

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.00



# **WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU Z OBINUTUZUMABEM W I LINII LECZENIA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>5</b>
<b>KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>8</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>10</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>13</b>
<b>3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>14</b>
3.1. Schemat przeprowadzania analizy .....	14
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	14
3.2.1. Kryteria włączenia .....	14
3.2.2. Kryteria wykluczenia .....	15
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych .....	15
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>19</b>
<b>5. CHARAKTERYSTYKA BADANIA KLINICZNEGO</b> .....	<b>21</b>
<b>6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA VEN + OBI vs CLB+OBI W POPULACJI OGÓLNEJ BADANIA CLL-14</b> .....	<b>25</b>
6.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	25
6.2. Odpowiedź na leczenie (ORR) .....	27
6.3. Minimalna choroba resztkowa (MRD) .....	30
6.4. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) .....	33
6.5. Przeżycie całkowite (OS) .....	34
6.6. Jakość życia .....	35
6.7. Bezpieczeństwo .....	38

■ [REDACTED]	41
<b>8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA</b>	<b>43</b>
8.1. Alerty bezpieczeństwa	43
8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	44
8.3. Zespół rozpadu guza (TLS)	45
<b>9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH</b>	<b>49</b>
<b>10. WNIOSKI KOŃCOWE</b>	<b>50</b>
<b>11. OGRANICZENIA</b>	<b>51</b>
<b>12. DYSKUSJA</b>	<b>52</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>57</b>
<b>14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW</b>	<b>60</b>
■ [REDACTED]	63
<b>ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO BADANIA CLL-14</b>	<b>67</b>
<b>ANEKS C. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH WG AMSTAR II</b>	<b>70</b>
<b>ANEKS D. DODATKOWE DANE DO BADANIA CLL-14</b>	<b>71</b>
D.1. Hierarchia testowania hipotez	71
■ [REDACTED]	72
D.3. Dodatkowe dane do bezpieczeństwa	77
<b>ANEKS E. BADANIA WYKLUCZONE</b>	<b>79</b>
<b>ANEKS F. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH</b>	<b>80</b>
<b>ANEKS G. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH</b>	<b>82</b>
G.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	82
G.2. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	86
G.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania	89

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>American Society of Hematology</i> )
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CLB</b>	Chlorambucyl
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita ( <i>Complete Response</i> )
<b>CRi</b>	Całkowita odpowiedź z niekompletną odpowiedzią szpiku kostnego ( <i>Complete Response with Incomplete bone marrow recovery</i> )
<b>CTCAE</b>	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration Of Response</i> )
<b>ECOG (WHO)</b>	Skala sprawności chorego wg ECOG (nazywana inaczej skalą WHO) ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</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>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>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</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>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NE</b>	Nieemożliwe do oszacowania ( <i>Not estimable</i> )
<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>NR</b>	Nie osiągnięto ( <i>Not reached</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OBI</b>	Obinutuzumab
<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>PBL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa ( <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>TLS</b>	Zespół rozpadu guza ( <i>Tumor Lysis Syndrome</i> )
<b>TTNT</b>	Czas do następnego leczenia ( <i>Time To Next Treatment</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VEN</b>	Wenetoklaks ( <i>Venetoclax</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## Kluczowe informacje

1. Terapia złożona VEN + OBI jest wskazana w I linii leczenia PBL. Jest to schemat nie zawierający w swoim składzie chemioterapeutyku (*chemotherapy-free regimen*), a jego istotną zaletą jest odgórnie zdefiniowany czas leczenia, obejmujący 12 cykli po 28 dni każdy.
2. Schemat VEN + OBI jest opcją terapeutyczną o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej, której skuteczność oraz bezpieczeństwo w I linii leczenia PBL potwierdzono w ramach dużego randomizowanego badania klinicznego, o wysokiej wiarygodności (CLL-14).
3. W badaniu CLL-14 wykazano przewagę VEN + OBI nad CLB + OBI w zakresie PFS oraz MRD(-), które stanowią zalecane mierniki skuteczności w badaniach dotyczących pacjentów w I linii leczenia PBL z obecnością chorób współtowarzyszących.
4. Zastosowanie schematu VEN + OBI w porównaniu do CLB + OBI u uprzednio nieleczonych pacjentów z PBL i obecnością chorób współtowarzyszących wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem:
  - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
  - przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS).Korzyści kliniczne w zakresie PFS utrzymywały się także po zakończeniu leczenia – w grupie VEN + OBI obserwowano 67% redukcję ryzyka progresji lub zgonu.
5. Schemat VEN + OBI zwiększał do 85% ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), przy czym różnica względem komparatorów była szczególnie wyraźna w przypadku odpowiedzi całkowitych, a także negatywizacji choroby resztkowej, a więc markerów świadczących o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.
6. Skuteczność VEN + OBI jest niezależna od dotychczas poznanych czynników rokowniczych, w tym stanu sprawności wg WHO (ECOG), obecności del17p i/lub mTP53, wieku, a także obecności innych zaburzeń cytogenetycznych.
7. Schemat VEN + OBI w porównaniu z CLB + OBI nie zwiększał ryzyka wystąpienia zdarzeń  $\geq 3$  stopnia, zdarzeń związanych z leczeniem, a także zdarzeń prowadzących do zaprzestania terapii z powodu AE oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie VEN + OBI częściej raportowano biegunkę, gorączkę i kaszel, natomiast zwiększona aktywność AspAT częściej występowała u chorych z grupy CLB + OBI.
8. Schemat VEN + OBI 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 terapeutycznych.



9. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej nie tylko wpisują terapię VEN + OBI w algorytm postępowania w I linii leczenia 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 obinutuzumabem (OBI) w porównaniu do aktualnie stosowanej w warunkach polskich opcji terapeutycznej, tj. chlorambucylu w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI) w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u pacjentów z chorobami współistniejącymi i stanem sprawności wg WHO = 1, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

### ■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTMI 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) oraz innych źródeł w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo VEN + OBI w populacji docelowej.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 1 wielośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne (CLL-14), w którym dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEN + OBI względem CLB + OBI w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i chorobami towarzyszącymi (klirens kreatyniny <70 ml/min lub wynik w skali CIRS >6 punktów). Do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od stanu sprawności, zatem obejmuje ono populację szerszą niż docelowa. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia z uwagi na fakt, iż dostępne są wyniki w podgrupie pacjentów o stanie sprawności wg WHO = 1, a więc zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Zgodnie z zaleceniami EMA i iwCLL dotyczącymi badań klinicznych prowadzonych w I linii PBL w badaniu CLL-14 I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS), natomiast w ramach II-rzędowych mierników efektu oceniano negatywizację choroby resztkowej MRD(-) oraz przeżycie całkowite (OS).

### ■ Wyniki analizy skuteczności

#### *Populacja ogólna CLL-14*

Stosowanie VEN + OBI w porównaniu z CLB + OBI wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ocenie badaczy [redacted] jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,33 [0,22; 0,51]), a korzyści w tym zakresie należy uznać za istotne klinicznie. W grupie pacjentów stosujących VEN + OBI [redacted]. Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w ocenie badacza po 24 mies. [redacted].

i 36 mies. był istotnie statystycznie większy w grupie VEN + OBI (odpowiednio 88,2% i [redacted] niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 64,1% i [redacted]).

W grupie VEN + OBI większe było prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogólnej na leczenie w ocenie badaczy (RR = 1,19 [1,07; 1,32]), odpowiedzi całkowitej (RR = 2,14 [1,62; 2,83]), a także negatywizacji choroby resztkowej we krwi obwodowej (RR = 2,14 [1,76; 2,61]) i w szpiku kostnym (RR = 3,32 [2,43; 4,56]). Jednocześnie, VEN + OBI przyczyniał się do wydłużenia czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (HR = 0,29 [0,20; 0,42]) oraz czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (HR = 0,51 [0,34; 0,78]). Dodanie VEN + OBI nie prowadziło do pogorszenia jakości życia.

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

### *Populacja docelowa*

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

### ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

### ■ Wnioski końcowe

Stosowanie VEN + OBI w porównaniu do CLB + OBI przyczynia się do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym w szczególności odpowiedzi całkowitej oraz negatywizacji choroby resztkowej zarówno we krwi obwodowej, jak również w szpiku kostnym. W konsekwencji obserwowano wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia. W grupie VEN + OBI nie obserwowano pogorszenia jakości życia. Oba schematy cechowały się porównywalnym wpływem na ryzyko większości zdarzeń niepożądanych, przy czym w grupie VEN + OBI częściej raportowano biegunkę, gorączkę i kaszel.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) w porównaniu do aktualnie stosowanej w warunkach polskich opcji terapeutycznej, tj. chlorambucylu w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB + OBI) w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi (klirens kreatyniny: >30ml/min oraz < 70 ml/min LUB liczba punktów wg skali CIRS > 6) i stanem sprawności wg WHO = 1, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

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

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Szczegóły
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną, przewlekłą białaczką limfocytową oraz obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny: >30ml/min oraz < 70 ml/min LUB liczba punktów wg skali CIRS > 6), w stanie sprawności WHO = 1, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
<b>Oceniana interwencja</b>	Terapia skojarzona – wenetoklaks (Venclyxto®) z obinutuzumabem w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL
<b>Komparatory</b>	Terapia skojarzona - chlorambucyl z obinutuzumabem w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL i dowodami naukowymi
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe dotyczące przeżycia wolnego od progresji,</li> <li>• punkty końcowe dotyczące negatywizacji choroby resztkowej ,</li> <li>• punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania,</li> <li>• punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego,</li> <li>• punkty końcowe dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń,</li> <li>• punkty końcowe dotyczące wdrożenia kolejnych linii leczenia.</li> </ul> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólny profil bezpieczeństwa (AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zgony),</li> <li>• szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia analizy 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.

#### 3.2.1. Kryteria włączenia

##### Populacja

Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną, przewlekłą białaczką limfocytową oraz obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny:  $>30$  ml/min oraz  $<70$  ml/min LUB liczba punktów wg skali CIRS  $> 6$ ), w stanie sprawności WHO = 1, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

*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.*

## **Interwencja**

Terapia skojarzona – wenetoklaks (Venclyxto®) z obinutuzumabem w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.

## **Komparator**

Terapia skojarzona - chlorambucyl z obinutuzumabem w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.

*W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających schematowi dawkowania opisanemu w ChPL, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace, w których stosowano schemat dawkowania zbliżony do schematu dawkowania z ChPL.*

## **Punkty końcowe**

- punkty końcowe dotyczące przeżycia wolnego od progresji,
- punkty końcowe dotyczące negatywizacji choroby resztkowej ,
- punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania,
- punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego,
- punkty końcowe dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń,
- bezpieczeństwo: ogólny profil bezpieczeństwa (AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zgony) i szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia analizy bezpieczeństwa.

## **Pozostałe kryteria włączenia**

- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej, raporty z badań klinicznych, abstrakty i postery
- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim
- Badania przeprowadzone u ludzi

### **3.2.2. Kryteria wykluczenia**

- Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery).

## **3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla VEN + OBI oraz CLB + OBI 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 (MMo). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została zweryfikowana przez drugiego 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).



Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej [REDACTED] (Rozdz. Aneks A).

### 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (PJR, IŻ). 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 (AST). 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. G.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).

Ocenę wiarygodności zakwalifikowanych opracowań wtórnych dokonano w oparciu o skalę AMSTAR II, dla której formularz przedstawiono w Aneksie (Rozdz. G.2).

### 3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych prowadziło niezależnie dwóch analityków (PJR, MMo), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. G.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez trzeciego analityka (AST). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, a następnie z raportu badania klinicznego, raportu 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, *risk ratio*) lub ilorazu szans (OR, *odds ratio*) 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 ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (tj. dotyczących przeżycia) 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 potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

[Redacted text block]

## 4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

Kryteria włączenia spełniło **1 randomizowane badanie kliniczne**, opisane w 20 publikacjach oraz **1 opracowanie wtórne**. Nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych typu RWD (*real world data*), 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 2). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

**Tabela 2.**  
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	<b>Fischer 2019a</b>	<b>Publikacja główna do badania CLL-14</b>	[5]
	Al-Sawaf 2019a	Abstrakt do badania CLL-14	[6]
	Al-Sawaf 2019b	Abstrakt do badania CLL-14	[7]
	Al-Sawaf 2019c	Abstrakt do badania CLL-14	[8]
	Al-Sawaf 2020	Publikacja do badania CLL-14	[9]
	EMA 2020	Raport EMA dla produktu leczniczego Venclyxto®	[11]
	Fischer 2019b	Prezentacja do badania CLL-14	[12]
	Fischer 2019c	Prezentacja do badania CLL-14	[13]
<b>CLL-14</b>	Fischer 2019b	Abstrakt do badania CLL-14	[14]
	Fischer 2019c	Abstrakt do badania CLL-14	[15]
	Fischer 2019d	Abstrakt do badania CLL-14	[16]
	Fischer 2018	Abstrakt do badania CLL-14	[17]
	Fischer 2017	Publikacja do badania CLL-14	[18]
	Fischer 2016	Abstrakt do badania CLL-14	[19]
	Fischer 2015	Abstrakt do badania CLL-14	[20]
	NCT02242942	Raport clinicaltrials.gov do badania CLL-14	[21]
	2014-001810-24	Raport EU Clinical Trials Register do badania CLL-14	[22]
	Tausch 2019	Abstrakt do badania CLL-14	[23]
Tausch 2019	Abstrakt do badania CLL-14	[24]	
<b>Farooqui 2020</b>	Farooqui 2020	Opracowanie wtórne	[25]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 5. Charakterystyka badania klinicznego

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (CLL14) opisane w 20 publikacjach, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VEN + OBI względem terapii skojarzonej CLB + OBI u dorosłych pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych, z obecnością chorób współtowarzyszących.

Badanie CLL-14 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 stadium zaawansowania choroby wg skali Bineta oraz region geograficzny. W badaniu zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IWRS/IVRS. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym nie było ono możliwe ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych opcji. Protokół badania nie dopuszczał możliwości zastosowania terapii z przeciwnego ramienia (*cross-over*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza, przy czym w ramach II-rzędowych punktów końcowych, PFS oceniła również niezależna komisja, której członkowie nie posiadali informacji na temat rodzaju stosowanej przez pacjenta terapii. Jednocześnie warto zaznaczyć, że PFS jest akceptowanym przez EMA I-rzędowym punktem końcowym dla badań prowadzonych w obszarze PBL, a organizacja iwCLL w populacji UNFIT przypisuje mu większe znaczenie w ocenie skuteczności leczenia niż OS. W badaniu oceniano także przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), czas to następnego leczenia (TTNT), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, negatywizację choroby resztkowej (MRD(-)) którą oceniało centralne laboratorium, 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 co najmniej jedną dawkę leku (zmodyfikowana analiza ITT, mITT).

Planowana data zakończenia badania CLL-14 (wg informacji zawartych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) przypada na wrzesień 2020, natomiast aktualnie dostępne są wyniki pochodzące z dwóch analiz cząstkowych – analiza I: mediana okresu obserwacji 28,1 mies. (*cut-off*: 17 VII 2018) oraz analiza II: mediana okresu obserwacji 39,6 mies. (*cut-off*: 23 VIII 2019). Dodatkowo, przeprowadzono również analizę uwzględniającą wyłącznie okres po zakończeniu leczenia (analiza III), którego mediana wynosiła 29,3 mies. (*cut-off*: 23 VIII 2019). W badaniu testowano hipotezę *superiority*, zgodnie z przedstawioną w Aneksie hierarchią testowania<sup>1</sup> (Rozdz. D.1). Sponsorem badania były firmy Abbvie i F.Hoffman- La Roche.

<sup>1</sup> Metoda statystyczna umożliwiająca prawidłowe kontrolowanie poziomu błędów typu I, co jest konieczne do poprawnego wnioskowania o skuteczności terapii w przypadku, gdy w badaniu ocenianych jest wiele punktów końcowych.

Do badania włączono 432 uprzednio nieleczonych pacjentów z PBL z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny:  $>30$  ml/min oraz  $<70$  ml/min lub CIRS  $>6$ ). Populacja badania CLL-14 była szersza niż populacja docelowa, a główna różnica dotyczy stanu sprawności, gdyż do badania włączano pacjentów niezależnie od stanu sprawności (ostatecznie udział w badaniu brali pacjenci ze stanem sprawności WHO = 0-3), a populacja docelowa została zawężona do chorych ze stanem sprawności WHO = 1. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia w kontekście niniejszej analizy, gdyż dostępne są również wyniki dla pacjentów ze stanem sprawności WHO = 1, a także charakterystyka wyjściowa tej podgrupy.

Mediana wieku pacjentów w grupie VEN + OBI wynosiła 72 lata, a w grupie CLB + OBI – 71 lat. Mężczyźni stanowili odpowiednio 68% oraz 66% badanych grup. Większość zakwalifikowanych do badania pacjentów znajdowała się w stadium B lub C wg skali Bineta. Odsetek pacjentów z klirensiem kreatyniny  $<70$  ml/min wynosił 60% i 55% odpowiednio w grupie VEN + OBI i CLB + OBI, a z CIRS  $>6$  86% i 82%. Większość badanej populacji cechowała się bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności wg WHO (WHO = 0-1 – ok 88% populacji badania).

Czas leczenia zarówno terapią VEN + OBI jak i schematem CLB + OBI był ustalony arbitralnie i w obydwu grupach obejmował 12 cykli, trwających po 28 dni. W obu grupach pacjenci otrzymywali dożylnie 6 cykli OBI w dawce 1000 mg (cykl 1: 100 mg w 1. dniu i 900 mg w 2. dniu lub 1000 mg w 1. dniu, 1000 mg w 8. i 15. dniu, cykle 2–6: 1000 mg w 1. dniu). W grupie VEN + OBI stosowano doustnie VEN począwszy od 22. dnia cyklu 1. Przez pierwsze 5 tyg. trwała faza miareczkowania, w ramach której rozpoczynano podawanie VEN od dawki 20 mg/dobę, stopniowo zwiększając aż do 400 mg/dobę. Następnie kontynuowano podawanie VEN w dawce 400 mg/dobę aż do końca 12. cyklu. U pacjentów z grupy CLB + OBI stosowano doustnie CLB w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniu 1. oraz dniu 15. każdego z 12 cykli. Schemat dawkowania w grupie kontrolnej nie w pełni odpowiada warunkom polskim, gdyż w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanych jest 6 cykli leczenia CLB + OBI bez dodatkowych 6 cykli monoterapii CLB. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż wyniki uzyskane w ramieniu CLB + OBI w badaniu CLL-14 były nieco korzystniejsze niż w badaniu rejestracyjnym (CLL-11) dla tegoż schematu (Tabela 5) [10, 26, 27]. Tym samym, skuteczność schematu VEN + OBI względem CLB + OBI oceniana na podstawie wyników badania CLL-14 jest mniejsza niż gdyby oceniano ją względem standardowego schematu CLB + OBI (zgodnego z ChPL). Oznacza to, że wnioskowanie na podstawie wyników badania CLL-14 można uznać za podejście konserwatywne, jeśli chodzi o wykazanie różnic w skuteczności pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Szczegółowy schemat badania wraz z dawkowaniem leków przedstawiono poniżej (Rysunek 2).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania i populacji wraz oceną ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks B).

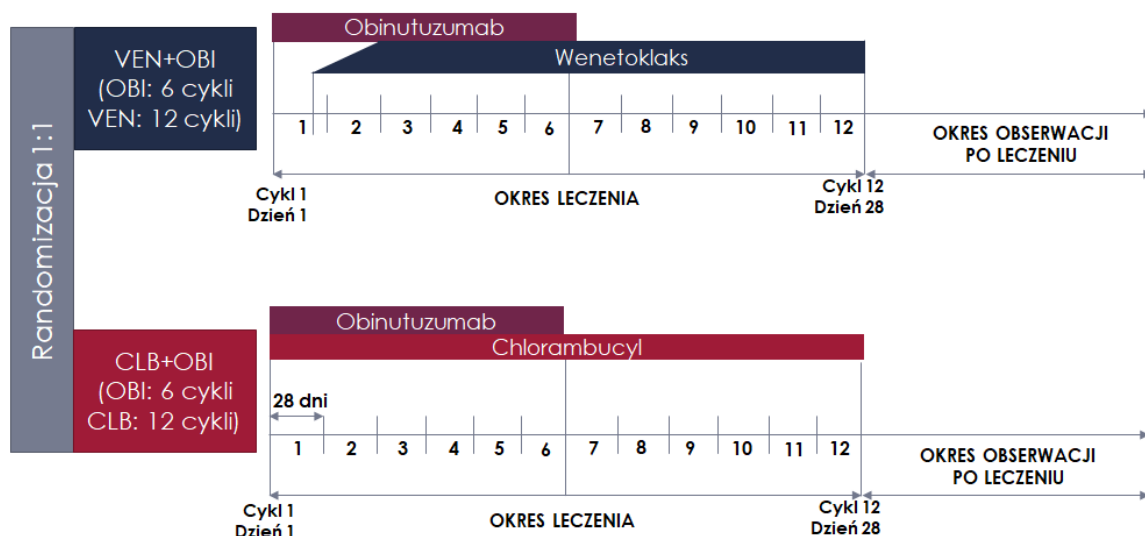
**Tabela 3.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CLL-14**

Cecha	Populacja ogólna				
	VEN + OBI	CLB + OBI			
Liczebność	216	216	■	■	
Mediana wieku	72	71	■	■	
Płeć męska (%)	68	66	■	■	
Stan sprawności (%)	0	41	48	■	■
	1	46	40	■	■
	2	13	12	■	■
	3	<1	0	■	■
Stadium zaawansowania wg Bineta (%)	A	21	20	■	■
	B	36	37	■	■
	C	43	43	■	■
Mediana CIRS w punktach	9	8	■	■	
CIRS >6 punktów (%)	86	82	■	■	
Mediana klirens kreatyniny w ml/min	65,2	67,5	■	■	
Klirens kreatyniny <70 ml/min (%)	60	55	■	■	

**Tabela 4.**  
**Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu CLL-14**

Obszar	CLL-14	
Proces randomizacji	Niskie	
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	
Zaślepienie pacjentów i personelu	Wysokie	
Zaślepienie oceny wyników	PFS w ocenie niezależnej komisji, OS, MRD(-)	Niskie
	Pozostałe punkty końcowe	Wysokie
Kompletność danych	Niskie	
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	
Inne	Niskie	

**Rysunek 2.**  
**Schemat głównej fazy badania CLL-14**



**DAWKOWANIE**

<b>OBI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cykl 1: 100 mg w dniu 1, 900 mg w dniu 2. (lub 100 mg w dniu 1.), 1000 mg w dniu 8. i 15.</li> <li>Cykle 2-6: 1000 mg w dniu 1.</li> </ul>	<b>VEN</b>	Od dnia 22. cyklu 1. 5 tyg. miareczkowanie od 20 mg do 400 mg/dobę, następnie 400 mg/dobę do końca 12. cyklu	<b>CLB</b>	0,5 mg/kg masy ciała w dniu 1. i w dniu 15. każdego cyklu
------------	---	------------	--	------------	---

**Tabela 5.**  
**Zestawienie wyników dla CLB + OBI w badaniach CLL-14 i CLL-11 [10, 26, 27]**

Punkt końcowy	CLL-14	CLL-11
Mediana OB	39,3 mies.	59,4 mies.
Mediana PFS	██████████	28,9 mies.
24-mies. PFS	64%	55% <sup>a</sup>
Mediana OS	NR	NR
24-mies. OS	93%	88% <sup>a</sup>
ORR	154/216 (71)	261/333 (78)
CR	50/216 (23)	69/333 (21)
MRD(-) we krwi obwodowej	76/216 (35)	87/231 (38) <sup>b</sup>
MRD(-) w szpiku kostnym	37/216 (11)	26/133 (20) <sup>b</sup>

a) Dane odczytane z krzywej Kaplana-Maiera.

b) Wyższy odsetek pacjentów z negatywną chorobą reszki w porównaniu z wynikami uzyskanymi w badaniu CLL-14 wynika z odmiennego sposobu wyliczenia odsetka. W przeliczeniu na wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu (kryteria tożsame z CLL-14), odsetek pacjentów z MRD(-) we krwi obwodowej wynosi 87/333 (26%), a w szpiku kostnym 26/333 (8%).



## 6. Wyniki analizy klinicznej dla porównania VEN + OBI vs CLB+OBI w populacji ogólnej badania CLL-14

### 6.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Stosowanie VEN + OBI w porównaniu z CLB + OBI wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno w ocenie [REDACTED] jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,33 [0,22; 0,51]) (Tabela 6, Wykres 1, Wykres 3). [REDACTED]

[REDACTED]. Odsetek pacjentów przeżywających 24 mies. i 36 mies. bez progresji choroby w ocenie badacza był istotnie statystycznie wyższy w grupie VEN + OBI (odpowiednio 88,2 % i [REDACTED]) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 64,1% i [REDACTED]) (Tabela 7). Obserwowane w zakresie PFS korzyści ze stosowania VEN + OBI należy uznać za istotne klinicznie.

Skuteczność terapii VEN + OBI była niezależna od czynników takich jak płeć, region geograficzny, stadium zaawansowania wg skali Bineta, rasa i etniczność, poziom klirensu kreatyniny, stan sprawności i obecność zaburzeń cytogenetycznych (Aneks, Rozdz.D.1).

**Tabela 6.**  
Przeżycie wolne od progresji w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Analiza cząstkowa / Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + OBI		CLB + OBI		Porównanie HR [95% CI] <sup>ab</sup>	p <sup>b</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
<b>Ocena badacza</b>						
<b>Analiza I / OB: 28,1</b>	216	NR [NE; NE]	216	NR [31,1; NE]	<b>0,35 [0,23; 0,53]</b>	<0,0001
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Ocena niezależnej komisji</b>						
<b>Analiza I / OB: 28,1</b>	216	NR [NE; NE]	216	NR [31,1; NE]	<b>0,33 [0,22; 0,51]</b>	<0,0001

a) Wartość HR stratyfikowana ze względu na rokowanie (skala Binet) i region geograficzny.

b) Wartości raportowane przez autorów badania.

c) Liczone od momentu zakończenia leczenia, tj. roku terapii VEN.

**Tabela 7.**  
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

OB (mies.)	VEN + OBI		CLB + OBI		p <sup>b</sup>
	% [95% CI] <sup>a</sup>		% [95% CI] <sup>a</sup>		
<b>Ocena badacza</b>					
<b>12</b>	94,6 [91,5; 97,7]		92,1 [88,4; 95,8]		0,3085
<b>24</b>	88,2 [83,7; 92,6]		64,1 [57,4; 70,8]		<0,0001

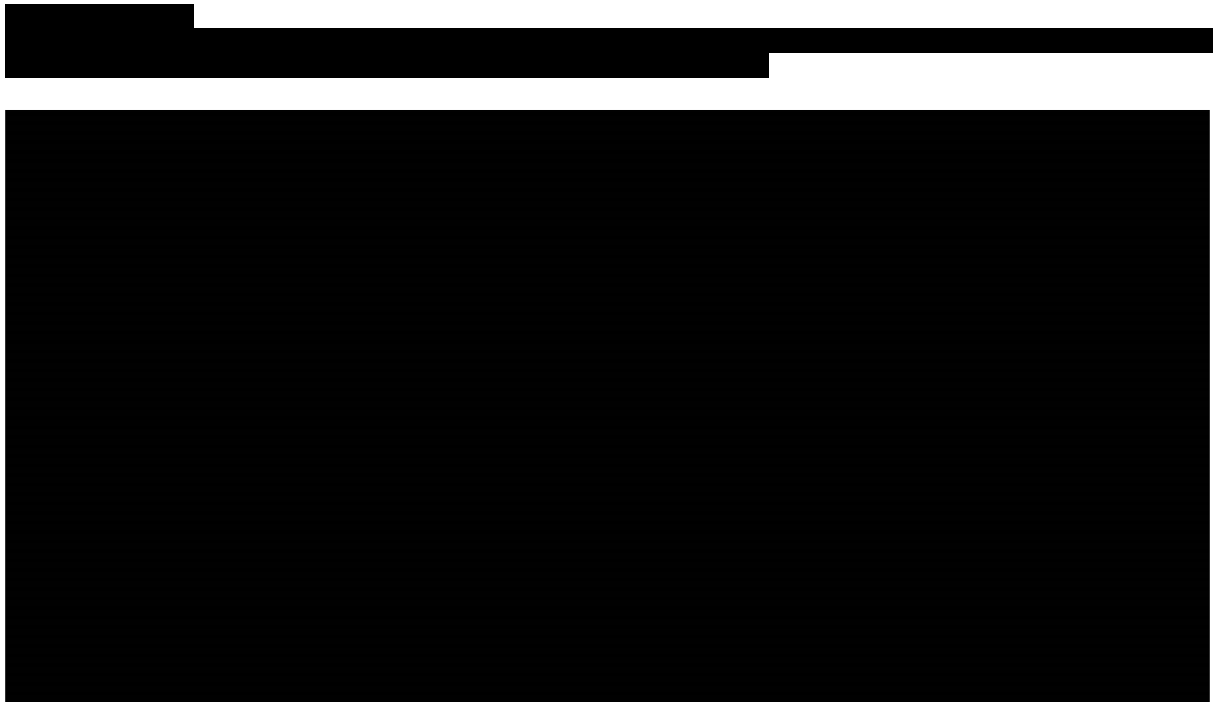
OB (mies.)	VEN + OBI	CLB + OBI	p <sup>b</sup>
	% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Ocena niezależnej komisji</b>			
<b>12</b>	94,6 [91,5; 97,7]	91,2 [87,3; 95,1]	bd
<b>24</b>	88,6 [84,2; 93,0]	63,7 [57,0; 70,4]	bd

a) Wartości estymowane.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

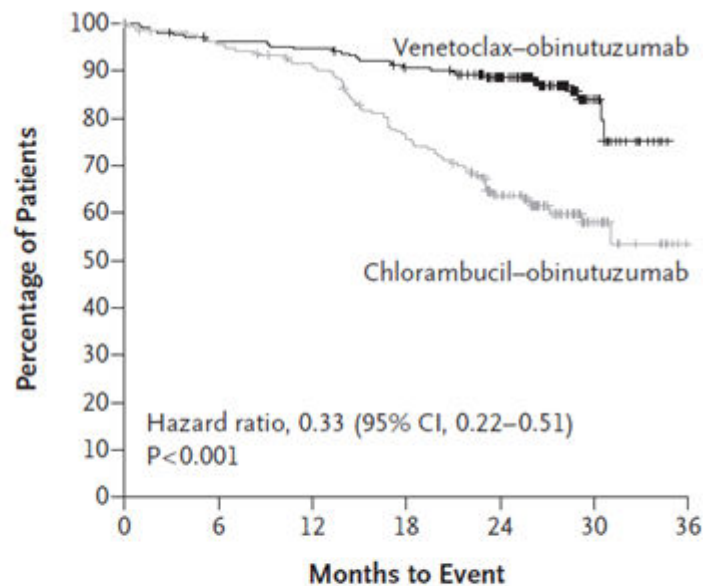
[Redacted text block]

[Large redacted text block]



Wykres 3.

Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI (Analiza I / OB (mediana): 28,1 mies.)



#### No. at Risk

Venetoclax-obinutuzumab	216	195	192	181	148	23	0
Chlorambucil-obinutuzumab	216	195	183	151	108	20	0

## 6.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Po 3 mies. od zakończenia leczenia w grupie VEN + OBI istotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu CLB + OBI był odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w ocenie badaczy (RR = 1,19 [1,07; 1,32]), a także odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (RR = 2,14 [1,62; 2,83]).

W grupie stosującej VEN + OBI obserwowano również istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (HR = 0,31 [0,20; 0,50]) oraz czasu do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwbiałaczkowego (Tabela 9, Wykres 5). W grupie VEN + OBI odnotowano również istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią ogólną na leczenie po 12, 24, i 36 mies. obserwacji oraz odsetek pacjentów wolnych od kolejnej linii leczenia po 24 i 36 mies. od rozpoczęcia terapii (Tabela 10).

**Tabela 8.**  
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Punkt końcowy	VEN + OBI	CLB + OBI	Porównanie		p <sup>b</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
<b>3 mies. po zakończeniu leczenia<sup>a</sup></b>					
<b>ORR</b>	183/216 (85)	154/216 (71)	<b>1,19 [1,07; 1,32]</b> (OR <sup>b</sup> = 2,3 [1,4; 3,6])	<b>NNT = 8 [5; 18]</b>	0,0007
<b>CR + CRI</b>	107/216 (50)	50/216 (23)	<b>2,14 [1,62; 2,83]</b> (OR <sup>b</sup> = 3,3 [2,2; 5,1])	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>	<0,0001

CRI – odpowiedź całkowita z niekompletną odpowiedzią szpiku kostnego (*complete response with incomplete bone marrow recovery*)

a) Ocena metodą ASO-PCR.

b) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 9.**  
Czas do kolejnego leczenia i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + OBI		CLB + OBI		Porównanie	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] <sup>ab</sup>	
<b>Czas do kolejnej linii leczenia (TTNT)</b>						
<b>Analiza I / OB: 28,1</b>	216	NR [NE; NE]	216	NR [34,6; NE]	<b>0,60 [0,37; 0,97]</b>	0,0340
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</b>						
<b>Analiza I / OB: 28,1</b>	200	NR [NE; NE]	197	NR [26,1; NE]	<b>0,31 [0,20; 0,50]</b>	<0,0001

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość HR stratyfikowana ze względu na rokowanie (skala Binet) i region geograficzny.

**Tabela 10.**  
Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie i odsetek pacjentów wolnych od kolejnej linii leczenia w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Punkt końcowy	OB (mies.)	VEN + OBI	CLB + OBI	p <sup>b</sup>
		% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>DOR</b>	12	95,4 [92,5; 98,3]	86,4 [81,4; 91,2]	0,0018
	24	89,7 [85,4; 94,0]	64,2 [57,4; 71,1]	<0,0001
<b>TTNT</b>	12	94,2 [91,1; 97,4]	92,9 [89,4; 96,4]	0,5824
	24	88,9 [84,6; 93,2]	80,9 [75,5; 86,2]	0,0213

a) Wartości estymowane.

b) Wartości raportowane przez autorów badania.

**Tabela 11.**  
**Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI**

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + OBI	CLB + OBI	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	

### 6.3. Minimalna choroba resztkowa (MRD)

Odsetek pacjentów z negatywizacją MRD we krwi obwodowej mierzonej w okresie 3–24 mies. od zakończenia leczenia był istotnie statystycznie wyższy w grupie VEN + OBI niż w grupie CLB + OBI, niezależnie od metody pomiaru. Istotną statystycznie korzyść ze stosowania VEN + OBI względem CLB + OBI w odniesieniu do negatywizacji MRD odnotowano w szpiku kostnym po 3 mies. od zakończenia leczenia (Tabela 12). Wyniki pomiaru liczby przetrwałych zmienionych nowotworowo komórek metodą sekwencjonowania nowej generacji wskazują, że u pacjentów z grupy VEN + OBI istotnie statystycznie częściej dochodziło do uzyskiwania głębszej negatywizacji MRD (MRD  $<10^{-6}$  oraz MRD  $\geq 10^{-6} < 10^{-5}$ )<sup>2</sup> niż w grupie CLB + OBI (Tabela 13). Dodatkowo, czas trwania negatywizacji MRD był istotnie statystycznie dłuższy w grupie VEN + OBI (HR = 0,19 [0,12; 0,30]) niż w grupie CLB + OBI (Tabela 14, Wykres 6, Wykres 7).

Ma to istotne znaczenie z uwagi na fakt, iż negatywizacja MRD związana jest z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (Wykres 8).

Ponadto, skuteczność VEN + OBI w odniesieniu do negatywizacji MRD we krwi obwodowej była niezależna od czynników takich jak płeć, stadium zaawansowania wg skali Bineta oraz obecność zaburzeń cytogenetycznych (Aneks, Rozdz.D.1).

Tabela 12.  
Odsetek pacjentów z MRD(-) w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Pomiar MRD:	VEN + OBI	CLB + OBI	Porównanie		p <sup>a</sup>
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
<b>MRD(-) we krwi obwodowej (ASO-PCR)<sup>b</sup></b>					
3 mies. po zakończeniu leczenia	163/216 (75)	76/216 (35)	2,14 [1,76; 2,61] (OR <sup>a</sup> = 5,67 [3,73; 8,60])	NNT = 3 [3; 4]	<0,0001
3 mies. po zakończeniu leczenia u pacjentów z CR	91/216 (42)	31/216 (14)	2,94 [2,05; 4,21] (OR <sup>a</sup> = 4,34 [2,72; 6,93])	NNT = 4 [3; 6]	<0,0001
<b>MRD(-) w szpiku kostnym (ASO-PCR)<sup>b</sup></b>					
3 mies. po zakończeniu leczenia	123/216 (57)	37/216 (17)	3,32 [2,43; 4,56] (OR <sup>a</sup> = 6,40 [4,10; 9,98])	NNT = 3 [3; 4]	<0,0001
3 mies. po zakończeniu leczenia u pacjentów z CR	73/216 (34)	23/216 (11)	3,17 [2,07; 4,87] (OR <sup>a</sup> = 4,28 [2,56; 7,18])	NNT = 5 [4; 7]	<0,0001
<b>MRD(-) we krwi obwodowej (cytometria przepływowa)<sup>a</sup></b>					
3 mies. po zakończeniu leczenia	132/216 (61)	69/216 (32)	1,91 [1,53; 2,39]	NNT = 4 [3; 5]	bd

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Próg detekcji choroby resztkowej  $\geq 1$  zmieniona nowotworowo komórka na 10 tys.

<sup>2</sup> Zgodnie z definicją za negatywizację choroby resztkowej uznaje się obecność  $<1$  zmienionej nowotworowo komórki na 10 000 ( $<10^{-4}$ ).

Tabela 13.

Odsetek pacjentów z MRD(-) we krwi obwodowej z uwzględnieniem poziomu wykrywanych komórek nowotworowych w populacji ogólnej badania CLL14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI w 3 mies. po zakończeniu leczenia (pomiar metodą NGS, *next generation sequencing*)

Poziom MRD(-)	VEN + OBI	CLB + OBI	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
$<10^{-6}$	67/216 (31)	9/216 (4)	<b>7,44 [3,81; 14,54]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	bd
$\geq 10^{-6}$ i $<10^{-5}$	75/216 (35)	33/216 (15)	<b>2,27 [1,58; 3,27]</b>	<b>NNT = 6 [4; 9]</b>	bd
$\geq 10^{-5}$ i $<10^{-4}$	26/216 (12)	32/216 (15)	0,81 [0,50; 1,32]	-0,03 [-0,09; 0,04]	bd
<b>Łącznie <math>&lt;10^{-4}</math></b>	<b>168/216 (76)</b>	<b>74/216 (34)</b>	<b>2,27 [1,86; 2,77]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>	bd

Tabela 14.

Czas trwania MRD(-) w populacji ogólnej badania CLL14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

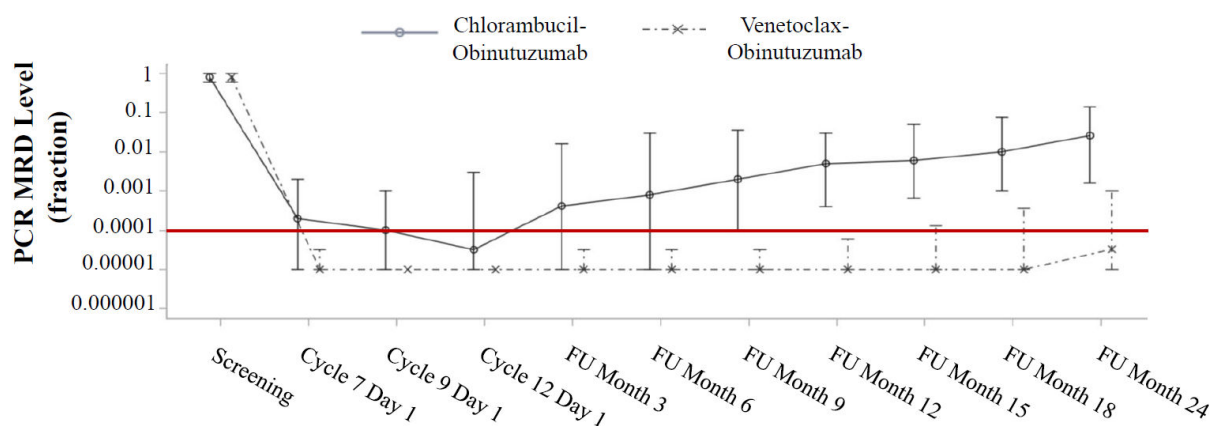
Punkt końcowy	VEN + OBI	CLB+OBI	Porównanie	p <sup>a</sup>
	Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>MRD(-) we krwi obwodowej</b>	<b>17,7 [bd]</b>	<b>7,5 [bd]</b>	<b>0,19 [0,12; 0,30]</b>	bd

Mediana czasu po zakończeniu leczenia: 19 mies.

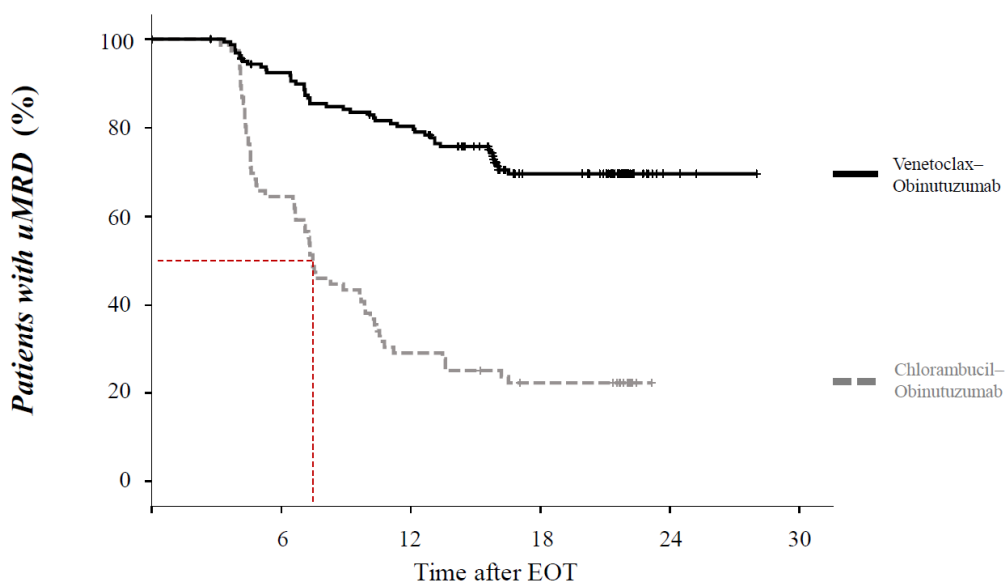
a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Wykres 6.

Zmiana poziomu odpowiedzi MRD(-) w czasie w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB+OBI



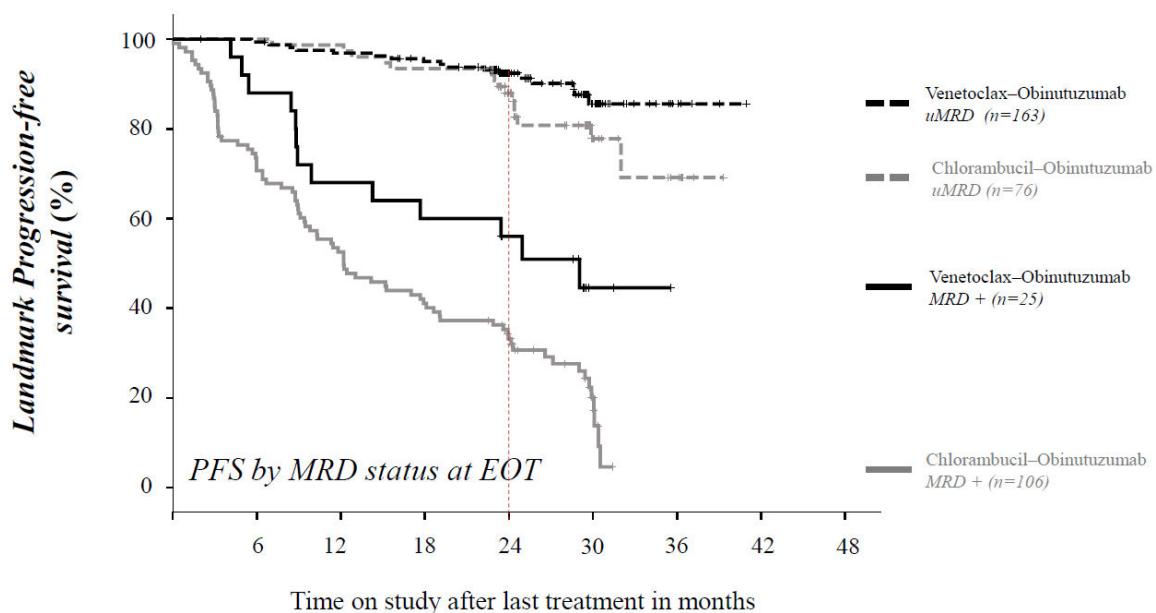
**Wykres 7.**  
Czas trwania MRD(-) w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI



**Patients at risk**

Venetoclax-Obinutuzumab	163	145	125	77	3
Chlorambucil-Obinutuzumab	76	49	22	15	

**Wykres 8.**  
Przeżycie wolne od progresji w zależności od negatywizacji choroby resztkowej w populacji ogólnej badania CLL-14





## 6.4. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Odnotowano istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie VEN + OBI w porównaniu z CLB + OBI ██████████ (Tabela 15, Wykres 9). Również odsetek pacjentów wolnych od zdarzeń był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej VEN + OBI względem CLB + OBI w 24. mies. (87,8% vs 62,8%) ██████████ obserwacji (Tabela 16).

**Tabela 15.**  
Przeżycie wolne od zdarzeń w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Analiza cząstkowa / Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + OBI		CLB + OBI		Porównanie HR [95% CI] <sup>ab</sup>	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
<b>Analiza I / OB: 28,1</b>	216	bd	216	bd	<b>0,36 [0,24; 0,54]</b>	bd
██████████	████	████	████	████	██████████	████

Pod pojęciem zdarzenia rozumiano wystąpienie progresji/nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii PBL.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość HR stratyfikowana ze względu na rokowanie (skala Binet) i region geograficzny.

**Tabela 16.**  
Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

OB (mies.)	VEN + OBI	CLB + OBI	p <sup>b</sup>
	% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>	
12	93,7 [90,3; 97,0]	91,3 [87,4; 95,1]	0,3568
24	87,2 [82,6; 91,8]	62,8 [56,2; 69,4]	<0,001
████	██████████	██████████	████

a) Wartości estymowane.

b) Wartości raportowane przez autorów badania.



## 6.5. Przeżycie całkowite (OS)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego (Tabela 17, Tabela 18, Wykres 10). Należy jednak mieć na uwadze, iż dane dla dostępnych okresów obserwacji są jeszcze niedojrzałe.

**Tabela 17.**  
Przeżycie całkowite w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Analiza cząstkowa / Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + OBI		CLB+ OBI		Porównanie	p <sup>a</sup>
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] <sup>ab</sup>	
<b>Analiza I / OB: 28,1</b>	216	NR [NE; NE]	216	NR [NE; NE]	1,24 [0,64; 2,40]	0,5216

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość HR stratyfikowana ze względu na rokowanie (skala Binet) i region geograficzny.

**Tabela 18.**  
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

OB (mies.)	VEN + OBI	CLB + OBI	p <sup>b</sup>
	% [95% CI] <sup>a</sup>	% [95% CI] <sup>a</sup>	
12	95,7 [92,9; 98,4]	96,2 [93,7; 98,8]	0,7723
24	91,8 [88,1; 95,5]	93,3 [90,0; 96,7]	0,5478

a) Wartości estymowane.

b) Wartości raportowane przez autorów badania.



## 6.6. Jakość życia

Zgodnie z wnioskami autorów badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszami MDASI, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L pomiędzy ocenianymi interwencjami, co wskazuje że terapia VEN + OBI nie prowadzi do istotnego pogorszenia jakości życia pacjentów.

W obliczeniach własnych przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy klinicznej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść VEN + OBI w zakresie funkcjonowania społecznego mierzonego kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 (MD = 6,18 [0,72; 11,64]) oraz w zakresie własnej oceny zdrowia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L (MD = 5,59 [0,28; 10,90]), natomiast na korzyść CLB + OBI w odniesieniu do biegunek (MD = 5,50 [0,29; 10,71]) mierzonych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic pomiędzy grupami (Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 19.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem MDASI względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Domena	N	VEN + OBI		CLB + OBI		Porównanie MD [95% CI]	p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>MDASI (M.D. Anderson Symptom Inventory)</b>							
<b>Nasilenie objawów nowotworowych</b>	155	-0,71 (1,43)	119	-0,43 (1,43)		-0,28 [-0,62; 0,06]	bd
<b>Nasilenie objawów związanych z PBL</b>	152	-1,06 (1,29)	119	-0,90 (1,25)		-0,16 [-0,46; 0,14]	bd
<b>Wpływ objawów na życie pacjenta</b>	153	-1,07 (2,12)	119	-0,83 (2,38)		-0,24 [-0,78; 0,30]	bd

OKRES OBSERWACJI: 18 mies. W raporcie z badania CLL-14 (CSR) zaprezentowano również wyniki z dłuższych okresów obserwacji, przy czym odstępiono od ich prezentacji w niniejszej analizie klinicznej, z uwagi na niższą liczebność w podgrupach dla późniejszych okresów (dane niedojrzałe).

Wyniki kwestionariusza MDASI mieszczą się przedziale 0-10 punktów. Im niższy wynik, tym lepsza jakość życia.

Tabela 20.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

Domena	N	VEN + OBI		CLB + OBI		Porównanie MD [95% CI]	p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Skale funkcyjne (function scales)</b>							
Funkcjonowanie fizyczne	155	3,60 (17,26)	118	2,15 (19,38)	1,45 [-2,98; 5,88]	bd	
Pełnienie ról społecznych	156	9,19 (27,58)	118	5,93 (30,55)	3,26 [-3,75; 10,27]	bd	
Funkcjonowanie emocjonalne	157	6,83 (21,17)	117	8,10 (19,80)	-1,27 [-6,15; 3,61]	bd	
Funkcjonowanie poznawcze	157	-1,06 (21,57)	117	-1,00 (20,68)	-0,06 [-5,10; 4,98]	bd	
Funkcjonowanie społeczne	157	7,32 (23,22)	117	1,14 (22,50)	<b>6,18 [0,72; 11,64]</b>	bd	
<b>Skale objawowe (symptom scales)</b>							
Zmęczenie	156	-12,18 (22,82)	118	-9,70 (23,82)	-2,48 [-8,07; 3,11]	bd	
Ból	157	-2,34 (26,11)	118	-0,99 (26,54)	-1,35 [-7,64; 4,94]	bd	
Nudności i wymioty	155	-3,33 (14,26)	118	-2,12 (13,70)	-1,21 [-4,55; 2,13]	bd	
<b>Skala dla pojedynczych elementów (single-item scales)</b>							
Duszność	156	-5,77 (29,85)	118	-1,98 (29,33)	-3,79 [-10,86; 3,28]	bd	
Bezsenna noc	155	-10,54 (31,73)	118	-9,32 (27,87)	-1,22 [-8,31; 5,87]	bd	
Utrata apetytu	154	-8,23 (22,97)	118	-6,21 (25,02)	-2,02 [-7,81; 3,77]	bd	
Zaparcia	156	-1,71 (24,18)	118	-1,13 (21,32)	-0,58 [-5,98; 4,82]	bd	
Biegunka	156	-0,43 (21,41)	118	-5,93 (22,06)	<b>5,50 [0,29; 10,71]</b>	bd	
Trudności finansowe	156	-4,70 (20,55)	115	-1,16 (24,95)	-3,54 [-9,13; 2,05]	bd	
<b>Ogólna jakość życia (quality of life scale)</b>							
Ogólny stan zdrowia	157	10,51 (21,87)	119	9,52 (21,38)	0,99 [-4,15; 6,13]	bd	

OKRES OBSERWACJI: 18 mies. W raporcie z badania CLL-14 (CSR) zaprezentowano również wyniki z dłuższych okresów obserwacji, przy czym odstępiono od ich prezentacji w niniejszej analizie klinicznej, z uwagi na niższą liczebność w podgrupach dla późniejszych okresów (dane niedojrzałe).

Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 mieszczą się przedziale 0-100 punktów. Im wyższy wynik na skalach funkcjonalnych oraz ogólnej jakości życia, tym lepsza jakość życia. Im wyższy wynik na skalach objawowych i dla pojedynczych elementów, tym gorsza jakość życia.

Tabela 21.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI

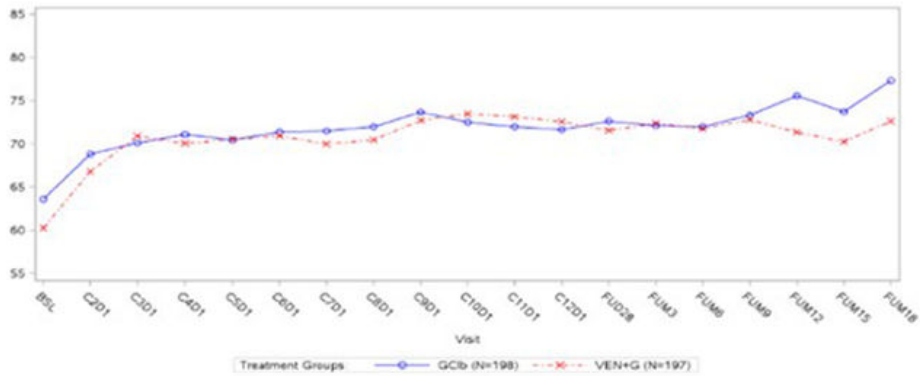
Domena	N	VEN + OBI		CLB + OBI		Porównanie MD [95% CI]	p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Indeks EQ-5D-3L	126	0,05 (0,21)	104	0,01 (0,23)	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	
Własna ocena zdrowia (skala wzrokowo-analogowa)	146	16,31 (23,88)	117	10,72 (20,05)	<b>5,59 [0,28; 10,90]</b>	bd	

OKRES OBSERWACJI: 18 mies. W raporcie z badania CLL-14 (CSR) zaprezentowano również wyniki z dłuższych okresów obserwacji, przy czym odstępiono od ich prezentacji w niniejszej analizie klinicznej, z uwagi na niższą liczebność w podgrupach dla późniejszych okresów (dane niedojrzałe).

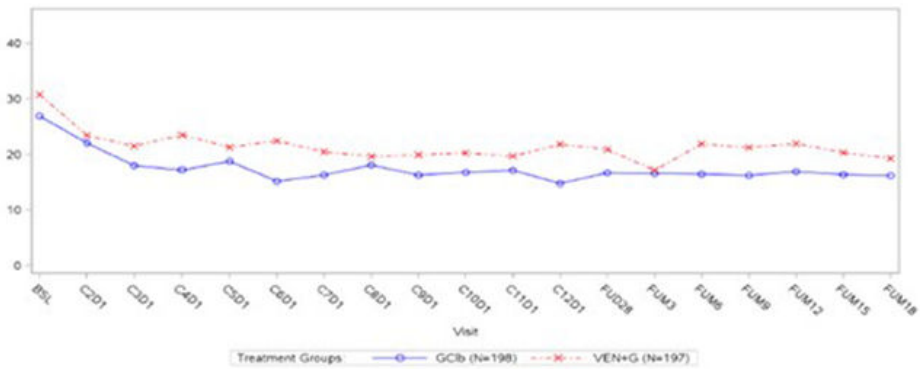
Wartość indeksu użyteczności mieści się w przedziale 0 do 1, gdzie 1 oznacza najlepszą jakość życia. W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia.

**Wykres 11.**  
Wykresy dla zmiany jakości życia w badaniu CLL-14

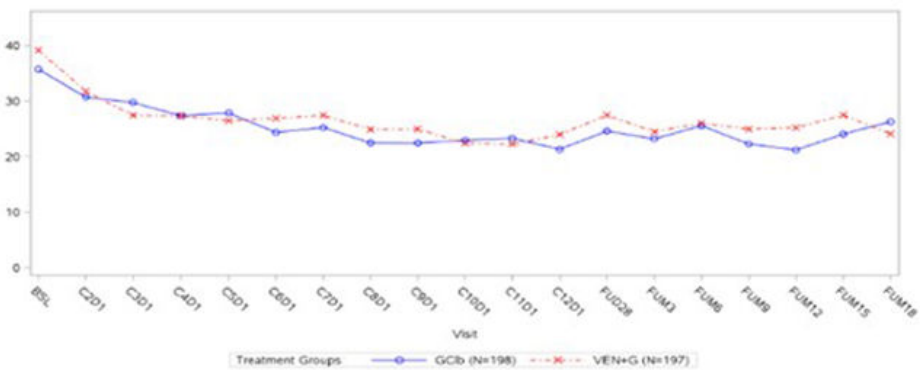
**Figure 1. Mean Change over Time – Global Health Status/QoL**



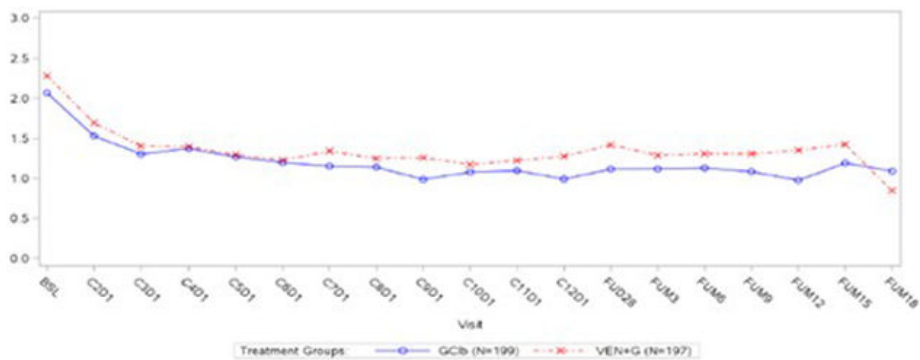
**Figure 2. Mean Change over Time – Insomnia**



**Figure 3. Mean Change over Time – Fatigue**



**Figure 4. Mean Change over Time – Symptom Interference**



Ogólny stan zdrowia, bezsenność i zmęczenie mierzone kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30; wpływ objawów na życie pacjenta – MDASI.

## 6.7. Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] TLS wystąpił u pojedynczych pacjentów, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wszystkie raportowane w grupie VEN + OBI przypadki TLS wystąpiły podczas terapii OBI, a więc jeszcze przed rozpoczęciem podawania VEN. Ponadto u żadnego pacjenta nie wystąpił tzw. kliniczny TLS (Tabela 24).

Tabela 22.

[REDACTED]

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

Table with 6 columns and multiple rows of data, heavily redacted with black bars. The table is organized into sections by horizontal lines and shaded headers.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>TLS ogółem</b>	3/212 (1) <sup>a</sup>	5/214 (2)	0,61 [0,15; 2,50]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
<b>TLS laboratoryjny</b>	3/212 (1) <sup>a</sup>	5/214 (2)	0,61 [0,15; 2,50]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
<b>TLS kliniczny</b>	0/212 (0)	0/214 (0)	nd	nd	nd

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

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

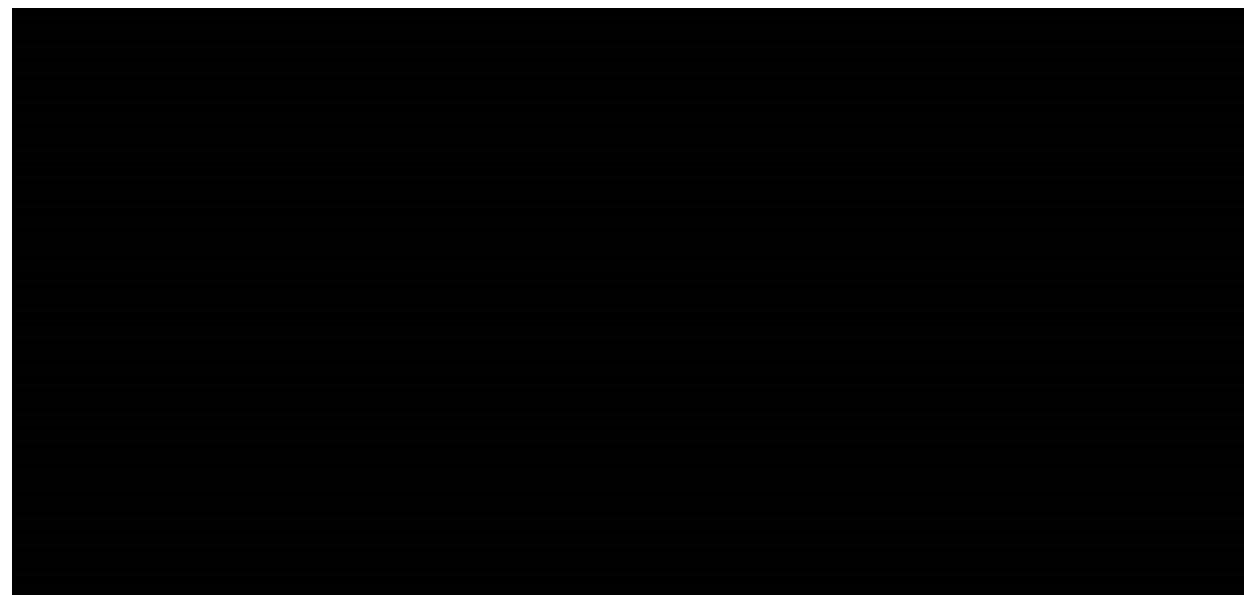
[REDACTED]

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

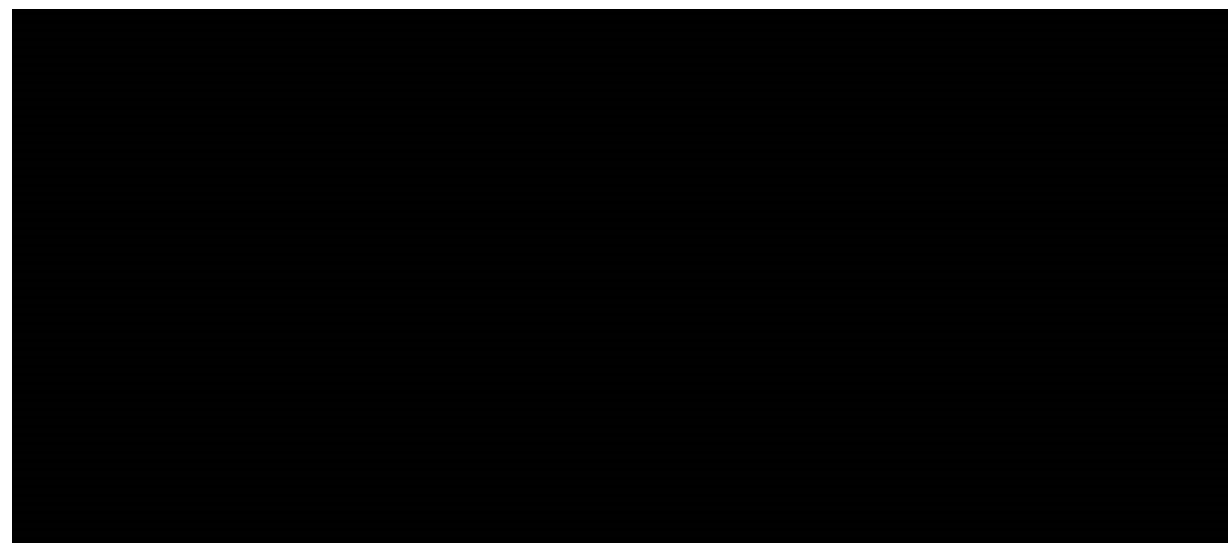
[REDACTED]

Wykres 12.

[Redacted text]



[Redacted text]



## 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, obinutuzumabu i chlorambucylu. Korzystano 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. Ostatniego przeszukania alertów dokonano w dniu 20 kwietnia 2020 r.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących stosowania wenetoklaksu, obinutuzumabu oraz chlorambucylu.

W tabeli poniżej przedstawiono zgłoszone do bazy WHO działania niepożądane związane ze stosowaniem wenetoklaksu, obinutuzumabu i chlorambucylu (ADR, *adverse drug reaction*) (Tabela 27). Do tej pory zgłoszono łącznie 9 138 ADR związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (lata 2015–2020), 3 677 ADR związanych ze stosowaniem obinutuzumabu (lata 2011–2020) oraz 2 230 ADR związanych ze stosowaniem chlorambucylu (lata 1969–2020). Najczęstsze kategorie działań niepożądanych związanych z leczeniem obejmowały:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wenetoklaks, obinutuzumab, chlorambucyl),
- urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne (wenetoklaks, obinutuzumab),
- zaburzenia krwi i układu limfatycznego (obinutuzumab, chlorambucyl),
- zakażenia i zarażenia (wenetoklaks),
- choroby skóry i tkanki łącznej (chlorambucyl).

Tabela 27.

Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień: 20 kwietnia 2020 r.)

Kategoria	VEN (2015–2020)	OBI (2011–2020)	CLB (1969–2018)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 496	867	557
Zaburzenia sercowe	425	282	68
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	12	3	13
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	58	17	15

Kategoria	VEN (2015–2020)	OBI (2011–2020)	CLB (1969–2018)
Zaburzenia endokrynologiczne	13	2	4
Choroby oczu	78	32	28
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 210	420	219
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	3 717	1 006	419
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	129	80	91
Zaburzenia układu odporności	135	158	63
Zakażenia i zarażenia	1 827	580	358
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	2 586	616	187
Badania laboratoryjne	1 673	612	167
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	766	203	71
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	425	131	52
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 301	145	232
Zaburzenia układu nerwowego	656	354	236
Ciąża, połóg i okołoporodowe	1	1	1
Zaburzenia psychiczne	251	74	69
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	351	82	57
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	33	11	20
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	741	459	198
Choroby skóry i tkanki podskórnej	392	258	392
Procedury chirurgiczne i medyczne	654	10	20
Choroby naczyniowe	311	345	69

## 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 28).

Tabela 28.  
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<b>Wenetoklaks (Venclyxto®) [28]</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 wenetoklaksu.</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>Ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu:</b> należy monitorować pacjentów pod kątem zakażenia, w przypadku jego podejrzenia zastosować odpowiednie leczenie i rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania wenetoklaksu</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>Obinutuzumab (Gazyvaro®) [29]</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym ciężkich i zagrażających życiu:</b> zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza i/lub dużą liczbą krążących komórek nowotworowych, z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;70 ml/ml), jak</li> </ul>

## Preparat

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- i >6 punktów w skali CIRS. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy podjąć działania opisane w ChPL. Należy zaprzestać podawania obinutuzumabu w przypadku wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów ze strony układu oddechowego, reakcji związanych z wlewem 4. stopnia, powtórných reakcji związanych z wlewem 3. stopnia. Pacjentów z chorobami współistniejącymi płuc lub serca należy ściśle monitorować w trakcie wlewu i po nim.
- **Ryzyko niedociśnienia tętniczego:** należy rozważyć wstrzymanie podawania leku przeciwnadciśnieniowego na 12 h przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu obinutuzumabu, w tym u pacjentów z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego po uprzednim rozważeniu korzyści i ryzyka wynających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.
  - **Ryzyko nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych:** w przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy zakończyć wlew, a dalsze leczenie obinutuzumabem powinno zostać zaprzestane.
  - **Ryzyko zespołu rozpadu guza:** pacjenci z dużą masą guza i/lub dużą liczbą krążących komórek nowotworowych i/lub zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <70 ml/min) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza, obejmujące odpowiednie nawodnienie, podanie leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego na 12–24 h przed rozpoczęciem wlewu. Pacjentów z wysokim ryzykiem zespołu rozpadu guza należy uważnie monitorować pod kątem czynności nerek, stężenia kwasu moczowego i potasu.
  - **Ryzyko neutropenii, w tym ciężkiej i zagrażającej życiu oraz neutropenii z gorączką, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:** pacjentów, u których wystąpiła neutropenia należy ściśle monitorować aż do ustąpienia objawów. Leczenie neutropenii należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. W przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki obinutuzumabu, zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej, przeciwwirusowej i przeciwwgrzybiczej.
  - **Ryzyko małopłytkowości, w tym ciężkiej i zagrażającej życiu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:** należy monitorować pacjentów pod kątem małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie 1. cyklu leczenia, a w przypadku wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu małopłytkowości, należy rozważyć opóźnienie podania obinutuzumabu, przetoczenie preparatów krwipochodnych, a przed pierwszym cyklem – zasadność stosowania leków mogących pogarszać stany związane z małopłytkowością.
  - **Ryzyko pogorszenia współistniejących chorób serca, w tym wystąpienia zdarzeń takich jak dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał serca i niewydolność mięśnia sercowego, w tym prowadzących do zgonu:** należy monitorować pacjentów z chorobami serca oraz zachować ostrożność przy ich nawadnianiu.
  - **Ryzyko zakażeń, w tym ciężkich i zakończonych zgonem, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i oceną >6 punktów w skali CIRS:** należy zachować ostrożność w stosowaniu obinutuzumabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie i podawać go w trakcie czynnego zakażenia.
  - **Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym prowadzącego do piorunującego zapalenia wątroby typu B, niewydolności wątroby i zgonu:** przed rozpoczęciem leczenia obinutuzumabem należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Pacjentów zakażonych należy skonsultować z hepatologiem lub specjalistą chorób zakaźnych i postępować zgodnie ze standardami leczenia.
  - **Ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii:** leczenie obinutuzumabem należy wstrzymać w przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii oraz bezwzględnie go zakończyć leczenie w przypadku jej potwierdzenia; należy również rozważyć ograniczenie lub zakończenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej.
  - Nie zaleca się podawania żywych lub atenuowanych szczepionek wirusowych podczas leczenia obinutuzumabem lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B. Niemowlęta matek poddanych w trakcie ciąży ekspozycji na obinutuzumab należy monitorować pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie podawać im szczepionek aż do uzyskania przez nie wartości prawidłowych liczby limfocytów B.

## Chlorambucyl (Leukeran®) [30]

- **Ryzyko wystąpienia krzyżowej reakcji skórnej** w postaci wysypki skórnej pomiędzy chlorambucylem a innymi środkami alkilującymi.
- Nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe organizmy u pacjentów z upośledzoną odpornością.
- Pacjenci potencjalni kwalifkujący się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych nie powinni otrzymywać chlorambucylu długoterminowo.
- **Ryzyko nieodwracalnej mielosupresji:** w trakcie leczenia należy prowadzić kontrolę parametrów morfologii krwi; chlorambucylu nie należy podawać pacjentom poddawanych niedawno immunoterapii lub chemioterapii z innymi cytostatykami. W przypadku nacieczenia szp ku kostnego limfocytami lub hipoplazją szp ku, dawka chlorambucylu nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg/dobę.
- **Ryzyko napadu padaczkowego:** należy monitorować dzieci z zespołem nerczycowym, pacjentów leczonych tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek oraz pacjentów z napadami padaczkowymi.
- Należy monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w kierunku objawów toksyczności wątroby.
- **Ryzyko mutagenności i rakotwórczości, w szczególności rozwoju białaczek:** należy rozważyć stosunek ryzyka wystąpienia białaczki do oczekiwanych korzyści terapeutycznych.
- Z uwagi na zawartość laktozy w preparacie, nie należy stosować preparatu Leukeran u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” i zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### 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 29). TLS może przybierać dwie postacie: utajoną (laboratoryjną) lub jawną (objawy klinicznie) – kryteria rozpoznania TLS zawarto poniżej (Tabela 30) [31]. 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 [32].

**Tabela 29.**  
**Czynniki ryzyka rozwoju TLS [31]**

Czynniki ryzyka	
<b>Zależne od nowotworu</b>	<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>
<b>Zależne od pacjenta</b>	<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>
<b>Zależne od leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensywna wielolekowa chemioterapia</li> <li>• Wspomagająca radioterapia</li> </ul>

**Tabela 30.**  
**Kryteria rozpoznania TLS [31]**

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. ciężycza, parestezje, kurcze mięśniowe, objaw Chvostka, objaw Trousseau, skurcz mięśni stopy, stridor, skurcz oskrzeli), hipotensja, niewydolność serca spowodowana hipokalcemią
-	Ostre uszkodzenie nerek: kreatynina – wzrost o 0,3 mg/dl lub 1,5 x powyżej normy lub oliguria ≥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 przed i 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 31). Większość pacjentów (68%), u których odnotowano TLS, została sklasyfikowana do grupy wysokiego ryzyka. Na podstawie zebranych informacji dokonano modyfikacji schematu 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, a wszystkie zdarzenia sklasyfikowano jako laboratoryjny TLS (wzrost poziomu fosforanów/obniżenie poziomu wapnia, bez wzrostu potasu) [33]. 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  $25 \times 10^9/l$  [32].

**Tabela 31.**  
**Ocena ryzyka TLS [34]**

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

ALC – bezwzględna liczba leukocytów.

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

**Tabela 32.**  
**Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [32]**

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 obinutuzumabem

W badaniu CLL-14 odsetek pacjentów z TLS wynosił 1% (3/212) w grupie VEN + OBI. Wszystkie epizody TLS miały charakter laboratoryjny i nie odnotowano żadnego przypadku klinicznego TLS. Ciężki TLS laboratoryjny wystąpił u 1 pacjenta (<1%). Powyższe dane wskazują, że terapia VEN + OBI 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 hiperurykემii, 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 32) [32].



## 9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł, odnaleziono 1 przegląd systematyczny, spełniający kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w ramach którego m.in. przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

Charakterystykę ww. opracowania wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów pracy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności w oparciu o skalę AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

**Tabela 33.**  
**Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych**

Charakterystyka przeglądu		Farooqui 2020 [25]
Metodyka	<b>Cel</b>	Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii celowanych w leczeniu PBL, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku.
	<b>Populacja</b>	Pacjenci z PBL w wieku >65 lat.
	<b>Metodyka</b>	Badania kliniczne fazy II i fazy III.
	<b>Przeszukane źródła danych</b>	PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov Data ostatniego przeszukania: 23 września 2019 r.
	<b>Analiza danych</b>	Jakościowa
<b>Oceniane interwencje</b>	<u>Schematy terapeutyczne oparte o:</u> lenalidomid, idelalizyb, ibrutynib, <b>wenetoklaks</b> (w tym <b>VEN + OBI</b> ), ofatumumab, alemtuzumab, duwelizyb, entospletyn b.	
<b>Wyniki przeglądu</b>	W ostatnich latach zaobserwowano zmianę sposobu leczenia PBL, czego powodem było opracowanie nowoczesnych terapii celowanych, które zastąpiły konwencjonalną chemioterapię, cechującą się ograniczoną skutecznością i niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Nowe terapie celowane obejmują immunomodulatory: inhibitory BCR (inhibitory BTK, inhibitory PI3K oraz inhibitory Syk), inhibitory Bcl-2 ( <b>wenetoklaks</b> ) i nowe przeciwciała monoklonalne ( <b>obinutuzumab</b> ). Ww. nowoczesne terapie celowane cechują się wysoką skutecznością. W celu poprawy wyników pacjentów uprzednio nieleczonych oraz z nawrotową/oporną PBL, zarówno młodych jak i w podeszłym wieku, i z chorobami współtowarzyszącymi, należy testować skuteczność ww. terapii celowanych w nowych kombinacjach.	
<b>Ocena wiarygodności wg AMSTAR II</b>	Krytycznie niska	

## 10. Wnioski końcowe

Wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego, wysokiej wiarygodności (CLL-14) wskazują, że stosowanie schematu VEN + OBI zamiast schematu CLB + OBI prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, które zgodnie z zaleceniami agencji regulatorowych i organizacji zajmujących się tematyką PBL, stanowi właściwy I-rzędowy punkt końcowy w badaniach dotyczących w populacji UNFIT, na podstawie którego możliwe jest wnioskowanie o korzyściach klinicznych z zastosowania terapii. [REDACTED]

[REDACTED]. W grupie VEN + OBI istotnie statystycznie wyższy był również estymowany odsetek przeżycia wolnego od progresji w 24. mies. (88,2% vs 64,1%) oraz [REDACTED] okresu obserwacji. Obserwane korzyści z zastosowania VEN + OBI zamiast CLB + OBI w zakresie PFS należy uznać za istotne klinicznie.

Schemat VEN + OBI przyczyniał się również do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ogólnej na leczenie. W grupie leczonej schematem VEN + OBI odsetek odpowiedzi całkowitych był ponad 2-krotnie większy niż w ramieniu kontrolnym (50% vs 23%). Ponadto 3 mies. po zakończeniu leczenia negatywizację choroby resztkowej we krwi obwodowej stwierdzono u 75% pacjentów, a w szpiku kostnym u 61%, podczas gdy w grupie kontrolnej wartości te były około 2-krotnie niższe (35% oraz 32% odpowiednio). Jednocześnie, w grupie VEN + OBI dłuższy był czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie oraz czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia. Stosowanie schematu VEN + OBI w porównaniu z CLB + OBI nie przyczyniało się do pogorszenia jakości życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Profil bezpieczeństwa obu ocenianych schematów terapeutycznych został uznany za porównywalny w zakresie rodzaju i częstości zdarzeń niepożądanych. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie AE stopnia 3. i 4., AE związanych z leczeniem, SAE związanych z leczeniem oraz AE prowadzących do zaprzestania leczenia. W grupie VEN + OBI częściej występowały biegunka, gorączka i kaszel.

## 11. Ograniczenia

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie CLL-14 to wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zebrane dane kliniczne dla ocenianej interwencji w ocenie EMA były wystarczające nie tylko do potwierdzenia istotnej korzyści terapeutycznej przewyższającej potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania VEN + OBI w populacji UNFIT, ale stały się także podstawą rejestracji ocenianej interwencji w populacji FIT (cała I linia leczenia). Z kolei FDA nadała schematowi VEN + OBI status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*).
2. Badanie CLL-14 zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczy stanu sprawności chorych. Należy jednak zaznaczyć, że skuteczność kliniczna schematu VEN + OBI jest niezależna od powyższego czynnika, jak również od innych czynników prognostycznych (np. obecności del17p, mTP52). Oznacza to, że wnioski dla populacji ogólnej badania CLL-14 odnoszą się również do populacji docelowej, tj. chorych ze stanem sprawności WHO = 1.
3. W badaniu CLL-14 nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, z uwagi na odmienny profil bezpieczeństwa interwencji stosowanych w badaniu, w tym przede wszystkim VEN i CLB. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż w badaniu CLL-14 ocena I-rzędowego punktu końcowego (PFS) została przeprowadzona m. in. przez zewnętrzną komisję, która nie miała informacji odnośnie rodzaju terapii stosowanej przez pacjentów. Podejście takie jest zgodne z zaleceniami EMA odnośnie badań klinicznych dotyczących terapii przeciwnowotworowych [35].
4. W badaniu CLL-14 w grupie kontrolnej zastosowano schemat leczenia nie w pełni odpowiadający warunkom polskim, tzn. poza 6 cyklami CLB + OBI zastosowano dodatkowe 6 cykli CLB. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia analizy, gdyż wyniki uzyskane w ramieniu kontrolnym są zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym dla CLB + OBI (CLL-11), a ponadto EMA nie zakwestionowała wyboru komparatora.

## 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 [36]. Obecnie w PBL wykorzystuje się różnorodne opcje terapeutyczne, 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 niekorzystnym rokowaniu [37]. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym standardem postępowania w I linii leczenia jest schemat FCR, cechujący się nie tylko wysoką skutecznością u większości pacjentów, ale niestety również znaczną toksycznością, dlatego nie może być stosowany u pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi. Aktualnie u tych pacjentów rekomendowany jest schemat CLB + OBI, którego przewagę nad innymi opcjami terapeutycznymi (CLB, CLB + RTX) wykazano w ramach badania CLL-11 [27]. Wdrożenie do praktyki klinicznej schematu CLB + OBI niewątpliwie poprawiło rokowanie pacjentów z PBL oraz współistniejącymi chorobami, nadal jednak przy zastosowaniu tej formy terapii około 20-30% pacjentów w ogóle nie uzyskuje odpowiedzi na leczenie, a około 50% chorych uzyskuje tylko odpowiedź częściową [38, 39], dlatego istnieje konieczność poszukiwania coraz skuteczniejszych metod terapeutycznych, które cechować się będą większą aktywnością przeciwnowotworową, przejawiającą się m.in. większymi odsetkami odpowiedzi całkowitych, a także skuteczniejszą eliminacją choroby resztkowej, zarówno z krwi obwodowej jak i ze szpiku kostnego, przy porównywalnym lub lepszym wpływie na jakość życia i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Odpowiedzią na to zapotrzebowanie jest terapia skojarzona z wenetoklaksu oraz obinutuzumabu, która została dopuszczona przez EMA w marcu 2020 roku do stosowania w I linii leczenia u pacjentów z PBL. Wenetoklaks, to inhibitor proapoptotycznego białka BCL-2, który poprzez związanie z ligandem (fragmentem BCL-2) doprowadza do zaprogramowanej śmierci komórki. Dotychczas wenetoklaks w monoterapii lub w terapii dodanej do RTX stanowił skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z oporną i/lub nawrotową PBL, natomiast najnowsze doniesienia wskazują, że korzyści mogą odnosić również pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu PBL [39, 40]. O istotnym znaczeniu klinicznym schematu VEN + OBI świadczy również fakt, że w lutym 2019 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nadała mu status tzw. terapii przełomowej (*breakthrough therapy*) uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z PBL [41]. 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. Jednocześnie FDA rozpatrywała wniosek o rejestrację VEN + OBI w ramach m.in. pilotażowego programu *Real-Time Oncology Review*, którego jednym z celów jest zapewnienie pacjentom możliwie jak najszybszego dostępu do bezpiecznych i skutecznych terapii przeciwnowotworowych. W wyniku tego procesu 15 maja 2019 roku zdecydowano o dopuszczeniu ocenianej interwencji do obrotu [42, 43].

Aktualnie u pacjentów nieleczonych z powodu PBL, ze współistniejącymi chorobami w stanie sprawności WHO = 1 w ramach programu lekowego dostępny jest schemat CLB + OBI, który jednocześnie stanowi opcję najskuteczniejszą i najczęściej stosowaną, dlatego został uznany za właściwą technologię opcjonalną, z którą należy porównać schemat VEN + OBI. W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano jedną wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną o wysokiej wiarygodności dedykowaną ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VEN + OBI względem CLB + OBI u uprzednio nieleczonych pacjentów z PBL i obecnością chorób współtowarzyszących bez względu na stan sprawności (badanie CLL-14). Oznacza to, że zostało ono przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja docelowa, co nie stanowi jednak istotnego ograniczenia, gdyż w odniesieniu do większości punktów końcowych dostępne są wyniki analizy w podgrupie chorych ze stanem sprawności WHO = 1.

Badanie CLL-14 to dobrze zaprojektowana, wieloośrodkowa próba kliniczna z randomizacją i prawidłowym ukryciem kodu alokacji, pozwalającym na zminimalizowanie ryzyka błędu selekcji. Zostało przeprowadzone metodą otwartej próby, co można tłumaczyć różnicami w profilu bezpieczeństwa pomiędzy VEN a CLB. Ewentualna próba zastosowania zaślepienia byłaby skazana na niepowodzenie, gdyż pacjenci kierując się rodzajem doświadczanych zdarzeń niepożądanych stosunkowo łatwo mogliby rozpoznać rodzaj przypisanego leczenia. Należy jednak zauważyć, iż dla I-rzędowego punktu końcowego jakim jest PFS ocenę wyników przeprowadziła zaślepiena, niezależna komisja, co istotnie ograniczyło ewentualne ryzyko błędu detekcji. Dodatkowo ocena negatywizacji choroby resztkowej była przeprowadzona przez centralne laboratorium dzięki czemu ryzyko błędu systematycznego w zakresie detekcji tego punktu końcowego również zostało zminimalizowane. W tym miejscu warto nadmienić, że wybór PFS na I-rzędowy punkt końcowy w badaniu CLL-14 jest w pełni zgodny z zaleceniami agencji regulatorowej (EMA), jak i zaleceniami organizacji zajmujących się tematyką PBL (iwCLL) odnośnie do wyboru adekwatnych mierników skuteczności terapii w badaniu klinicznym dla populacji UNFIT [35, 44].

Główne badanie kliniczne dla terapii złożonej z wenetoklaksu i obinutuzumabu (CLL-14) to 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 obinutuzumabem nadal znajduje się w fazie badań klinicznych, EMA zdecydowała o dopuszczeniu tego leku do obrotu, uznając, że korzyści obserwowane w badaniu CLL-14 są większe niż ryzyko związane z toksycznością oraz niepewnością oszacowania [11]. Podobnie postąpiła amerykańska FDA, która już na podstawie I analizy cząstkowej dokonała rejestracji ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu, w zaledwie 3 miesiące od momentu złożenia wniosku rejestracyjnego [42, 43].

W badaniu rejestracyjnym (CLL-14) wykazano, że terapia VEN + OBI jest opcją terapeutyczną o wysokim potencjale działania przeciwnowotworowego, która pozwalała na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 85% chorych, w tym u 50% odpowiedź ta miała charakter całkowity. Ponadto w grupie VEN + OBI ponad 2-krotnie częściej niż po zastosowaniu CLB + OBI uzyskano negatywizację choroby

resztkowej (MRD(-)), co stanowi jeden z najważniejszych czynników prognostycznych wpływających na 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. Dostępne dowody naukowe potwierdzają silną zależność pomiędzy negatywizacją MRD a poprawą rokowania w zakresie PFS i OS. Co istotne zależność ta najsilniej uwidacznia się w I linii leczenia i jest niezależna oraz od obecności najważniejszych znanych zaburzeń cytogenetycznych (np. del17p/mTP53), czy też stanu ogólnego pacjenta (FIT/UNFIT). Ponadto istnieją doniesienia wskazujące, że MRD(-) silniej niż CR koreluje z PFS i OS [45–51].

Wyniki badania CLL-14 wskazują, że zdecydowana większość pacjentów leczonych schematem VEN + OBI nie tylko uzyskuje odpowiedź na leczenie, ale odpowiedź ta ma trwały charakter. W grupie VEN + OBI w porównaniu do grupy CLB + OBI czas trwania odpowiedzi na leczenie był 3-krotnie dłuższy, a czas trwania negatywizacji choroby resztkowej aż 5-krotnie dłuższy. [REDACTED]

[REDACTED] Warto zwrócić uwagę, że czas trwania terapii schematem VEN + OBI ograniczony jest do 12 cykli (każdy 28-dniowy), a prawdopodobieństwo konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia w 36. mies. od randomizacji wynosi ok. 15%. Oznacza to, że większość pacjentów po zakończeniu 12 cykli terapii schematem VEN + OBI pozostaje w stanie długotrwałej remisji i nie wymaga kolejnego aktywnego leczenia, a co za tym idzie nie jest narażona na toksyczność, która w większym lub mniejszym stopniu, związana jest z każdą terapią przeciwnowotworową.

Powyższe wyniki odnośnie odpowiedzi na leczenie oraz MRD(-) są spójne z zaobserwowaną w badaniu CLL-14 przewagą VEN + OBI nad CLB + OBI w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, które uległo ponad 3-krotnej poprawie. [REDACTED]

[REDACTED] co można uznać za optymistyczny rezultat biorąc pod uwagę wiek chorych (mediana 72 lata) oraz obciążenie innymi schorzeniami.

W dostępnych analizach cząstkowych nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie długości przeżycia całkowitego. [REDACTED]

[REDACTED]. Warto zwrócić uwagę, że populacja docelowa uczestnicząca w badaniu CLL-14 cechuje się stosunkowo dobrym rokowaniem nawet przy zastosowaniu schematu CLB + OBI, a śmiertelność w pierwszych latach leczenia może być związana z czynnikami innymi niż PBL. W sposób pośredni potwierdzają to wyniki badania CLL-11, w którym różnicę w śmiertelności pomiędzy schematem CLB + OBI a CLB + RTX potwierdzono dopiero po okresie obserwacji z medianą wynoszącą niespełna 60 mies. [52] Wydaje się zatem, że ocena ewentualnych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy VEN + OBI a CLB + OBI wymaga dłuższego horyzontu czasowego, co zostało potwierdzone przez EMA [11]. Z tego też

względu, aby uniknąć wieloletniego oczekiwania na rezultaty wyników badań i zapewnić pacjentom dostęp do skutecznych i bezpiecznych form terapii bez zbędnej zwłoki, agencje regulatorowe, takie jak EMA czy FDA, w badaniach dotyczących I linii PBL zalecają ocenę skuteczności przede wszystkim w odniesieniu do PFS (I-rzędowy punkt końcowy), która powinna być uzupełniana pomiarem MRD(-) oraz OS w ramach drugorzędowych punktów końcowych [35]. Niektóre organizacje naukowe zajmujące się tematyką PBL (iwCLL) wskazują nawet, że w badaniach dotyczących populacji UNFIT stosowanie PFS ma większe znaczenie niż OS [44], a dostępne dowody naukowe potwierdzają, że PFS jest odpowiednim surogatem dla OS w I linii leczenia PBL [53].

Wyniki pochodzące z predefiniowanej analizy warstwowej przeprowadzonej ze względu na stopień sprawności dla najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniu wskazują, że efekty terapeutyczne są spójne niezależnie od stanu sprawności. [REDACTED]

Nie stwierdzono również interakcji pomiędzy wyodrębnionymi subpopulacjami.

W populacji obejmującej pacjentów starszych, z obecnością chorób współistniejących istnieje zapotrzebowanie na terapię nie tylko skuteczne, ale również cechujące się stosunkowo niską toksycnością. Dostępne dane wskazują, że profil bezpieczeństwa schematu VEN + OBI wydaje się być podobny jak schematu CLB + OBI. [REDACTED]

[REDACTED]. Tym niemniej, większość infekcji może być skutecznie leczona dostępnymi metodami, dlatego EMA uznała, że korzyści ze stosowania schematu VEN + OBI przeważają nad ewentualnym ryzykiem związanym z profilem bezpieczeństwa [11].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono także poszerzoną ocenę profilu bezpieczeństwa, która w przypadku terapii VEN + OBI, została ukierunkowana na ocenę ryzyka TLS z uwagi na fakt, iż wenetoklaks jest silnie działającym inhibitorem proapoptotycznego białka BCL-2, który może zwiększać ryzyko wystąpienia rozpadu guza. Dostępne doniesienia wskazują, że kliniczny TLS występował tylko u pacjentów stosujących wenetoklaks zgodnie z pierwszym, aktualnie niestosowanym, schematem dawkowania. Obecnie obowiązujący schemat podawania wenetoklaksu może u niewielkiego odsetka chorych powodować TLS laboratoryjny, natomiast nie raportowano przypadków manifestujących się klinicznie. Potwierdzają to również wyniki badania CLL-14, w którym zaledwie u 3 pacjentów (1%) stwierdzono TLS laboratoryjny w grupie VEN + OBI, podczas gdy w ramieniu kontrolnym dotyczyło to 7 pacjentów (3%). Co istotne wszystkie przypadki TLS, które odnotowano dla grupy VEN + OBI wystąpiły w trakcie terapii OBI, jeszcze przed podaniem VEN.

Podsumowując, stosowanie VEN + OBI w porównaniu z CLB + OBI przyczynia się do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym w szczególności odpowiedzi całkowitych oraz negatywizacji choroby resztkowej w szpiku kostnym oraz we krwi obwodowej. W konsekwencji obserwowano wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, czasu trwania odpowiedzi oraz czasu do konieczności rozpoczęcia kolejnej linii leczenia. W grupie VEN + OBI nie obserwowano pogorszenia jakości życia. Oba schematy cechowały się porównywalnym wpływem na ryzyko większości zdarzeń niepożądanych, przy czym w grupie VEN + OBI częściej raportowano biegunkę, gorączkę i kaszel.



## 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. [REDACTED]
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. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J. (2019) Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N. Engl. J. Med.* (380):2225–36.
6. Al-Sawaf O, Liliensweiss E, Bahlo J. (2019) High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype (CKT) and chronic lymphocytic leukemia (CLL): a prospective analysis from the CLL14 trial. *Hematol. Oncol.* (37):104–106.
7. Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J. Rapid improvement of patient-reported outcomes with venetoclax plus obinutuzumab in patients with previously untreated CLL and coexisting conditions: a prospective analysis from the CLL14 trial. *Blood* (134):.
8. Al-Sawaf O, Fink AM, Robrecht S. (2019) Prevention and management of tumor lysis syndrome in patients with CLL and coexisting conditions treated with venetoclax-obinutuzumab or chlorambucil-obinutuzumab: results from the randomized CLL14 trial. *Blood* (134):.
9. Al-Sawaf O, Liliensweiss E, Bahlo J. (2020) High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*.
10. [REDACTED]
11. EMA. (2020) CHMP group of variations including an extensions of indication assessment report. Venclyxto. Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0023/G [Dane dostarczone przez Zamawiającego].
12. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J. Effect of fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab on progression-free survival, and rates and duration of minimal residual disease negativity in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and comorbidities. *ASCO Annual Meeting*; 2019.
13. Fischer K, Ritgen M, Al-Sawaf O. Quantitative analysis of minimal residual disease (MRD) shows unprecedented rates of undetectable MRD after fixed-duration chemotherapy-free treatment and serves as surrogate marker for progression-free survival: A prospective analysis of the randomized CLL14 trial. *ASH*; 2019.
14. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J. (2019) Effect of fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab (VenG) on progression-free survival (PFS), and rates and duration of minimal residual disease negativity (MRD-) in previously untreated patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and comorbidities. *J. Clin. Oncol.* (37):.
15. Fischer K, Ritgen M, Al-Sawaf O. Quantitative analysis of minimal residual disease (MRD) shows high rates of undetectable MRD after fixed-duration chemotherapy-free treatment and serves as surrogate marker for progression-free survival: a prospective analysis of the randomized CLL14 trial. *Blood* (134):36.
16. Fischer K, Porro Lura M, Al-Sawaf O. (2019) Fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab improves pfs and minimal residual disease negativity in patients with previously untreated CLL and comorbidities. *Hematol. Oncol.* (37):82–84.
17. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink AM, Dixon M, Robrecht S, Bachlo J. (2018) Continuing remissions after venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) and coexisting medical conditions. *Hemisphere* 2(S1):127.

18. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink AM. (2017) To the editor: Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* (15):713–715.
19. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink AM. (2016) Safety and efficacy of venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) and coexisting medical conditions: final results of the run-in phase of the randomized CLL14 trial (BO25323). *Blood* 128(22):2064.
20. Fischer K, Fink AM, Bishop H. (2015) Results of the safety run-in phase of CLL14 (BO25323): a prospective, open-label, multicenter randomized phase iii trial to compare the efficacy and safety of obinutuzumab and venetoclax (GDC-0199/ABT-199) with obinutuzumab and chlorambucil in patients with previously untreated CLL and coexisting medical conditions. *Blood* (126):496.
21. clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02242942>. 2014.
22. EU Clinical Trials Register. A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients With CLL and Coexisting Medical Conditions. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001810-24/results> (20.3.2020).
23. Tausch E, Bahlo J, Robrecht S. (2019) Genetic markers and outcome in the CLL14 trial of the GCLLSG comparing front line obinutuzumab plus chlorambucil or venetoclax in patients with comorbidity. *Hematol. Oncol.* (37):84–86.
24. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, Bahlo J, Al-Sawaf O, Ritgen M, Fink AM, Eichhorst B, Kreuzer K-A, Tandon M, Humphrey K, Jiang Y, i in. (2020) Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood* 2019004492.
25. Farooqui AA, Ashraf A, Farooq TB, Anjum A, Rehman S ur, Akbar A, Kanate A, Dean R, Ahmed MQ, Tariq MJ, Nabeel S, Faisal MS, Anwer F. (2020) Novel Targeted Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia in Elderly Patients: A Systematic Review. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* S215226502030104X.
26. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* 370(12):1101–1110.
27. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02053610?term=c111&draw=2&rank=2>.
28. 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).
29. ChPL Gazyvaro (obinutuzumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf).
30. ChPL Leukeran (chlorambucyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19481>.
31. Matuszkiewicz-Rowińska J, Mieczkowski M. (2012) Zespół rozpadu guza. *Onco Rev.* 2(2):88–92.
32. (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).
33. 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.
34. 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.
35. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).
36. Warzocha K. (2013) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_NUC\\_przewlekla\\_bial\\_limfocytowa.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf).
37. Owen C, Assouline S, Kuruvilla. (2015) New treatment perspectives in CLL: using disease and patient characteristics to optimize outcomes. *New Evid. Oncol.* 78–85.
38. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, Stilgenbauer S, Dohner H, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, on behalf of the German CLL Study Group. (2014) Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 99(6):1095–1100.
39. Fischer K, Al-Sawaf O. (2019) Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* 380(23):2225.





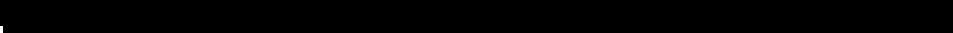

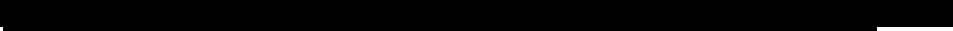




40. Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, Hillmen P, Rogers KA, Iyer SP, Quillet-Mary A, Ysebaert L, Walter HS, Verdugo M, Klein C, Huang H, i in. (2019) Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 133(26):2765–2775.
41. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 208573Orig1s013. Multi-discipline review. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/208573Orig1s013MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/208573Orig1s013MultidisciplineR.pdf) (23.3.2020).
42. FDA. (2016) FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality. Dostęp: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm>.
43. Real-Time Oncology Review Pilot Program. Dostęp: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review-pilot-program> (27.3.2020).
44. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, i in. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
45. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, Smith SC, Kantarjian HM, Freireich EJ, Keating MJ. (2016) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 127(3):303–309.
46. European Research Initiative on CLL (ERIC). (2019) The role of MRD in CLL. Dostęp: <http://www.ericll.org/wp-content/uploads/2019/03/MRD-in-CLL-Focus-on-Technical-aspects-Paolo-Ghia.pdf>.
47. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, Serna J de la, Dilhuydy M-S, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer K-A, Stilgenbauer S, i in. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* 370(12):1101–1110.
48. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, Steurer M, Trněný M, Mulligan SP, Mey UJM, Trunzer K, Fingerle-Rowson G, Humphrey K, Stilgenbauer S, Böttcher S, i in. (2019) Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood* 133(5):494–497.
49. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Buhler A, Zenz T, Wenger MK, Mendila M, Wendtner C-M, Eichhorst BF, Döhner H, Hallek MJ, i in. (2012) Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J. Clin. Oncol.* 30(9):980–988.
50. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, Tambaro FP, Estrov Z, Jorgensen J, Challagundla P, Faderl SH, Wierda WG. (2014) Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood* 123(24):3727–3732.
51. 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.
52. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01010061>.
53. Baculea S, Horsburgh S, Chadda S. (2019) Progression-free survival predicts overall survival in frontline CLL. *EHA Libr.* (PF389):.
54. Tsimberidou A-M, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, Strom S, Freireich EJ, Medeiros LJ, Kantarjian HM, Keating MJ. (2009) Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27(6):904–910.
55. EORTC-QLQ-C30 Scoring Manual. Dostęp: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> (27.3.2020).
56. (2018) Eq-5D-3L User Guide Ver 6.0.

## 14. Spis tabel, wykresów i rysunków



### Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	12
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	19
Tabela 3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CLL-14 .....	23
Tabela 4.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu CLL-14.....	23
Tabela 5.	Zestawienie wyników dla CLB + OBI w badaniach CLL-14 i CLL-11 [10, 26, 27].....	24
Tabela 6.	Przeżycie wolne od progresji w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	25
Tabela 7.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	25
Tabela 8.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI .....	28
Tabela 9.	Czas do kolejnego leczenia i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI .....	28
Tabela 10.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie i odsetek pacjentów wolnych od kolejnej linii leczenia w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	28
Tabela 11.	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	29
Tabela 12.	Odsetek pacjentów z MRD(-) w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	30
Tabela 13.	Odsetek pacjentów z MRD(-) we krwi obwodowej z uwzględnieniem poziomu wykrywanych komórek nowotworowych w populacji ogólnej badania CLL14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI w 3 mies. po zakończeniu leczenia (pomiar metodą NGS, <i>next generation sequencing</i> ) .....	31
Tabela 14.	Czas trwania MRD(-) w populacji ogólnej badania CLL14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	31
Tabela 15.	Przeżycie wolne od zdarzeń w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	33
Tabela 16.	Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	33
Tabela 17.	Przeżycie całkowite w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	34
Tabela 18.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	34
Tabela 19.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem MDASI względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI .....	35
Tabela 20.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI.....	36
Tabela 21.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L względem wartości wyjściowych w populacji ogólnej badania CLL-14 dla porównania VEN + OBI vs CLB + OBI .....	36
Tabela 22.	.....	38
.....	.....	39
.....	.....	40
.....	.....	41



Wykres 8. Przeżycie wolne od progresji w zależności od negatywizacji choroby resztkowej w populacji ogólnej badania CLL-14 .....	32
  .....	34
  .....	35
Wykres 11. Wykresy dla zmiany jakości życia w badaniu CLL-14 .....	37
Wykres 12.  .....	42
  .....	42
  .....	72
  .....	75
Wykres 16. Szczegółowe wyniki MRD(-) we krwi obwodowej (ASO-PCR) po 3 mies. od zakończenia leczenia w podgrupach .....	76

## Spis rysunków

  .....	20
Rysunek 2. Schemat głównej fazy badania CLL-14 .....	24









[Redacted Table]

## Aneks B. Charakterystyka i ocena ryzyka błędu systematycznego badania CLL-14

**Tabela 38.**  
**Charakterystyka badania CLL-14**

CLL-14				
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem u dotychczas nieleczonych pacjentów z PBL oraz z obecnością chorób współtowarzyszących.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA				
1) wiek $\geq 18$ lat; 2) zdiagnozowana PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii; 3) brak wcześniejszego leczenia; 4) CIRS $>6$ lub klirens kreatyniny $<70$ ml/min; 5) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego (bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; płytki krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ lub $\geq 10 \times 10^9/l$ u pacjentów z trombocytopenią z powodu zajęcia szpiku kostnego przez PBL); 6) prawidłowe funkcjonowanie wątroby (bilirubina, AspAT i AlAT $\leq 2$ ULN, chyba że pogorszenie parametrów czynnościowych wątroby spowodowane jest PBL); 7) Hemoglobina $>9$ g/dl (chyba że anemia spowodowana jest zajęciem szpiku kostnego przez PBL); 8) spodziewane przeżycie $>6$ mies.				
KRYTERIA WYKLUCZENIA				
1) transformacja PBL w formę agresywną (transformacja Richtera lub białaczka prolimfocytowa) lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; 2) klirens kreatyniny $<30$ ml/min; 3) CIRS $>4$ w jednym obszarze (za wyjątkiem chorób oczu, uszu, nosa, gardła i bez uwzględniania objawów spowodowanych CLL); 4) aktywne zakażenia wymagające leczenia dożylnego (stopnia 3. lub 4.) w ciągu ostatnich 2 mies.; 5) silne reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne lub produkty pochodzenia mysiego 6) pacjenci z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią w wywiadzie; 7) niekontrolowana niedokrwistość autoimmunohemolityczna lub immunologiczna trombocytopenia; 8) klirens kreatyniny $<30$ ml/min; 9) Pozytywny wynik testu pod kątem zakażenia HBV, HCV, HIV; 10)				
POPULACJA	Populacja ogólna			
	VEN + OBI	CLB+OBI		
Liczebność grupy	216	216		
Płeć męska (%)	68	66		
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	72 (43–89)	71 (41–89)		
Mediana czasu od diagnozy w mies. (zakres)	31,2 (0,4–214,7)	29,2 (0,3–244,8)		
Stan sprawności wg WHO (%)	0	41	48	
	1	46	40	
	2	13	12	
	3	$<1$	0	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [%]	A	21	20	
	B	36	37	
	C	43	43	
Ryzyko TLS (%)	niskie	13	12	
	średnie	64	68	
	wysokie	22	20	
Mediana CIRS (zakres)	9 (0–23)	8 (1–28)		
CIRS $>6$ (%)	86	82		
Mediana klirens kreatyniny (zakres)	65,2 (0,1–3670,0)	67,5 (31,0–2217,6)		
Klirens kreatyniny $<70$ ml/min (%)	60	55		
Del17p (%)	9 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>		
Del 11q (%)	18 <sup>a</sup>	20		
Trisomia 12	18 <sup>a</sup>	21		

CLL-14				
Del 13q	31 <sup>a</sup>	31 <sup>a</sup>	■	■
Niezmutowany IGHV	61 <sup>b</sup>	60 <sup>b</sup>	■	■
mTP53 (%)	11 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>	■	■
SCHEMAT BADANIA				
Układ badania	Równoległy, randomizacja 1:1			
Schemat leczenia w grupie badanej	<b>VEN + OBI:</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OBI</b> (6 cykli po 28 dni): dożylnie w dniu 1. cyklu 1. w dawce 100 mg i 900 mg w dniu 2. (lub 1000 mg w dniu 1.), 1000 mg w dniu 8. cyklu 1. i 1000 mg w dniu 15. cyklu 1., 1000 mg w dniu 1. cykli 2–6</li> <li><b>VEN</b> (12 cykli po 28 dni): doustnie od dnia 22. cyklu 1 w 1. tyg. podawania 20 mg/dobę; w 2. tyg. 50 mg/dobę, w 3. tyg. 100 mg/dobę, w 4. tyg. 200 mg/dobę, w 5 tyg. 400 mg/dobę (miareczkowanie dawki), następnie 400 mg/dobę do końca 12. cyklu</li> </ul>			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<b>CLB + OBI:</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OBI</b> (6 cykli po 28 dni): dożylnie w dniu 1. cyklu 1. w dawce 100 mg i 900 mg w dniu 2. (lub 1000 mg w dniu 1.), 1000 mg w dniu 8. cyklu 1. i 1000 mg w dniu 15. cyklu 1., 1000 mg w dniu 1. cykli 2–6</li> <li><b>CLB</b> (12 cykli po 28 dni): doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniu 1. i w dniu 15. każdego cyklu</li> </ul>			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji	12 cykli po 28 dni <b>VEN + OBI:</b> mediana okresu leczenia 17,1 mies. (0–30,4 mies.) <b>CLB + OBI:</b> mediana okresu leczenia 17,9 mies. (0–30,2 mies.)			
Okres obserwacji	W ramach badania CLL-14 przeprowadzono analizy: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Analiza I:</b> mediana OB = 28,1 (0–35,9) mies. (data odcięcia danych 17 VIII 2018)</li> <li><b>Analiza II:</b> mediana OB = 39,6 (0–47,3) mies. (data odcięcia danych 23 VIII 2019)</li> <li><b>Analiza III</b> (dotyczy wyłącznie okresu po zakończeniu leczenia): mediana OB = 29,3 (0–41,9) mies. (data odcięcia danych 23 VIII 2019)</li> </ul>			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			
Testowana hipoteza	Superiority			
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (ze stratyfikacją uwzględniającą stopień zaawansowania wg Biniet oraz region geograficzny)			
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, metoda prawidłowa przy użyciu systemu IVRS/IWRS			
Zaślepienie	NIE			
Cross-over	Niedopuszczalny			
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność: ITT</li> <li>Bezpieczeństwo: mITT (oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)</li> </ul>			
Utrata z badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>■</li> </ul>			
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Opisano w Tabela 39			
Lokalizacja badania	Międzynarodowe, wielośrodkowe			
Sponsor badania	F. Hoffmann-La Roche, AbbVie			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>I-rzędowy PK: PFS w ocenie badacza</li> <li>II-rzędowe PK: PFS w ocenie niezależnej komisji, ORR, CR, MRD(-), OS, EFS, DOR, TTNT, jakość życia, bezpieczeństwo (NCI-CTCAE ver. 4.0)</li> </ul>			

a) Dane dostępne dla 200 pacjentów z grupy VEN+OBI oraz 193 pacjentów z grupy CLB+OBI.

b) Dane dostępne dla 200 pacjentów z grupy VEN+OBI oraz 208 pacjentów z grupy CLB+OBI.

c) Dane dostępne dla 171 pacjentów z grupy VEN+OBI oraz 157 pacjentów z grupy CLB+OBI.

**Tabela 39.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CLL-14**

Obszar		Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji		Niskie	Randomizacja komputerowa metodą permutowanych bloków (wie kość bloku = 6) ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania wg Bineta i region geograficzny
Ukrycie kodu alokacji		Niskie	Centralne, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaślepienie pacjentów i personelu		Wysokie	Brak zaślepienia
Zaślepienie oceny wyników	PFS w ocenie niezależnej komisji, OS, MRD(-)	Wysokie	Brak zaślepienia nie wpływa na wiarygodność oceny obiektywnych punktów końcowych, takich jak OS czy MRD(-); niezależna komisja podlegała zaślepieniu
	Pozostałe punkty końcowe	Wysokie	Brak zaślepienia w odniesieniu do subiektywnych punktów końcowych może mieć wpływ na wiarygodność oceny
Kompletność danych		Niskie	Analiza ITT i mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Selektywne raportowanie wyników		Niskie	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych
Inne		Niskie	Nie stwierdzono

## Aneks C. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 40.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Farooqui 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	NIE
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	NIE
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK
<b>DOMENY KRYTYCZNE:</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>
<b>DOMENY NIEKRYTYCZNE:</b>	<b>&gt;1 x NIE</b>
<b>JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

## Aneks D. Dodatkowe dane do badania CLL-14

### D.1. Hierarchia testowania hipotez

Tabela 41.  
Analiza statystyczna w badaniu CLL-14

Punkt końcowy	Próg $\alpha$	Wynik [95%CI] <sup>a</sup>	p <sup>a</sup>	Wniosek
<b>I-rzędowy</b>				
PFS w ocenie badacza	0,05	HR = 0,35 [0,23; 0,53]	<0,0001	<i>superiority</i>
<b>II-rzędowe</b>				
PFS w ocenie niezależnej komisji	0,0019	HR = 0,33 [0,22; 0,51]	<0,0001	<i>superiority</i>
MRD(-) w szpiku kostnym 3 mies. po zakończeniu leczenia	0,0019	OR = 6,4 [4,1; 10,0]	<0,0001	<i>superiority</i>
CR 3 mies. po zakończeniu leczenia	0,05	OR = 3,3 [2,2; 5,1]	<0,0001	<i>superiority</i>
MRD(-) we krwi obwodowej 3 mies. po zakończeniu leczenia	0,05	OR = 5,7 [3,7; 8,6]	<0,0001	<i>superiority</i>
CR + MRD(-) w szpiku kostnym 3 mies. po zakończeniu leczenia	0,05	OR = 4,3 [2,6; 7,2]	<0,0001	<i>superiority</i>
CR + MRD(-) we krwi obwodowej 3 mies. po zakończeniu leczenia	0,05	OR = 4,3 [2,6; 7,2]	<0,0001	<i>superiority</i>
ORR 3 mies. po zakończeniu leczenia	0,05	OR = 2,3 [1,4; 3,6]	0,0007	<i>superiority</i>
Przeżycie całkowite	0,007	HR = 1,24 [0,64; 2,40]	0,5216	Nie potwierdzono <i>superiority</i> (dane niedojrzałe)

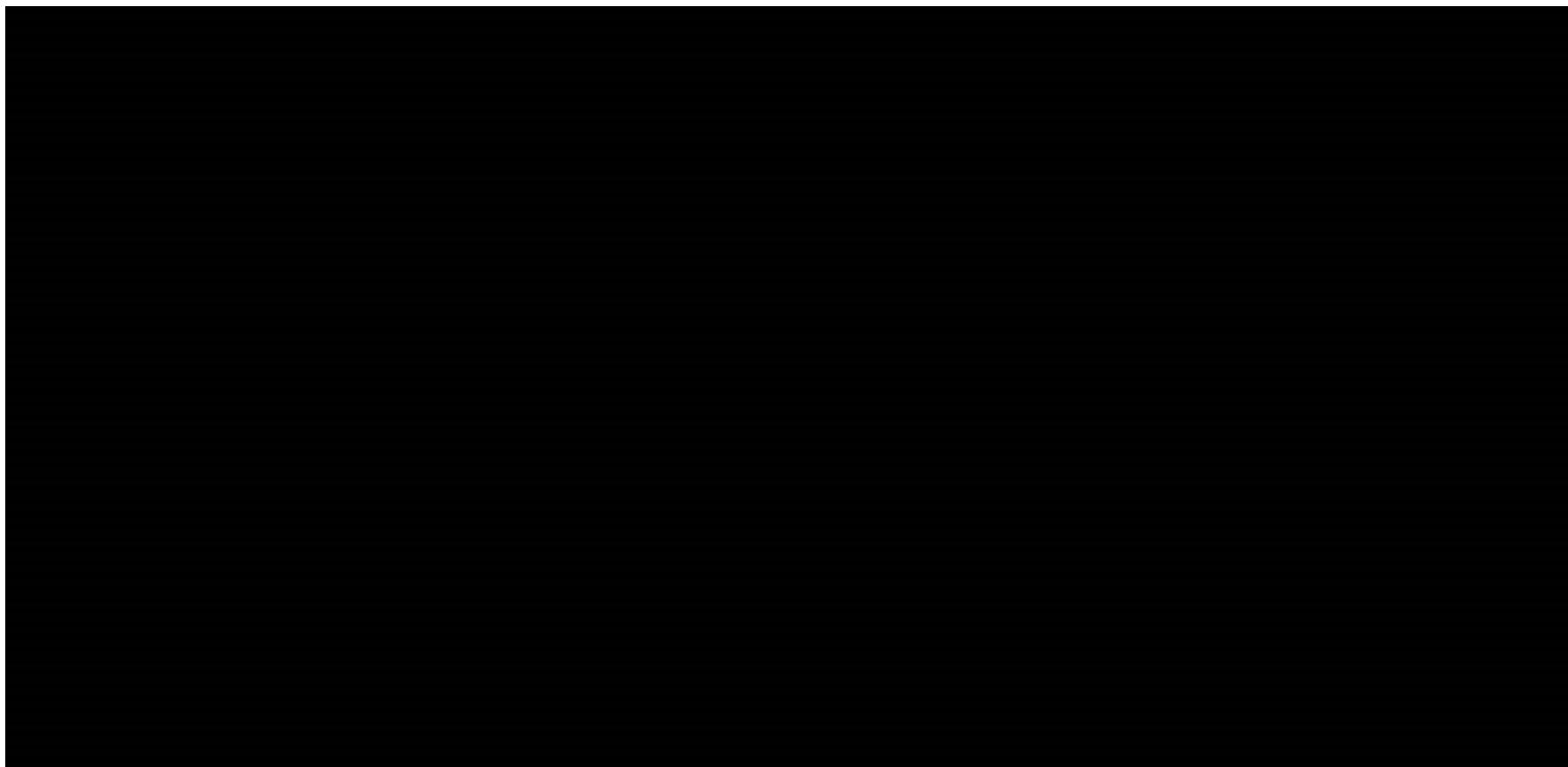
a) Wartość raportowana przez autorów badania dla analizy I / mediana OB 28,1 mies.

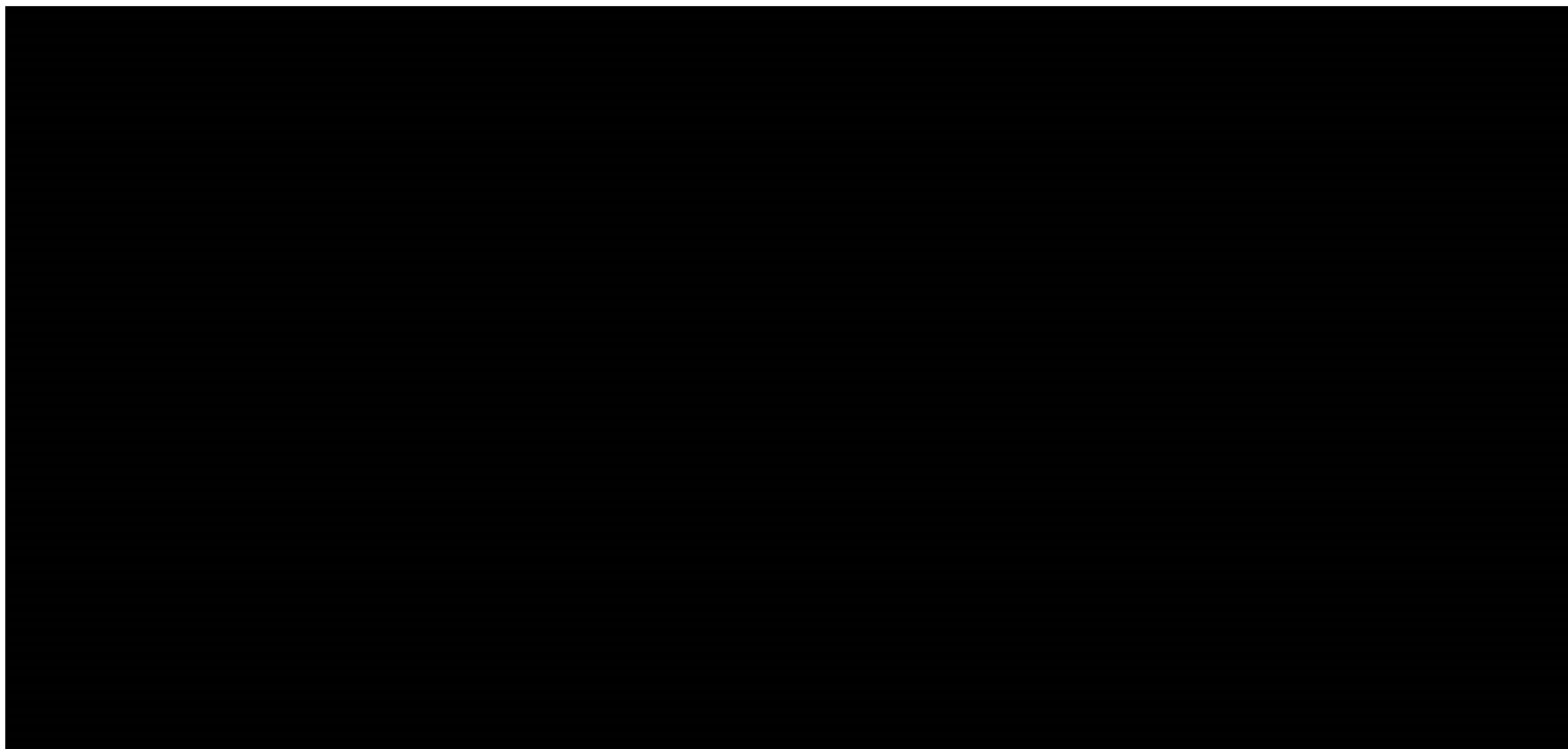
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]







[Redacted]

[Redacted]

Wykres 16.  
Szczegółowe wyniki MRD(-) we krwi obwodowej (ASO-PCR) po 3 mies. od zakończenia leczenia w podgrupach

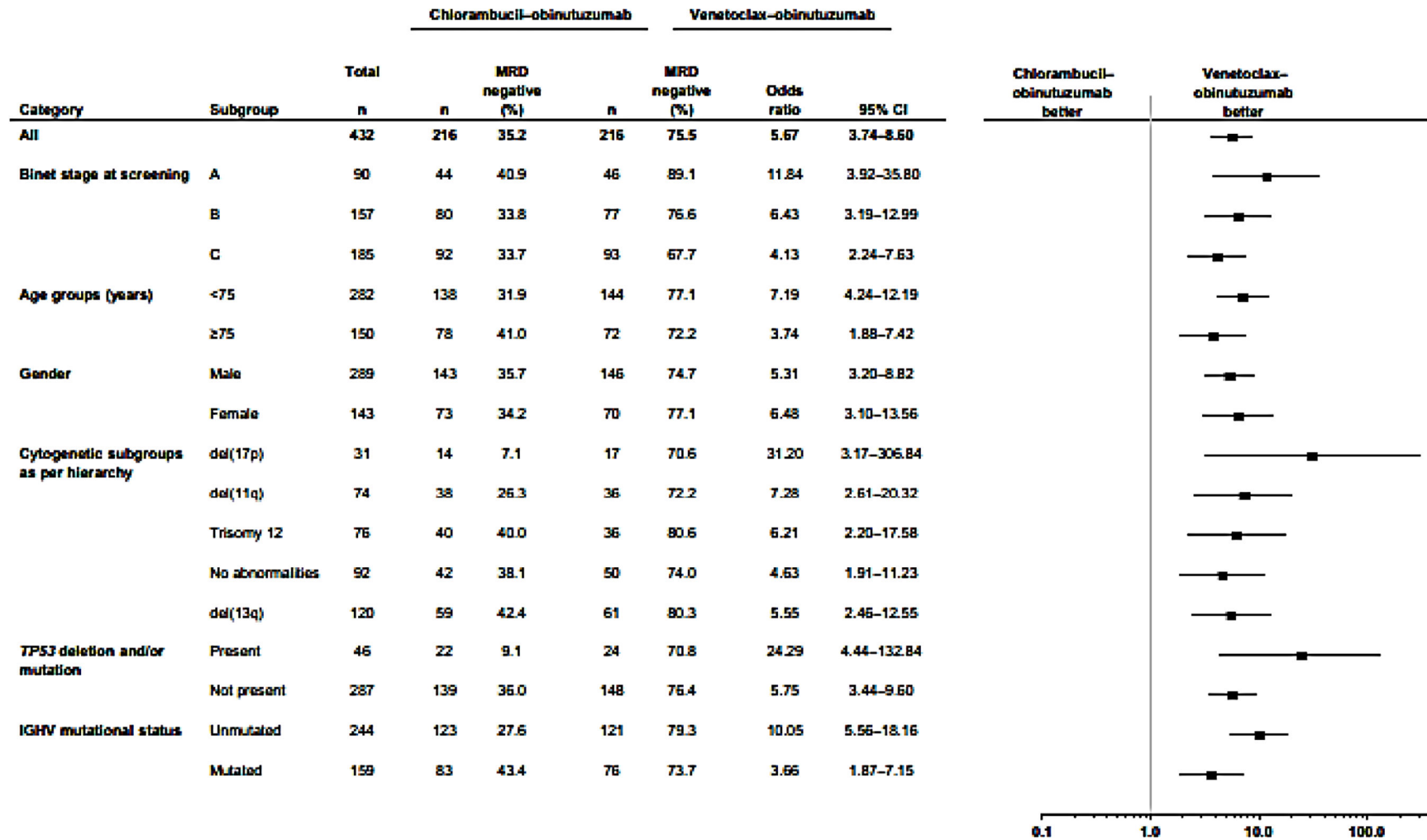


Tabela 42.  
Wyniki testu interakcji dla PFS, OS i MRD w podgrupach o szczególnym wpływie na rokowanie – badanie CLL-14

Podgrupa			MRD(-) we krwi obwodowej	
			OR [95% CI] <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Zaburzenia cytogenetyczne	Del17p		31,20 [3,17; 306,84]	0,645
	Del11q		7,28 [2,61; 20,32]	
	Trisomia 12		6,21 [2,20; 17,58]	
	Normalny kariotyp		4,63 [1,91; 11,23]	
	Del13q		5,55 [2,46; 12,55]	
TP53	Niezmutowany		5,75 [3,44; 9,50]	0,111
	Zmutowany		24,29 [4,44; 132,84]	
IGVH	Niezmutowany		10,05 [5,56; 18,16]	0,027
	Zmutowany		3,66 [1,87; 7,15]	
Stan sprawności WHO	0		bd	bd
	1		bd	
	2		bd	
Wiek	<75 lat		7,19 [4,24; 12,19]	0,139
	≥75 lat		3,74 [1,88; 7,42]	

Mediana okresu obserwacji dla PFS i OS: 39,6 mies., dla MRD(-) we krwi obwodowej (pomiar ASO-PCR): 28,1 mies.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla testu interakcji.

### D.3. Dodatkowe dane do bezpieczeństwa

Podgrupa					p
Zaburzenia cytogenetyczne	Del17p				
	Del11q				
TP53	Niezmutowany				
	Zmutowany				
IGVH	Niezmutowany				
	Zmutowany				
Stan sprawności WHO	0				
	1				
	2				
Wiek	<75 lat				
	≥75 lat				



## Aneks E. Badania wykluczone

**Tabela 46.**  
**Zestawienie badań wykluczonych**

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
1.	Herishanu 2020	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Frontline treatment with the combination obinutuzumab+/-chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: results of a multinational, multicenter study by ERIC and the Israeli CLL study group	Am J Hematol. 2020; doi: 10.1002/ajh.25766.
2.	Kater 2018	Interwencja	Niezgodny schemat leczenia	Obinutuzumab pretreatment abrogates tumor lysis risk while maintaining undetectable MRD for venetoclax + obinutuzumab in CLL	Blood Adv. 2018; 2(24):3566-3571
3.	Mato 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Treatment patterns and outcomes of patients with CLL treated with chemoimmuno- and novel agent-based therapy: a multicenter study	Blood. 2018;132(Suppl1): 4759
4.	NTR6043 2016	Interwencja	Niezgodny schemat leczenia	A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of obinutuzumab (Gazyvaro) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens	<a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6043</a>
5.	Sharman 2019	Interwencja	Niezgodny schemat leczenia	Debulking eliminates need for hospitalization prior to initiating frontline venetoclax therapy in previously untreated CLL patients: A phase 3b study	Blood. 2019;134 (Supl1):3042
6.	Flinn 2014	Populacja	Pacjenci z oporną/nawrotową PBL	Preliminary results of a phase 1b study (GP28331) combining GDC-0199 (ABT-199) and obinutuzumab in patients with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia	Blood. 2014;124(21):4887
7.	Flinn 2015	Populacja	Mieszana populacja (pacjenci uprzednio nieleczeni = 6, brak informacji o CrCl i CIRS)	Safety and efficacy of a combination of venetoclax (GDC-0199/ABT-199) and obinutuzumab in patients with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia-results from a phase 1b study (GP28331)	Blood. 2015;126(23):494
8.	Flinn 2017	Populacja	Mieszana populacja (pacjenci uprzednio nieleczeni = 6, brak informacji o CrCl i CIRS)	Safety, efficacy and MRD negativity of a combination of venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia-results from a phase 1b study (GP28331)	Blood. 2017;130(Suppl1):430
9.	Mato 2019	Populacja	Pacjenci z oporną/nawrotową PBL	A retrospective comparison of venetoclax alone or in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody in R/R CLL	Blood Advances. 2019;3:1568-1573
10.	Coutre 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	A one-two punch with VO KOs CLL	Blood. 2019;133(26):2737-2738
11.	Li 2019	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nie uwzględniający badania CLL-14	Efficacy and safety of BcL-2 inhibitor venetoclax in hematological malignancy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	Frontiers in Pharmacology. 2019;10:697
12.	NA 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax yields strong responses in CLL	Cancer Discovery. 2016;6:113-114
13.	Woyach 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Treatment-naïve CLL: lessons from phase 2 and phase 3 clinical trials	Blood. 2019;134(21):1796-1801

## Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 47.  
Definicje punktów końcowych w badaniu CLL-14

Punkt końcowy	Definicja
	Czas od momentu randomizacji do progresji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>PFS</b>	Czas od momentu zakończenia leczenia do progresji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (dla okresu obserwacji po zakończeniu leczenia – analiza III / mediana OB. 29,3 mies.).
<b>ORR</b>	Suma częstości wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi. Odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami iwCLL (2008) w oparciu o morfologię krwi, badanie fizykalne, aspirat szpiku kostnego, wyniki biopsji i tomografii komputerowej.
<b>CR</b>	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>• 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> (bez stosowania czynników wzrostu)</li> <li>○ PLT <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math> (bez transfuzji lub bez stosowania czynników wzrostu)</li> <li>○ Hb <math>&gt; 110</math> g/l (bez transfuzji lub erytropoetyny)</li> </ul> </li> <li>• szpik kostny co najmniej normokomórkowy dla wieku; <math>&lt; 30\%</math> komórek jądrazstych stanowią limfocyty, brak obecności guzków limfoidalnych</li> </ul>
<b>CRi</b>	Spełnienie kryteriów odpowiedzi całkowitej (w tym dotyczących szpiku kostnego), ale z obecnością uporczywej cytopenii, anemii, trombocytopenii lub neutropenii, ocena szpiku bez cech nacieku klonalnego.
<b>PR</b>	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 i <ul style="list-style-type: none"> <li>○ limfadenopatia: zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math> lub</li> <li>○ splenomegalia: zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math> lub</li> <li>○ hepatomegalia: zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math></li> </ul> </li> </ul> <p>oraz uzyskania <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neutrofile: <math>&gt; 1,5 \times 10^9/l</math> lub wzrost o <math>\geq 50\%</math> (bez stosowania czynników wzrostu)</li> <li>• PLT <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math> lub wzrost o <math>&gt; 50\%</math> (bez transfuzji lub bez stosowania czynników wzrostu)</li> <li>• Hb <math>&gt; 110</math> g/l lub wzrost o <math>&gt; 50\%</math> (bez transfuzji lub erytropoetyny)</li> </ul>
<b>PD</b>	Progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii definiowana jest jako obecność $\geq 1$ z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie o <math>\geq 50\%</math> bezwzględnej liczby krążących limfocytów do co najmniej <math>5 \times 10^9/l</math> (podczas leczenia terapią skojarzoną i do dnia 1. cyklu 9. lub 3 miesiące po ostatnim wlewie dożylnym, zwiększenie liczby limfocytów należy oceniać w stosunku do wartości wyjściowej limfocytów w dniu 1. (przed cyklem), a nie liczby limfocytów w cyklu przejściowym; podczas leczenia monoterapią i podczas obserwacji po zakończeniu leczenia należy oceniać zwiększenie liczby limfocytów w porównaniu z oceną w dniu 1. cyklu 9. lub w 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym),</li> <li>• pojawienie się nowych, wyczuwalnych węzłów chłonnych (<math>&gt; 15</math> mm w najdłuższej średnicy) lub wsze kich nowych dodatkowych zmian węzłowych (niezależnie od wielkości),</li> <li>• zwiększenie o <math>\geq 50\%</math> najdłuższej średnicy klinicznie istotnej limfadenopatii, tj. każdej zmiany o wymiarze <math>&gt; 10</math> mm (podczas leczenia terapią skojarzoną i do dnia 1. cyklu 9. lub w 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym, zwiększenie średnicy należy ocenić w stosunku do wartości wyjściowej; podczas leczenia monoterapią i podczas obserwacji po zakończeniu leczenia, zwiększenie średnicy należy oceniać w porównaniu z oceną w dniu 1. cyklu 9. lub w 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym)</li> <li>• zwiększenie hepatomegalii i/lub splenomegalii o <math>\geq 50\%</math> (określone przez pomiar poniżej odpowiedniego marginesu żebrowego) lub pojawienie się wyczuwalnej hepatomegalii lub splenomegalii, które nie były wcześniej obecne (podczas leczenia terapią skojarzoną i do dnia 1. cyklu 9. lub 3 mies. po ostatnim wlewie dożylnym, hepato- i splenomegalię należy ocenić w stosunku do wartości wyjściowej; podczas leczenia monoterapią i podczas obserwacji po zakończeniu leczenia, należy oceniać hepato- i splenomegalię w porównaniu z oceną w dniu 1. cyklu 9. lub 3 miesiące po ostatnim wlewie dożylnym)</li> <li>• transformacja PBL w formę agresywną (np. transformacja Richtera lub białaczka pro-limfocytowa z obecnością <math>&gt; 55\%</math> prolifocytów) – o ile to możliwe, diagnozę należy poprzeć biopsją węzłów chłonnych</li> <li>• progresja cytopenii (niezwiązanej z leczeniem) po zakończeniu terapii definiowana jako: spadek Hb o 20 g/l (2 g/dl) lub do poziomu <math>&lt; 100</math> g/l (10 g/dl), lub spadek PLT o <math>&gt; 50\%</math> lub do poziomu <math>&lt; 100 000/\mu l</math>, lub spadek neutrofilii do poziomu <math>&gt; 50\%</math> lub do poziomu <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math>, występujące nie wcześniej niż 3 mies.</li> </ul>



Punkt końcowy	Definicja
	od zakończenia leczenia, jeżeli biopsja szpiku kostnego wskazuje na infiltrację szpiku przez klony PBL.
<b>SD</b>	Brak CR lub PR u pacjenta, u którego jednocześnie nie doszło do rozwoju choroby progresywnej. Pacjenci bez oceny przeprowadzonej z wykorzystaniem tomografii komputerowej, a u których mogła wystąpić CR, PR byli analizowani jako chorzy z SD.
<b>EFS</b>	Czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii PBL.
<b>TTNT</b>	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia nowej terapii przeciwbiałaczkowej.
<b>DOR</b>	Czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby (zgodnie z oceną badacza) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>OS</b>	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa we krwi obwodowej i szpiku kostnym oceniana jest centralnie z wykorzystaniem metody ASO-PCR. Negatywizacja choroby zdefiniowana jako $<10^{-4}$ zmienionych nowotworowo komórek ( $<1$ komórka na 10 000 leukocytów).
<b>Jakość życia</b>	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 domenach takich jak: ogólna jakość życia, domena funkcjonalna, domena objawowa oraz dla pojedynczych elementów w skali w zakresie 0-100 punktowanej tak, że wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia i domeny funkcjonalnej oznacza poprawę jakości życia a dla domen objawowych i pojedynczych elementów oznacza pogorszenie [55].
	Oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L w 5 opisowych domenach (mobilność, samoobsługa, zwykle codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz w ramach skali wzrokowo-analogowej (ocena własna zdrowia). Wartość indeksu użyteczności mieści się w przedziale 0 do 1, gdzie 0 oznacza zgon a 1 najlepszą jakość życia (możliwe jest również do uzyskania wynik ujemny). W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia [56].

Hb – hemoglobina; PD – progresja choroby; PLT – liczba płytek krwi; SD – stabilizacja choroby

## Aneks G. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

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

Tabela 48.

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 49.**  
**Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane**

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
<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>wyn k 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 wyn k 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 wyn k 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 wyn k 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 niewie ki 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 nieznanie ryzyko błędów utraty.**

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

**RAPORTOWANIE WYNIKÓW**

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.**

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

Którekolwiek z poniższych:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.**

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w 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 nieznanie ryzyko błędów raportowania.**

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

**INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ**

Błędy nieuwzględnione powyżej.

**Kryteria określające niskie ryzyko błędów.**

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

**Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.**

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

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

**Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.**

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

## G.2. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 50.

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

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o różnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

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



### G.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 51.  
Formularz do ekstrakcji charakterystyk

Nazwa badania (akronim)				
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA</b>				
1)				
<b>KRYTERIA WYKLUCZENIA</b>				
1)				
POPULACJA	Populacja ogólna		Populacja docelowa	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Liczebność grupy				
Płeć męska (%)				
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)				
Mediana czasu od diagnozy w mies. (zakres)				
Stan sprawności (%)	0			
	1			
	2			
	3			
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [%]	A			
	B			
	C			
Ryzyko TLS (%)	niskie			
	średnie			
	wysokie			
Mediana CIRS (zakres)				
CIRS >6 (%)				
Mediana klirens kreatyniny (zakres)				
Klirens kreatyniny <70 ml/min (%)				
Del17p (%)				
Del 11q (%)				
Trisomia 12				
Izolowana del 13q				
Niezmutowany IGHV				
mTP53 (%)				
<b>SCHEMAT BADANIA</b>				
Układ badania				
Schemat leczenia w grupie badanej				
Schemat leczenia w grupie kontrolnej				
Kointerwencje				
Okres interwencji				
Okres obserwacji				
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)				

Nazwa badania (akronim)
Testowana hipoteza
Randomizacja
Ukrycie kodu randomizacji
Zaślepienie
Cross-over
Analiza wyników
Utrata z badania
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane
Lokalizacja badania
Sponsor badania
Parametry podlegające ocenie w badaniu

**Tabela 52.**  
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 53.**  
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Analiza cząstkowa Mediana OB.	N	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] <sup>a</sup>	