + RTX
Liczebność		194	195
Wiek (lata) <sup>a</sup>		64,5 (28–83)	66,0 (22–85)
Płeć męska (%)		70	77
Rasa kaukaska (%)		97	97
Delecja 17p (%)		27	27
TP53 (%) <sup>b</sup>		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 (%) <sup>c</sup>	0-II	68	74
	III-IV	23	13
	1	57	60
Wcześniejsza terapia (%)	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.

**Tabela 5.**  
**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, [ ] – brak danych

## 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 6, 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 7).

**Tabela 6.**  
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	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Ocena badacza</b>						
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	194	NR [NR; NR]	195	17,0 [15,5; 21,6]	0,17 [0,11; 0,25]	<0,001
<b>Analiza II / OB: 36,0</b>	194	NR [bd]	195	17,0 [bd]	0,16 [0,12; 0,23]	<0,001
<b>Ocena IRC</b>						
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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.

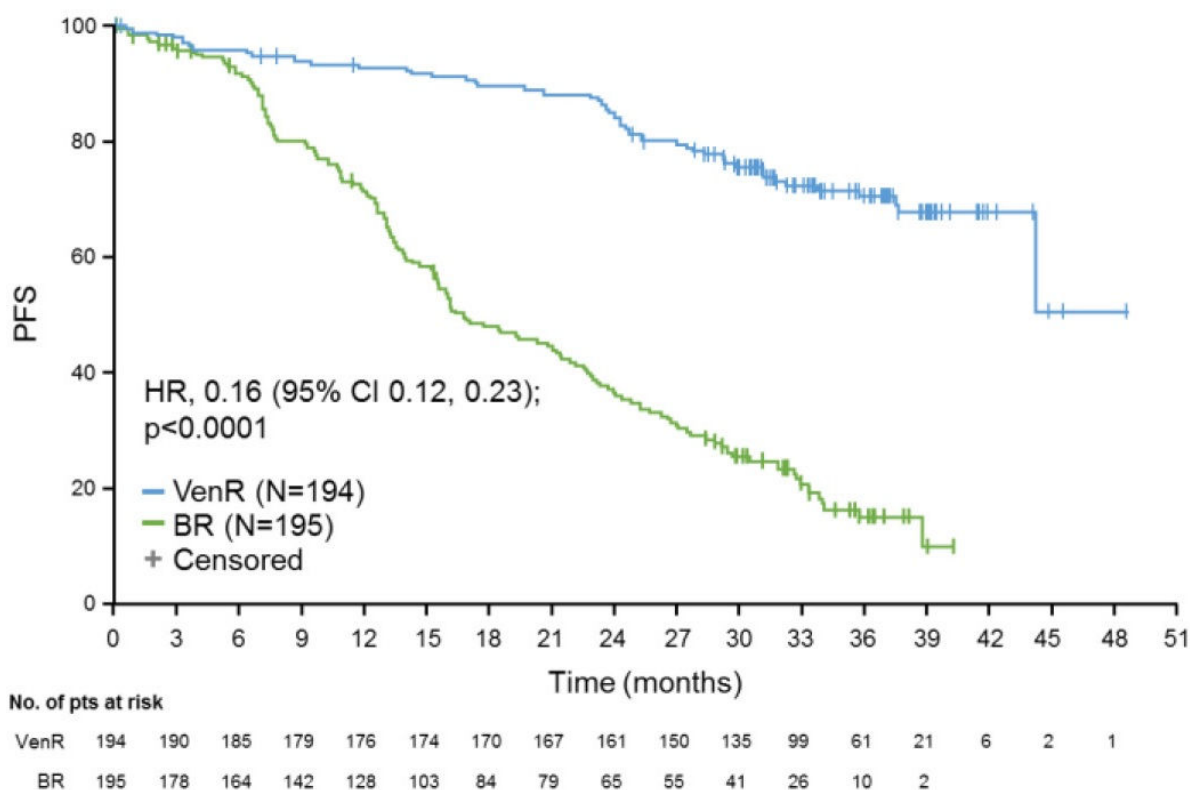
**Tabela 7.**  
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Ocena badacza</b>			
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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]
<b>Analiza II / OB: 36,0</b>	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 oporną PBL, w której obserwowano nieco wyższą wartość HR, przy czym analizowana podgrupa była jedną z najmniejszych pod względem liczebności, a mimo to także tam obserwowano istotną statystycznie korzyść ze stosowania VEN + RTX (Tabela 8).

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 9).

**Tabela 8.**  
**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 <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>			
<b>Ocena badacza</b>									
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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		
<b>Analiza II / OB: 36,0</b>	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		
<b>Analiza II / OB: 36,0</b>	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		
	mTP53 (+)	48	36,0 [bd]	51	12,9 [bd]	0,25 [0,15; 0,43]	bd	0,196	
	mTP53 (-)	144	NR [bd]	132	21,2 [bd]	0,16 [0,10; 0,24]	bd		
<b>Ocena IRC</b>									
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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 9.**  
**Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX**

Analiza cząstkowa / Okres obserwacji w mies. (mediana)	Subpopulacja	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
			% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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 10, Wykres 2). W grupie leczonej schematem VEN + RTX wyższy był również estymowany odsetek pacjentów przeżywających 12-, 24- i 36-mies. (Tabela 11).

Tabela 10.

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 HR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	194	NR [NR; NR]	195	NR [NR; NR]	0,48 [0,25; 0,90]	0,0186
<b>Analiza II / OB: 36,0</b>	194	bd	195	bd	0,50 [0,30; 0,85]	0,0093

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 11.

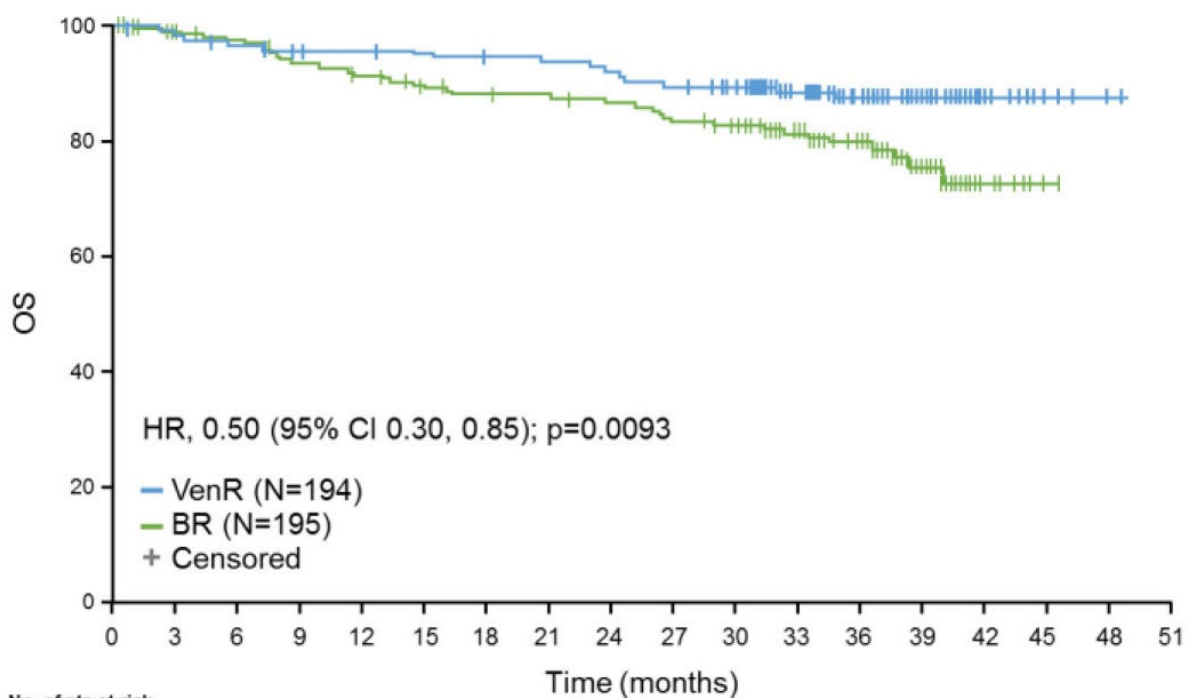
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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]
<b>Analiza II / OB: 36,0</b>	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.)



No. of pts at risk

VenR	194	190	185	183	182	179	178	176	173	168	163	128	87	39	13	4	2
BR	195	181	175	167	162	155	152	150	147	141	136	111	76	34	9	1	

### 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 12, 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 13).

**Tabela 12.**

**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] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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 13.**

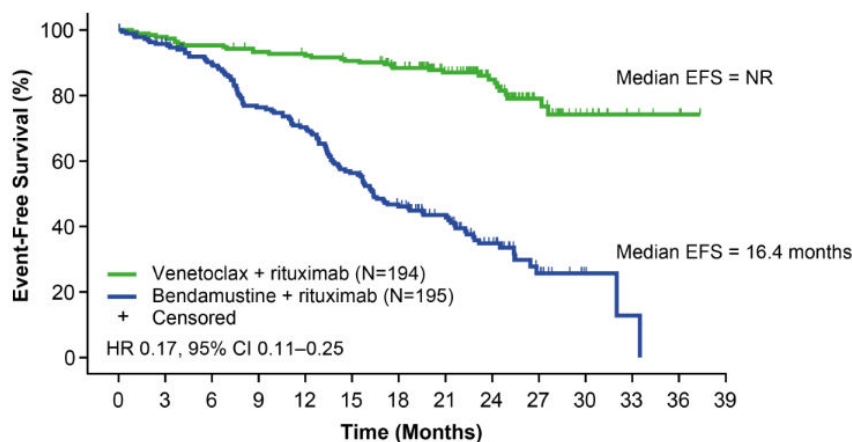
**Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX**

Analiza cząstkowa / Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>
<b>Analiza I / OB: 23,8</b>	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	1

## 6.4. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zwiększenia odsetków 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 14, Tabela 15).

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 16, Tabela 17). Ponadto u pacjentów z grupy VEN+RTX istotnie statystycznie rzadziej istniała konieczność wdrożenia kolejnych linii leczenia niż u pacjentów z grupy BEND+RTX (Tabela 17).

**Tabela 14.**  
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]	
<b>Analiza I: OB (mediana) 23,8 mies.</b>					
<b>ORR</b>	181/194 (93)	132/195 (68)	<b>1,38 [1,24; 1,53]</b>	<b>NNT = 4 [4; 6]</b>	<0,0001
<b>CR + CRi</b>	52/194 (27)	16/195 (8)	<b>3,27 [1,93; 5,52]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	<0,0001
<b>nPR</b>	6/194 (3)	12/195 (6)	0,50 [0,19; 1,31]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
<b>PR</b>	123/194 (63)	104/195 (53)	<b>1,19 [1,004; 1,41]</b>	<b>NNT = 10 [6; 310]</b>	bd
<b>SD<sup>a</sup></b>	4/194 (2)	44/195 (23)	<b>0,09 [0,03; 0,25]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
<b>PD</b>	3/194 (2)	6/195 (3)	0,50 [0,13; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
<b>Analiza II: OB (mediana) 36,0 mies.</b>					
<b>ORR</b>	181/194 (93)	132/195 (68)	<b>1,38 [1,24; 1,53]</b>	<b>NNT = 4 [4; 6]</b>	bd
<b>CR + CRi</b>	54/194 (28)	17/195 (9)	<b>3,19 [1,92; 5,30]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	bd
<b>nPR/PR</b>	127/194 (66)	115/195 (59)	1,11 [0,95; 1,30]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
<b>SD<sup>a</sup></b>	4/194 (2)	44/195 (23)	<b>0,09 [0,03; 0,25]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
<b>PD</b>	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 15.**  
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]	
<b>Analiza I: OB (mediana) 23,8 mies.</b>					
<b>ORR</b>	179/194 (92)	141/195 (72)	<b>1,28 [1,16; 1,40]</b>	<b>NNT = 6 [4; 8]</b>	<0,0001
<b>CR + CRi</b>	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)	<b>1,21 [1,08; 1,36]</b>	<b>NNT = 8 [5; 18]</b>	bd
SD	14/194 (7)	46/195 (24)	<b>0,31 [0,17; 0,54]</b>	<b>NNT = 7 [5; 11]</b>	bd
PD	1/194 (1)	0/195 (0)	3,02 [0,12; 73,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd

**Tabela 16.**  
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 <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
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 17.**  
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 <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
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 18.**  
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 <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Analiza II / OB: 36	27/194 (14)	91/195 (47)	<b>0,30 [0,20; 0,44]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania

## 6.5. Minimalna choroba resztkowa

### Wyniki populacji ogólnej

Odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową we krwi obwodowej oraz w szpiku kostnym był istotnie statystycznie wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie stosującej BEND + RTX (Tabela 19).



**Tabela 19.**  
**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 <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
<b>MRD(-)</b>					
<b>24 mies. OB</b>	93/194 (48)	4/195 (2) <sup>a</sup>	<b>23,37 [8,76; 62,32]</b>	<b>NNT = 3 [2; 3]</b>	bd
<b>27 mies. OB</b>	76/194 (39)	0/195 (0) <sup>a</sup>	<b>153,78 [9,60; 2463,48]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	bd
<b>30 mies. OB</b>	68/194 (35)	bd	bd	bd	bd
<b>MRD(-) we krwi obwodowej</b>					
<b>9 mies. OB</b>	121/194 (62)	26/195 (13)	<b>4,68 [3,22; 6,80]</b>	<b>NNT = 3 [2; 3]</b>	bd
<b>dowolnym czasie w ciągu mediany OB 23,8 mies.</b>	162/194 (84)	45/195 (23)	<b>3,62 [2,78; 4,71]</b>	<b>NNT = 2 [2; 2]</b>	bd
<b>MRD(-) w szpiku kostnym</b>					
<b>dowolnym czasie w ciągu mediany OB 23,8 mies.</b>	53/194 (27)	3/195 (2)	<b>17,76 [5,64; 55,86]</b>	<b>NNT = 4 [4; 6]</b>	<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 20).

**Tabela 20.**  
**Odsetek pacjentów z MRD(-) dla subpopulacji badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX**

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

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 21, Tabela 22, Tabela 23).

**Tabela 21.**  
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		
<b>Główny wskaźniki nasilenia objawów<sup>ab</sup></b>	24	32	-0,53 (1,05)	73	-0,42 (1,52)		-0,11 [-0,61; 0,39]	bd
<b>Nasilenie objawów charakterystyczne dla PBL<sup>ac</sup></b>	24	32	-0,92 (0,97)	73	-0,83 (1,51)		-0,09 [-0,57; 0,39]	bd
<b>Wpływ objawów na poszczególne obszary życia pacjenta<sup>ad</sup></b>	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 22.**  
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		
<b>Domeny funkcjonalne</b>								
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>	24	64	4,53 (16,04)	162	1,68 (18,76)		2,85 [-2,03; 7,73]	bd
<b>Pełnienie ról społecznych</b>	24	64	2,60 (25,58)	162	-0,41 (32,91)		3,01 [-5,05; 11,07]	bd
<b>Funkcjonowanie emocjonalne</b>	24	64	5,34 (18,69)	160	2,43 (20,61)		2,91 [-2,67; 8,49]	bd
<b>Funkcjonowanie poznawcze</b>	24	64	1,04 (18,28)	160	-2,19 (17,65)		3,23 [-2,02; 8,48]	bd
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>	24	64	1,04 (19,22)	160	-4,06 (27,71)		5,10 [-1,27; 11,47]	bd
<b>Ogólna jakość życia</b>								
<b>Ogólny stan zdrowia</b>	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 23.**  
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		
<b>Domeny funkcjonalne</b>								
<b>Efekty uboczne związane z leczeniem</b>	24	64	0,13 (10,76)	161	0,81 (18,11)		-0,68 [-4,52; 3,16]	bd
<b>Objawy związane z chorobą</b>	24	64	-6,51 (18,45)	161	-5,80 (18,52)		-0,71 [-6,06; 4,64]	bd
<b>Zmęczenie</b>	24	64	-4,69 (21,30)	161	-3,11 (28,64)		-1,58 [-8,42; 5,26]	bd
<b>Infekcje</b>	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, ryzyko zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu AE było także

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 24).

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, częściej natomiast neutropenię (Tabela 25).

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 26).

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 24.**  
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]	
<b>AE</b>					
<b>AE ogółem</b>	194/194 (100)	185/188 (98)	1,02 [0,995; 1,04]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd
<b>AE 3. lub 4. stopień</b>	159/194 (82)	132/188 (70)	<b>1,17 [1,04; 1,31]</b>	<b>NNH = 8 [4; 30]</b>	bd
<b>Zaprzestanie terapii</b>					
<b>Zaprzestanie terapii z powodu AE</b>	25/194 (13) <sup>a</sup>	17/188 (9) <sup>b</sup>	1,43 [0,80; 2,55]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	10/194 (5) <sup>c</sup>	13/188 (7) <sup>d</sup>	0,75 [0,34; 1,66]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
<b>Redukcja dawki</b>					
<b>Redukcja dawki z powodu AE</b>	27/194 (14) <sup>a</sup>	26/188 (14) <sup>b</sup>	1,01 [0,61; 1,66]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd
	2/194 (1) <sup>c</sup>	2/188 (1) <sup>d</sup>	0,97 [0,14; 6,81]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
<b>SAE</b>					
<b>SAE ogółem</b>	90/194 (46)	81/188 (43)	1,08 [0,86; 1,35]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd
<b>Zgony</b>					
<b>Ogółem</b>	15/194 (8)	27/188 (14)	<b>0,54 [0,30; 0,98]</b>	<b>NNT = 16 [8; 275]</b>	bd

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
<b>Z powodu AE</b>	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 25.

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/NNH(H) [95% CI]	
<b>Bez względu na stopień<sup>a</sup></b>					
<b>Neutropenia</b>	118/194 (61)	83/188 (44)	<b>1,38 [1,13; 1,68]</b>	<b>NNH = 6 [3; 14]</b>	bd
<b>Biegunka</b>	77/194 (40)	31/188 (16)	<b>2,41 [1,67; 3,47]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	bd
<b>Nudności</b>	41/194 (21)	64/188 (34)	<b>0,62 [0,44; 0,87]</b>	<b>NNT = 8 [5; 25]</b>	bd
<b>Anemia</b>	30/194 (15)	43/188 (23)	0,68 [0,44; 1,03]	-0,07 [-0,15; 0,005]	bd
<b>Zmęczenie</b>	34/194 (18)	39/188 (21)	0,84 [0,56; 1,28]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	43/194 (22)	29/188 (15)	1,44 [0,94; 2,20]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
<b>Trombocytopenia</b>	26/194 (13)	42/188 (22)	<b>0,60 [0,38; 0,94]</b>	<b>NNT = 12 [7; 78]</b>	bd
<b>Gorączka</b>	29/194 (15)	38/188 (20)	0,74 [0,48; 1,15]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd
<b>Kaszel</b>	35/194 (18)	31/188 (16)	1,09 [0,70; 1,70]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd
<b>Zaparcie</b>	27/194 (14)	39/188 (21)	0,67 [0,43; 1,05]	-0,07 [-0,14; 0,01]	bd
<b>Reakcje nadwrażliwości przy wlewie</b>	16/194 (8)	45/188 (24)	<b>0,34 [0,20; 0,59]</b>	<b>NNT = 7 [5; 12]</b>	bd
<b>Zapalenie płuc</b>	18/194 (9)	22/188 (12)	0,79 [0,44; 1,43]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
<b>Ból głowy</b>	21/194 (11)	19/188 (10)	1,07 [0,60; 1,93]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
<b>Wymioty</b>	16/194 (8)	23/188 (12)	0,67 [0,37; 1,24]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
<b>Wysypka</b>	14/194 (7)	24/188 (13)	0,57 [0,30; 1,06]	-0,06 [-0,12; 0,005]	bd
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	20/194 (10)	13/188 (7)	1,49 [0,76; 2,91]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd
<b>Bezsensowność</b>	21/194 (11)	12/188 (6)	1,70 [0,86; 3,35]	0,04 [-0,01; 0,10]	bd
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	22/194 (11)	10/188 (5)	<b>2,13 [1,04; 4,38]</b>	<b>NNH = 16 [8; 190]</b>	bd
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	7/194 (4)	19/188 (10)	<b>0,36 [0,15; 0,83]</b>	<b>NNT = 16 [9; 69]</b>	bd
<b>3. lub 4. stopnia<sup>b</sup></b>					
<b>Neutropenia</b>	112/194 (58)	73/188 (39)	<b>1,49 [1,20; 1,85]</b>	<b>NNH = 5 [3; 11]</b>	bd
<b>Infekcje i zakażenia pasożytnicze</b>	34/194 (18)	41/188 (22)	0,80 [0,53; 1,21]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd
<b>Anemia</b>	21/194 (11)	26/188 (14)	0,78 [0,46; 1,34]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd
<b>Trombocytopenia</b>	11/194 (6)	19/188 (10)	0,56 [0,27; 1,15]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	7/194 (4)	18/188 (10)	<b>0,38 [0,16; 0,88]</b>	<b>NNT = 17 [10; 100]</b>	bd
<b>Zapalenie płuc</b>	10/194 (5)	15/188 (8)	0,65 [0,30; 1,40]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd

Domena	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	3/194 (2)	10/188 (5)	0,29 [0,08; 1,04]	<b>NNT = 27 [14; 800]</b>	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]	<b>NNT = 38 [20; 624]</b>	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 26.

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]	
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>					
Transformacja Richtera	6/194 (3)	5/188 (3)	1,16 [0,36; 3,75]	0,004 [-0,03; 0,04]	bd
Wzrost aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej	0/194 (0)	2/188 (1)	0,19 [0,01; 4,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
<b><math>\geq 3</math>. stopnia</b>					
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)	<b>0,32 [0,13; 0,80]</b>	<b>NNT = 16 [9; 62]</b>	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 27). W momencie zakończenia terapii VEN obserwowano również wysoki odsetek pacjentów z negatywizacją choroby resztkowej, 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 28).

Tabela 27.

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. <sup>a</sup>	6	92 [87,3; 96,8]
	12	87 [81,1; 93,8]

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

**Tabela 28.**  
**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 (%)
<b>Analiza III / w momencie zakończenia leczenia VEN</b>	populacja ogólna	83/130 (64)
	del17p i/lub mTP53(+)	22/43 (51)
	del17p i/lub mTP53(-)	56/78 (72)
<b>Analiza III / OB 9,9 mies.<sup>a</sup></b>	populacja ogólna	58/130 (45)

a) Od momentu zakończenia leczenia.

## 7. 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 [20]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3).

**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 29).

**Tabela 29.**  
Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego VEN + RTX w badaniu MURANO

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>MURANO</b>		
<b>GRADE 3</b>		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥3 mies.	✓	Dla najdłuższego okresu obserwacji – mediana OB = 36 mies. <b>w populacji ogólnej: HR = 0,16 [0,12; 0,23] i zysk ≥3 mies.</b> (nie osiągnięto mediany PFS) <b>del17p (-): HR = 0,19 [0,13; 0,29] i zysk ≥3 mies.</b> (nie osiągnięto mediany PFS)

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>GRADE 2</b>		
HR ≤ 0,65 <u>ALE</u> zysk < 3 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
<b>GRADE 1</b>		
HR > 0,65	-	spełniono założenia GRADE 3
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>3</b>
<b>Wczesne zakończenie badania lub zamiana leczenia<sup>a</sup></b>		
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?	-	-
<b>Toksyczność leczenia</b>		
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):	-	-
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*</b>		
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? <sup>a</sup>	-	-
<b>Dodatkowe punkty<sup>b-f</sup></b>		<b>+1 (za odnośnik „f”)</b>
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>c</sup></b>		<b>4/4 (ISTOTNA KLINICZNIE)</b>

\* 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 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 ≥10% różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS.



## 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, rytuksymabu i bendamustyny. 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.

### 8.1. Alerty bezpieczeństwa

#### 8.1.1. 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*) [21]. Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (Tabela 30). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych wenetoklaksu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 4, Wykres 5).

#### 8.1.2. 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, w tym prowadzących do zgonu, u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). 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 [22].

Na stronie URPL odnaleziono również 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 [23].

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 [24–26]. 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 [24, 26]. 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 [25].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1999–2018 zgłoszono łącznie 64 549 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rytuksymabu (ADR, *Adverse Drug Reactions*) [27]. Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Tabela 30). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych rytuksymabu w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 4, Wykres 5).

### 8.1.3. Bendamustyna

Łącznie odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania bendamustyny – po jednym na stronach agencji URPL oraz FDA. Na stronie agencji EMA nie odnaleziono alertów dedykowanych bezpieczeństwu bendamustyny.

Opublikowany na stronie agencji URPL komunikat został skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia i dotyczył on zwiększonej śmiertelności u pacjentów stosujących bendamustynę

w badaniach klinicznych w niezatwierdzonych schematach złożonych lub poza zatwierdzonymi wskazaniami. Najczęstszą przyczyną zgonów były zakażenia oportunistyczne, ale obserwowano również zgony wywołane toksycznym wpływem bendamustyny na serce, układ nerwowy i oddechowy. Zwiększoną śmiertelność w wyniku stosowania bendamustyny obserwowano zwłaszcza w skojarzeniu z rytuksymabem (BEND + RTX) w porównaniu do innych schematów, zawierających rytuksymab, szczególnie w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym o powolnym przebiegu, chłoniakiem z komórek płaszczą, a także chłoniakiem grudkowym. W ostatnim roku przed opublikowaniem niniejszego komunikatu zwiększoną śmiertelność obserwowano również u pacjentów z PBL oraz z chłoniakiem nieziarnicznym o powolnym przebiegu, leczonych bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem i idelalazybem [28]. Opublikowane w ww. komunikacie dane wskazują, iż stosowanie bendamustyny związane jest także z istotnym zwiększeniem ryzyka zakażeń oportunistycznych, a także limfopenii oraz obniżenia liczby limfocytów T CD4-dodatnich, w szczególności podczas jednoczesnego stosowania z rytuksymabem. Zidentyfikowane przypadki zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem bendamustyny obejmowały zakażenia cytomegalowirusem, zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, a także zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* oraz nawroty WZW B. Spośród zidentyfikowanych wśród pacjentów powyższych zakażeń, odpowiednio 5%, 1%, 42% oraz 18% zostało zakończonych zgonem. W związku z powyższymi danymi, zdecydowano o aktualizacji ChPL dla produktów zawierających bendamustynę, w odniesieniu do rozdziału poświęconego zakażeniom oportunistycznym [28].

FDA wydała 1 dokument dotyczący bezpieczeństwa bendamustyny. W 2016 r. w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) zamieszczono informację o potencjalnym ryzyku reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi oraz zaburzeń funkcji wątroby i dróg żółciowych w wyniku stosowania bendamustyny (produkty lecznicze Treanda® oraz Bendeka®) [29].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1996–2018 zgłoszono łącznie 8 674 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bendamustyną (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione, zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Tabela 30/Tabela 30). Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych bendamustyny w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono poniżej (Wykres 4, Wykres 5).

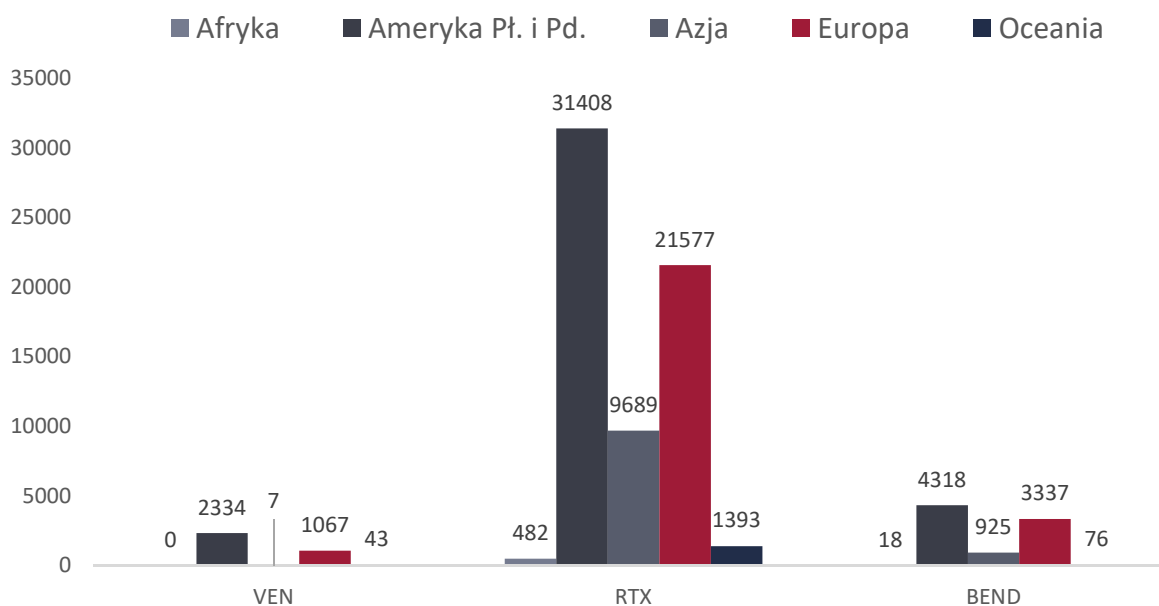
**Tabela 30.**  
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 31 października 2018 r.)

Kategoria	VEN (2015–2018)	RTX (1999–2018)	BEND (1996–2018)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	621	10 584	1 959
Zaburzenia sercowe	154	4 302	485
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	162	12
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	24	581	43
Choroby endokrynologiczne	3	234	18

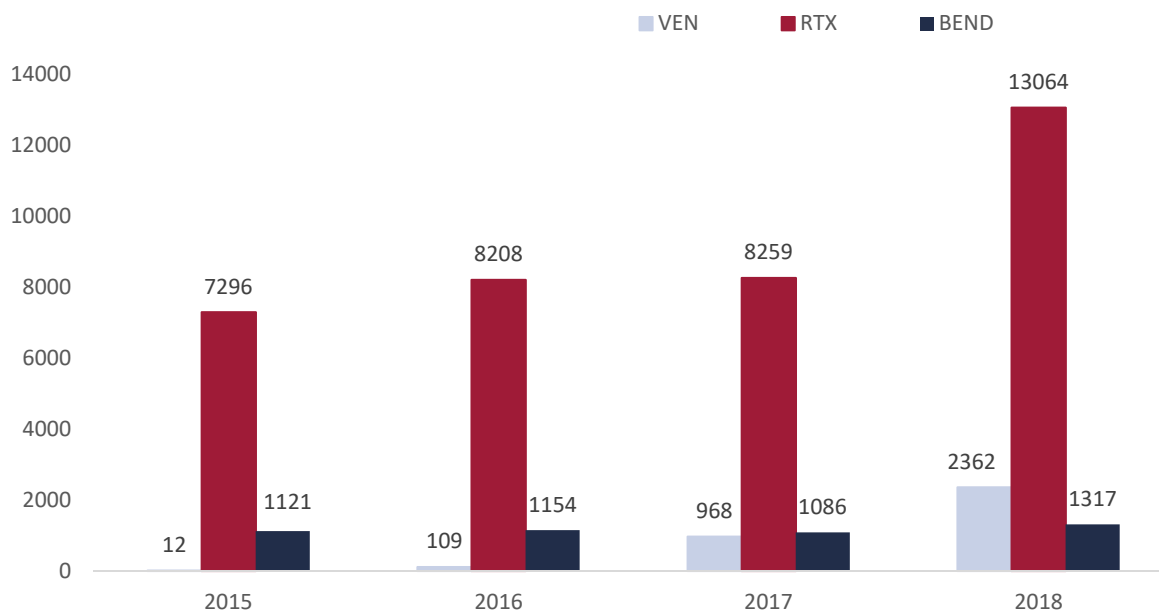
Kategoria	VEN (2015–2018)	RTX (1999–2018)	BEND (1996–2018)
Choroby oczu	28	1 438	81
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	464	8 730	1 047
Zaburzenia ogólne oraz	1 484	20 475	2 493
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	58	1 343	184
Zaburzenia układu odporności	42	3 959	280
Zakażenia i zarażenie	756	14 336	1 831
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	756	7 387	686
Badania laboratoryjne	641	8 316	1 000
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	317	2 609	533
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	157	5 730	270
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	517	4 482	740
Zaburzenia układu nerwowego	260	7 955	713
Ciąża, połóg i okołoporodowe	bd	305	1
Zaburzenia psychiczne	109	1 960	200
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	136	2 093	369
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	9	394	17
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	318	10 497	893
Choroby skóry i tkanki podskórnej	132	9 290	1 411
Procedury chirurgiczne i medyczne	268	559	56
Choroby naczyniowe	109	5 726	518

## Wykres 4.

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



**Wykres 5.**  
**Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2015–2018 (stan na dzień 31 października 2018 r.)**



## 8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla interwencji i komparatorów (Tabela 31).

Tabela 31.  
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
<b>Wenetoklaks</b>	
<b>Venclyxto® [30]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza:</b> 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®.</li> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia:</b> należy czasowo przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu u pacjentów z ciężką neutropenią i rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego.</li> <li>• <b>Nie należy podawać żywych szczepionek</b> w trakcie leczenia wenetoklaksem i po jego zakończeniu do czasu odbudowy limfocytów B.</li> <li>• <b>Ryzyko zmniejszenia skuteczności</b> podczas stosowania z induktorami CYP3A4.</li> <li>• <b>Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji</b> przez kobiety w wieku rozrodczym.</li> </ul>
<b>Rytuksymab</b>	
<b>MabThera® [31]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML):</b> 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.</li> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem/podawaniem:</b> 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 szczególny sposób.</li> <li>• <b>Ryzyko zaburzeń sercowych:</b> 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.</li> <li>• <b>Ryzyko toksyczności hematologicznej:</b> należy zachować ostrożność u chorych z liczbą neutrofilii <math>&lt;1,5 \times 10^9/l</math> i/lub trombocytów <math>&lt;75 \times 10^9/l</math> ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów.</li> <li>• <b>Ryzyko zakażeń:</b> 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 zasadnicze predysponują do wystąpienia ciężkich infekcji.</li> <li>• <b>Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem HBV:</b> donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem HBV, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby, zakończonych zgonem. Zaleca się badania przesiewowe w kierunku HBV, konsultacje specjalisty chorób zakaźnych i monitorowanie pacjentów w celu uniknięcia reaktywacji HBV.</li> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia immunizacji:</b> nie zaleca się podawania szczepionek z żywymi wirusami.</li> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia reakcji skórnych:</b> toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella), zespołu Stevensa-Johnsona; w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych konieczne jest trwałe przerwanie podawania rytuksymabu.</li> </ul>
<b>Bendamustyna</b>	
<b>Bendamustine Accord® / Bendamustine Glenmark® / Bendamustine Intas® / Bendamustine Kabi® / Bendamustine STADA® / Bendamustine Zentiva® / Levact® [32–38]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia mielosupresji:</b> w przypadku jej wystąpienia należy co najmniej raz w tyg. kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny.</li> <li>• <b>Ryzyko zakażeń:</b> w tym zapalenia płuc i posocznicy, prowadzących do wstrząsu septycznego i zgonu. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia.</li> <li>• <b>Ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B:</b> w tym prowadzących do ostrej niewydolności wątroby lub zgonu, należy wykonać badanie na obecność wirusa HBV przed rozpoczęciem leczenia, a pacjentów z HBV należy monitorować przez cały okres leczenia oraz co 4-6 mies. po zakończeniu.</li> <li>• <b>Ryzyko wystąpienia reakcji skórnych:</b> wysypki, ciężkich reakcji skórnych oraz wykwitów pęcherzowych. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych</li> </ul>

Preparat

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- leczenie należy przerwać, natomiast w wypadku nasilenia objawów leczenie należy przerwać lub odroczyć.
- Ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów: w trakcie leczenia można stosować środki do objawowego leczenia nudności i wymiotów.
  - Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, którego następstwem może być ostra niewydolność nerek i zgon. Należy stosować odpowiednią profilaktykę obejmującą odpowiednie nawodnienie, monitorowanie parametrów biochemicznych krwi i rozważyć zastosowanie allopurinolu i razubrykazy podczas leczenia bendamustyną.
  - Ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka podczas skojarzenia bendamustyny z allopurinolem.
  - Ryzyko wystąpienia ciężkich odczynów anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych: u pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odczynów w poprzednich cyklach – należy rozważyć odpowiednią profilaktykę stosując leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe lub gł kortykosteroidy w następnych cyklach.
  - Ryzyko teratogennego i mutagennego działania na płód: kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania bendamustyny, mężczyźni nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka w trakcie leczenia i w ciągu 6 mies. po jego zakończeniu.
  - Ryzyko nieodwracalnej bezpłodności u mężczyzn.
  - Ryzyko zawału i niewydolności serca (w tym prowadzące do zgonu): należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami pracy serca pod kątem stężenia potasu we krwi oraz wykonywać kontrolne badanie EKG. W przypadku stężenia potasu <3,5 mEq/l należy stosować suplementację.
  - Ryzyko wynaczynienia: należy przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę, a następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia oraz unieść kończynę górną.

### 8.3. 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 32). TLS może przybierać dwie postacie: utajoną (laboratoryjną) lub jawną (objawy klinicznie) – kryteria rozpoznania TLS zawarto w tabeli poniżej (Tabela 33) [39]. 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./mm<sup>3</sup>, u których rozpoczęto intensywne leczenie przeciwnowotworowe [6].

**Tabela 32.**  
Czynniki ryzyka rozwoju TLS [39]

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

**Tabela 33.**  
Kryteria rozpoznania TLS [39]

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. tężyłka, 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) doświadczyli 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 34). 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) [40]. 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  $25 \times 10^9/l$  [6].

**Tabela 34.**  
**Ocena ryzyka TLS [41]**

Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko
powiększone węzły chłonne <5cm i ALC <25 x10 <sup>9</sup> /l	powiększone węzły chłonne ≥5 cm i <10 cm lub ALC ≥ 25 x10 <sup>9</sup> /l	powiększone węzły chłonne ≥10 cm lub ALC ≥ 25 x10 <sup>9</sup> /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 35.**  
**Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [6]**

Dawka w momencie przerwania leczenia (mg)	Dawka wznowiająca <sup>a</sup> (mg)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

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

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

### 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 TLS wystąpiły w fazie miareczkowania (4-tyg. faza miareczkowania) dawki wenetoklasku 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 [6].

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

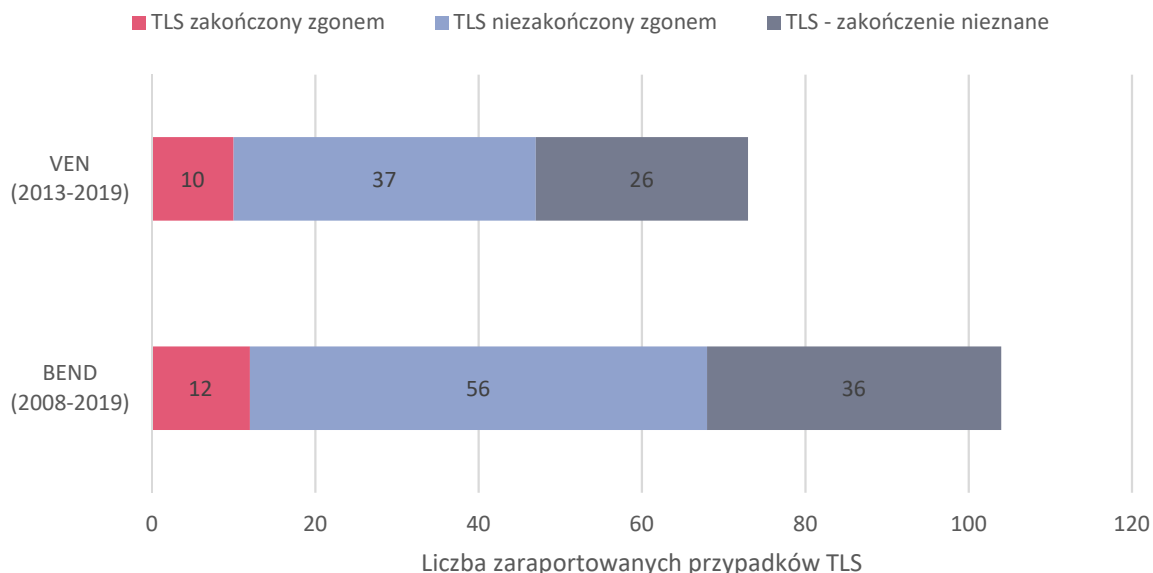
objawów należy wdrożyć w dawce zgodnej z opisem w tabeli powyżej (Tabela 35) [6]. Poniżej przedstawiono dane nt. TLS z bazy *EudraVigillance* (Wykres 6).

### Bendamustyna w monoterapii i terapii skojarzonej

Zespół rozpadu guza jest znanym i opisywanym w literaturze zdarzeniem niepożądanym, które może towarzyszyć także terapii BEND, w tym również pacjentom z PBL [42]. Do tej pory nie przeprowadzono jednak szczegółowej oceny ryzyka wystąpienia tego zdarzenia wśród chorych leczonych BEND. W głównym badaniu klinicznym dla VEN + RTX (MURANO) w grupie kontrolnej którą stanowiła BEND + RTX odnotowano 2 przypadki wystąpienia TLS w pierwszym cyklu leczenia, po jednym o charakterze klinicznym i laboratoryjnym, przy czym autorzy nie opisali dalszych losów pacjentów. Poniżej przedstawiono dane nt. TLS z bazy *EudraVigillance* (Wykres 6).

#### Wykres 6.

Liczba pacjentów leczonych VEN lub BEND, u których doszło do zgłoszenia TLS do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków – *EudraVigillance* (stan na: 25 października 2018 r.) [43]



## 9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych.

## 10. Wnioski końcowe

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. Jednocześnie ograniczony czas trwania terapii (maksymalnie 2 lata) oraz wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie dają pacjentom szansę na uzyskanie remisji choroby oraz utrzymanie jej bez konieczności długotrwałego stosowania terapii.

Wyniki analizy warstwowej przeprowadzonej ze względu na obecność i brak 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. Zwiększony odsetek zdarzeń stopnia 3. i 4. prawdopodobnie wynika z większej częstości neutropenii, przy czym znaczenie kliniczne tego zjawiska wydaje się być ograniczone, gdyż gorączkę neutropeniczną (stopnia 3. i 4) znamienne częściej raportowano w grupie otrzymującej BEND + RTX. Ponadto w grupie VEN + RTX znamienne rzadziej obserwowano również inne zdarzenia stopnia 3 i 4:

tj. reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie. Jednocześnie zebrane wyniki nie wskazują na występowanie żadnych nowych aspektów bezpieczeństwa terapii VEN + RTX.

## 11. 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 ocienianej interwencji choć jeszcze niekompletne, w ocenie EMA wskazują na istotną korzyść terapeutyczną przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania leku.
2. Badanie MURANO zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczyła obecności zaburzeń cytogenetycznych (obecność del17 i/lub mTP53). Tym niemniej, w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ten czynnik, a uzyskane wyniki analizy w podgrupach potwierdzają, że przewaga schematu VEN + RTX nad BEND + RTX nie zależy od obecności lub braku del17p. W badaniu nie były dostępne także wyniki w populacji bez del17p i/lub mTP53 z opornością lub wczesnym nawrotem, mając jednak na uwadze fakt, że skuteczność VEN + RTX w populacji ogólnej jest niezależna od powyższych stanów klinicznych nie stanowi to istotnego ograniczenia.
3. W badaniu MURANO nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym należy to tłumaczyć różnicami w schematach dawkowania pomiędzy interwencją a komparatorem, w tym głównie w zakresie drogi podania. VEN to terapia stosowana doustnie, natomiast BEND oraz RTX podawane są dożylnie. Dodatkowo zarówno VEN jak i BEND cechują się określoną toksycnością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. w przypadku wprowadzenia dodatkowego wlewu zawierającego placebo, 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. 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.
5. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

## 12. 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. [44] Obecnie w 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 i szczególnie niekorzystnym rokowaniu [45]. Dotyczy to przede wszystkim chorych z oporną/nawrotową PBL bez del17p i/lub mTP53, która obecnie w Polsce nie ma dostępu do terapii o wysokiej skuteczności, tj. terapii celowanej. Jednocześnie dostępne w Polsce opcje terapeutyczne z zakresu chemioimmunoterapii nie dają zadawalających efektów terapeutycznych. Przykładowo wyniki badań obserwacyjnych typu RWD (*real world data*) wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród chorych z oporną/nawrotową PBL leczonych BEND + RTX wynosi ok. 18 mies. [46, 47]. Wobec powyższego, istnieje konieczność poszukiwania coraz skuteczniejszych metod terapeutycznych, które cechować się będą większą aktywnością przeciwnowotworową, przy porównywalnym lub lepszym wpływie na jakość życia. Odpowiedzią na to zapotrzebowanie jest terapia skojarzona z 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 bez del17p i/lub mTP53 i tym samym stanowi on odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów [30]. Istotną zaletą terapii złożonej z wenetoklaksu oraz rytuksymabu jest ustalony czas trwania leczenia (*fixed treatment duration*) – maksymalnie 2 lata. Ponadto podkreślenia wymaga także fakt, że połączenie obu leków w jeden schemat leczenia (w przypadku refundacji) po raz pierwszy pacjentom z oporną i nawrotową PBL da możliwość skutecznego leczenia bez konieczności stosowania chemioterapeutyków.

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano jedną wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną dedykowaną ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej wenetoklaksu i rytuksymabu (MURANO) względem bendamustyny i rytuksymabu. Badanie MURANO zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa, co nie stanowi jednak istotnego ograniczenia, gdyż z jednej strony dostępne w nim były wyniki analizy w podgrupach, które odpowiadały charakterystyce pacjentów z populacji docelowej (bez del17p i/lub mTP53, oporność i nawrót), a z drugiej strony wyniki przeprowadzonych analiz warstwowych dla I-rzędowego punktu końcowego (PFS) wskazywały, że skuteczność terapii skojarzonej z wenetoklaksu i rytuksymabu nie jest uzależniona od obecności ww. zaburzeń cytogenetycznych, a także powodów rozpoczęcia kolejnego leczenia (oporność, nawrót), a to oznacza, że wyniki uzyskane w populacji ogólnej można traktować jako reprezentatywne również dla populacji docelowej (Rozdz. D.1). W badaniu MURANO



nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, jednakże wynika to z różnic w zakresie schematów dawkowania, w tym przede wszystkim w zakresie drogi podania ocenianych w badaniu interwencji. Wenetoklaks to terapia stosowana doustnie, którą porównywano z bendamustyną stosowaną dożylnie. Dodatkowo zarówno wenetoklaks, jak i bendamustyna cechują się określoną toksycnością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po wlewie bendamustyny stosunkowo łatwo zidentyfikowaliby rodzaj stosowanej terapii). Należy jednak zauważyć, iż 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 pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u ponad 90% chorych, w tym u blisko 30% odpowiedzi ta miała charakter całkowity. Ponadto w populacji docelowej ponad 3-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 uznaje się za główną przyczynę wznowy choroby nowotworowej. Wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej przez Kwok i wsp. w 2016 roku wskazują, iż ujemny wynik na obecność MRD definiowanej jako obecność <1 komórki nowotworowej na 10 tys. leukocytów (<10<sup>4</sup>), koreluje z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, niezależnie od linii leczenia oraz obecności zaburzeń cytogenetycznych (del17p i/lub 11q) [48]. 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. Ponadto wysoki odsetek pacjentów z tzw. głębokimi odpowiedziami na

leczenie (MRD(-)) oraz arbitralnie ustalony czas trwania leczenia (VEN + RTX) zapewniają pacjentom nie tylko wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby, ale także dają szansę na przeprowadzenie allo-HSCT, a w przypadku braku takiej możliwości dają szansę na życie w stanie remisji bez konieczności przyjmowania jakiegokolwiek terapii.

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 identyczne wartości estymat dla parametru HR w populacji docelowej oraz populacji ogólnej (HR = 0,19 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 [20].


W porównaniu 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 wydłużenie lub 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 co najmniej 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, który może zwiększać ryzyko wystąpienia tego zdarzenia. W badaniu MURANO odnotowano 6 przypadków TLS (3%) w grupie pacjentów leczonych terapią złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu, przy czym miały one wyłącznie charakter laboratoryjny. 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. W tym miejscu warto także zwrócić uwagę, że również terapia z wykorzystaniem BEND + RTX może wiązać się z podwyższonym ryzykiem rozwoju zespołu rozpadu guza. Przykładowo w badaniu MURANO raportowano 2 takie przypadki a spośród nich jeden miał charakter kliniczny.

Podsumowując, obecnie w Polsce grupa pacjentów cierpiąca z powodu z opornej/nawrotowej PBL bez 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 ona uzyskać odpowiedź ogólną na leczenie u większości pacjentów, a u wysokiego odsetka, również 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.

## 13. 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](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](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](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm) (2.8.2018).
5. 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.
6. (2018) ChPL Venclyxto (venetoclax). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf) (27.11.2018).
7. Copur MS. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2142.
8. 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.
9. 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](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf).
10. Ferhanoglu B. (2018) Venetoclax-Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2141–2143.
11. Hillmen P, Kater AP, Seymour JF, Langerak AW, Eichhorst B. High, durable minimal residual disease negativity (MRD-) wuth venetoclax + rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) CLL; MRD kinetics from phase 3 MURANO study. 2018.
12. 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:
13. 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.*
14. 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.
15. (2018) Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT02005471. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&rank=1>.
16. 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):.
17. 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:.
18. 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.
19. Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2143.

20. 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.
21. (2015) Alert WHO wenetoklaks. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.11.2018).
22. (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).
23. (2013) Alert URPL Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka 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%B3rka-i> (28.11.2018).
24. (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).
25. (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).
26. (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).
27. (1999) Alert WHO rytuksymab. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.11.2018).
28. (2017) Alert URPL 2017 Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produkt%C3%B3w-leczniczych-zawieraj%C4%85cych> (27.11.2018).
29. (2016) Alert FDA 2016 Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): april-June 2016. Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm523358.htm> (27.11.2018).
30. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf).
31. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf).
32. ChPL Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942> (28.11.2018).
33. ChPL Bendamustine Glenmark (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35153> (28.11.2018).
34. ChPL Bendamustine Intas (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33217> (28.11.2018).
35. ChPL Bendamustine Kabi (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32848> (28.11.2018).
36. ChPL Bendamustine STADA (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34487> (28.11.2018).
37. ChPL Bendamustine Zentiva (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35108> (28.11.2018).
38. ChPL Levact (bendamustyna). Dostęp: [http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL\\_Levact.pdf](http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf) (28.11.2018).
39. Matuszkiewicz-Rowińska J, Mieczkowski M. (2012) Zespół rozpadu guza. *Onco Rev.* 2(2):88–92.
40. 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.
41. 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.
42. Miao Y, Qu X, Wang L, Fan L, Xu H. (2017) Tumor lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia: two case reports and review of the literature. *Int. J. Exp. Pathol.* 10(2):2446–2450.

43. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>.
44. Warzocha K. (2013) Wytoczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_NUC\\_przewlekla\\_bial\\_limfocytowa.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf).
45. Owen C, Assouline S, Kuruvilla. (2015) New treatment perspectives in CLL: using disease and patient characteristics to optimize outcomes. *New Evid. Oncol.* 78–85.
46. Ninkovic M, Fiegl M, Mian M, Mondello P, Kocher F, Waldthaler C, Verdorfer I, Steurer M, Gastl G, Pircher A. (2015) Routine use of bendamustine in patients with chronic lymphocytic leukemia: an observational study. *Anticancer Res.* 35(9):5129–5139.
47. Fornecker L-M, Aurran-Schleinitz T, Michallet A-S, Cazin B, Guieze R, Dilhuydy M-S, Zini J-M, Tomowiak C, Lepretre S, Cymbalista F, Brion A, Feugier P, Delmer A, Leblond V, Ysebaert L. (2015) Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am. J. Hematol.* 90(6):511–514.
48. 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.



## 14. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	15
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	22
Tabela 4.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu MURANO .....	25
Tabela 5.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu MURANO.....	25
Tabela 6.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	26
Tabela 7.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	26
Tabela 8.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	28
Tabela 9.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	28
Tabela 10.	Przeżycie całkowite w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	29
Tabela 11.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	29
Tabela 12.	Przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	30
Tabela 13.	Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	30
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	31
Tabela 15.	Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	31
Tabela 16.	Czas do następnego leczenia (TTNT) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	32
Tabela 17.	Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	32
Tabela 18.	Kolejne linie leczenia w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX .....	32
Tabela 19.	Odsetek pacjentów z MRD(-) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	33
Tabela 20.	Odsetek pacjentów z MRD(-) dla subpopulacji badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	33
Tabela 21.	Zmiana wyniku MDASI względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO.....	34
Tabela 22.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO .....	34
Tabela 23.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-CLL16 względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO .....	34
Tabela 24.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO (analiza cząstkowa I).....	35
Tabela 25.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO .....	36
Tabela 26.	Szczegółowe AESI w ocenie badacza dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO.....	37
Tabela 27.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN.....	37
Tabela 28.	Odsetek pacjentów z MRD(-) w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN.....	38
Tabela 29.	Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego VEN + RTX w badaniu MURANO .....	39

Tabela 30.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 31 października 2018 r.)	43
Tabela 31.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów	46
Tabela 32.	Czynniki ryzyka rozwoju TLS [39]	48
Tabela 33.	Kryteria rozpoznania TLS [39]	48
Tabela 34.	Ocena ryzyka TLS [41]	50
Tabela 35.	Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [6]	50
Tabela 36.	Wynik wyszukania dla VEN w bazie MEDLINE (przez PubMed)	65
Tabela 37.	Wyniki wyszukiwania dla VEN w bazie EMBASE	65
Tabela 38.	Wyniki wyszukiwania dla VEN w bazie The Cochrane Library	66
Tabela 39.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych dla VEN + RTX	67
Tabela 40.	Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej dla VEN + RTX	68
Tabela 41.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT	72
Tabela 42.	Zestawienie badań wykluczonych	73
Tabela 43.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem VEN w badaniu MURANO (analiza cząstkowa II)	78
Tabela 44.	Definicje punktów końcowych w badaniu MURANO	79
Tabela 45.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego ( <i>Risk of Bias, RoB</i> ) badań RCT zaproponowany przez Cochrane	81
Tabela 46.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	82
Tabela 47.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	86
Tabela 48.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	86
Tabela 49.	Formularz 2b do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne	86

## 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.)	27
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.)	29
Wykres 3.	Przeżycie wolne od zdarzeń w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza I / OB (mediana): 23,8 mies.)	30
Wykres 4.	Raportowane działania niepożądane dla poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 31 października 2018 r.)	44
Wykres 5.	Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2015–2018 (stan na dzień 31 października 2018 r.)	45
Wykres 6.	Liczba pacjentów leczonych VEN lub BEND, u których doszło do zgłoszenia TLS do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków – <i>EudraVigilance</i> (stan na: 25 października 2018 r.) [43]	51
Wykres 7.	Wyniki analizy w podgrupach dla PFS w badaniu MURANO	77

## Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań dla zgodnie z PRISMA	21
Rysunek 2.	Schemat badania MURANO z opisem dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej	24









**Tabela 40.**  
**Przeszukanie pozostałych źródeł informacji medycznej dla VEN + RTX**

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
<b>FDA</b> ( <a href="https://www.fda.gov">https://www.fda.gov</a> )	przeszukanie ręczne	nd (2)
<b>EMA</b> ( <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a> )	przeszukanie ręczne	nd (2)
<b>NICE</b> ( <a href="https://www.nice.org.uk">https://www.nice.org.uk</a> )	venetoclax AND rituximab AND CLL	0 (0)
<b>Clinical Trials</b> ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> )	venetoclax AND rituximab AND CLL   studies with results	1 (1)
<b>Clinical Trials Register EU</b> ( <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a> )	venetoclax AND rituximab   studies with results	1 (0)
<b>Publikacje zakwalifikowane w wyniku przeszukania referencji</b>	-	nd (0)
<b>Materiały dostarczone przez zamawiającego</b>	-	nd (3)
<b>Data wyszukiwania: 25 października 2018 r.</b>		

## 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 $\geq 18$ lat; 2) zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii; 3) 1–3 wcześniejsze schematy leczenia ( $\geq 1$ chemioterapia); 4) wynik w skali ECOG 0 lub 1; 5) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby; 5) DOR $\geq 24$ mies. dla pacjentów uprzednio leczonych BEND.			
KRYTERIA WYKLUCZENIA			
1) transformacja PBL w formę agresywną (transformacja Richtera, chłoniak rozlany z dużych komórek B, białaczka prolimfocytowa) lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; 2) przebyty allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych; 3) dysfunkcja głównych organów; 4) aktywna infekcja lub inne choroby nowotworowe; 5) terapia warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4; 6) zakażenie wirusem HIV, zapalenie wątroby typu B lub C; 7) niestabilność sercowo-naczyniowa (stopień $\geq 3$ ); 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 w latach: mediana (zakres)	6 (bd)	7 (bd)	
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonny $\geq 10$ cm (%)	13	15	
Pacjenci z PBL (%)	100	100	
Rasa (%)	Kaukaska	97	97
	Azjatycka	3	2
	Inne	<1	1
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%) <sup>a</sup>	0	57	56
	1	42	43
	2	1	1
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai <sup>b</sup> [%]	0-II	68	74
	III-IV	23	13
Ryzyko TLS (%)	niskie	18	18
	średnie	55	53
	wysokie	28	28
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	15	15
	nawrotowa	85	85

MURANO			
del17p (%) <sup>c</sup>	27	27	
mTP53 (%) <sup>d</sup>	25	28	
del17p i mTP53 (%) <sup>e</sup>	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	<b>VEN:</b> 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. <b>RTX:</b> 375 mg/m <sup>2</sup> p.c. podawany <i>iv</i> w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m <sup>2</sup> w 2-6 28-dniowym cyklu.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<b>BEND:</b> 70 mg/m <sup>2</sup> p.c. podawana <i>iv</i> w 1. i 2. dniu każdego z 6 28-dniowych cykli. <b>RTX:</b> 375 mg/m <sup>2</sup> p.c. podawany <i>iv</i> w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m <sup>2</sup> w 2-6 28-dniowym cyklu		
Kointerwencje	Profilaktyka TLS w tym m.in.: reduktor kwasu moczowego oraz płyny przed pierwszym podaniem VEN, antagonist 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 sterydy, 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)	<b>VEN:</b> 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: <b>Analiza I:</b> 23,8 (0,0–37,4) mies. ( <i>cut-off:</i> 08.05.2017) <b>VEN + RTX:</b> 24,8 mies., <b>BEND + RTX:</b> 22,1 mies. <b>Analiza II:</b> 36,0 (bd) ( <i>cut-off:</i> 08.05.2018).		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (stratyfikacja uwzględniająca obecność delecji 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:  
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 7 (4) vs 7 (4)  
Zaprzestanie leczenia: VEN + RTX 15 (8), RTX 13 (7), VEN  
 w monoterapii 49 (25) vs BEND + RTX 27 (14)  
Utrata z badania: 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.

## B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 41.  
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	N
<b>MURANO</b> <b>Uzasadnienie</b>	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 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 punktów końcowych	-



## Aneks C. Badania wykluczone

**Tabela 42.**  
**Zestawienie badań wykluczonych**

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 + OBIN, VEN + OBIN + 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.	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/nct02950051">https://clinicaltrials.gov/show/nct02950051</a> . 2016

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
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
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

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
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
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

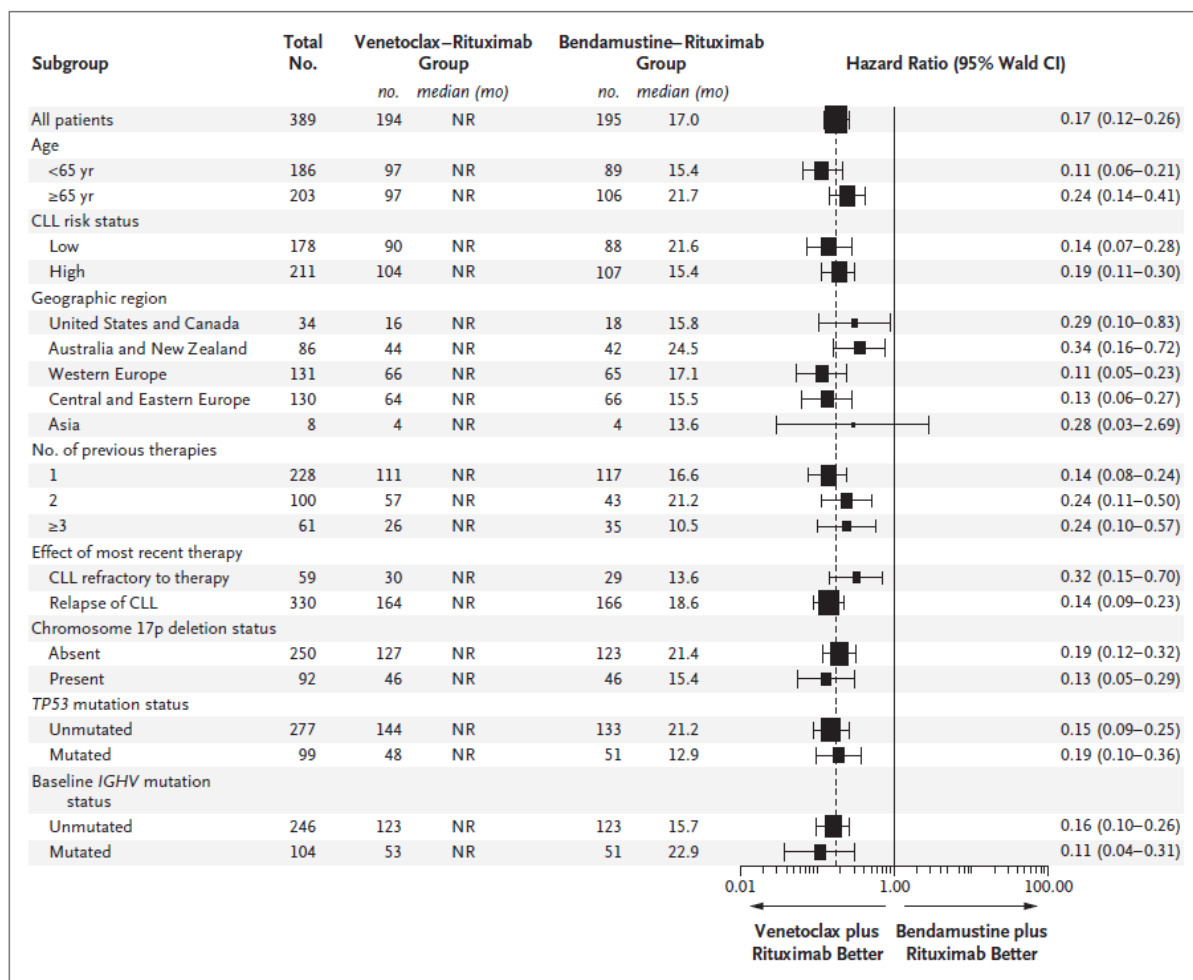
Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
33.	Rodrigues 2017	Typ publikacji	Erratum do wytycznych.	Erratum to "Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: Recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia" [Rev Bras Hematol Hemoter. 2016;38(4):346–357] (S1516848416300755) (10.1016/j.bjhh.2016.07.004)	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2017;39:93-94
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.

FCR/BR – schemat fludarabina, cyklofosfamidu, bendamustyna; IBR – ibrutynib; OBIN – obinutuzumab

## Aneks D. Dodatkowe dane z badania MURANO

### D.1. Analiza skuteczności

**Wykres 7.**  
Wyniki analizy w podgrupach dla PFS w badaniu MURANO



## D.2. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 43.

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 (%)
<b>AE ogółem</b>	192/194 (99)	151/171 (88)
<b>AE 3. lub 4. stopnia</b>	145/194 (75)	59/171 (35) <sup>a</sup>
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii VEN</b>	15/194 (8)	17/171 (10)
<b>AE prowadzące do redukcji dawki</b>	24/194 (12)	7/171 (4)
<b>AE prowadzące do przerw w dawkowaniu (AE leading to dose interruption)</b>	125/194 (64)	44/171 (26)
<b>Zgony z powodu AE</b>	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. Definicje punktów końcowych

Tabela 44.  
Definicje punktów końcowych w badaniu MURANO

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
<b>Czas do następnego leczenia (TTNT)</b> [Time to next anti-CLL treatment]	MURANO	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia nowej nie objętej protokołem terapii PBL lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR)</b> [Duration of response]	MURANO	Czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby, (zgodnie z oceną badacza) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b> [Overall survival]	MURANO	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>Choroba resztkowa (MRD)</b> [Minimal residual disease]	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.
<b>Jakość życia</b>	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 punktowanej 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 wyn k oznacza gorszą jakość życia.

Hb – hemoglobina; PLT – liczba płytek krwi



## Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

### F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 45.  
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
<b>Proces randomizacji (błąd selekcji)</b>	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”)
<b>Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)</b>	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.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)</b>	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.
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)</b>	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.
<b>Niekompletność wyników (błąd utraty)</b>	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.
<b>Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
<b>Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)</b>	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

**Tabela 46.**  
**Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane**

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

### Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

	<p>wynik badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.</li> </ul>

	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.</li> </ul>

### ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

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

	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>

	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.</li> </ul>

	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li> <li>W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.</li> </ul>

### NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak utraty z badania;</li> <li>Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li> <li>Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li> <li>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;</li> <li>W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li> </ul>

	Którekolwiek z poniższych:
<b>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);</li> <li>W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;</li> <li>Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.</li> </ul>

**Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB**

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.**

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

**RAPORTOWANIE WYNIKÓW**

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.**

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

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.**

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

**Kryteria określające nieznanne 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 nieznanne ryzyko błędów.**

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

**F.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania**

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)

Opis badania (metodyka) + cel

**KRYTERIA WŁĄCZENIA**

1)

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)		
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 <sup>a</sup>	0-II	
	III-IV	
Ryzyko TLS (%)	niskie	
	średnie	
	wysokie	
del17p (%) <sup>c</sup>		
mTP53 (%) <sup>d</sup>		
del17p i mTP53 (%) <sup>e</sup>		
um IGHV (%) <sup>f</sup>		
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.]		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		
Testowana hipoteza		
Randomizacja		

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)
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
<b>KOMENTARZ</b>

Tabela 47.  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 48.  
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] <sup>a</sup>	

### F.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 49.  
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

**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**

**GRADE 3**HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥3 mies.HR ≤ 0,65 ALE zysk <3 mies.**GRADE 2**HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥2, <3 mies.**GRADE 1**

HR &gt; 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 *cross-over* lub wcześniejsze zakończenie badania wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?

(Jeżeli odpowiedź na obydwie 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 &gt;2%

niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o &gt;2%

hospitalizacji z powodu toksyczności o &gt;10%

ciężkiej niewydolności serca o &gt;4%

neurotoksyczności 3. stopnia o &gt;10%

ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o &gt;2% (sprecyzuj poniżej):

**Jakość życia / ocena toksyczności stopnia 3–4**

Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?

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?\*

**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**

**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 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  $\geq 10\%$  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.