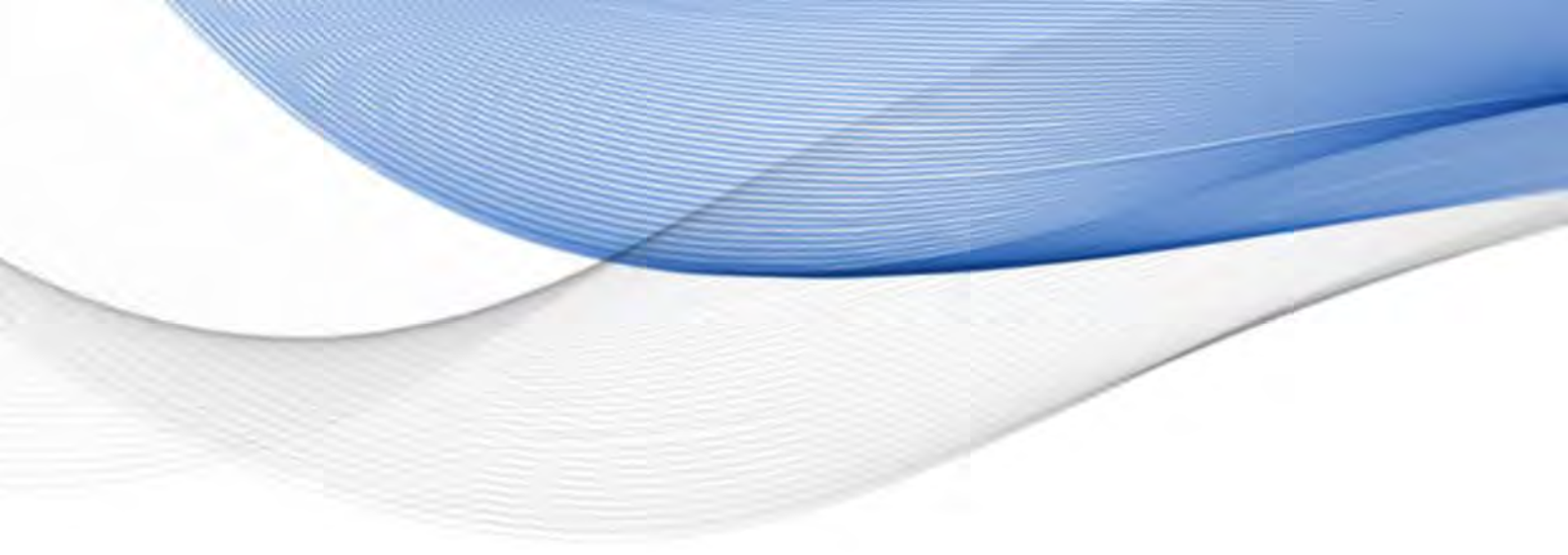




Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Łżecka 24, 02-135 Warszawa
tel.: 48 (22) 237 60 00

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	7
Słowa kluczowe	12
1 Cel raportu	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	14
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	24
3 Metody	26
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	26
3.1.1 Kryteria włączenia	26
3.1.2 Kryteria wykluczenia	27
3.2 Źródła danych	28
3.3 Strategia wyszukiwania badań	29
3.4 Selekcja informacji	34
3.5 Ocena wiarygodności badań	34
3.6 Strategia ekstrakcji danych	35
3.7 Analiza statystyczna	35
4 Wyniki przeglądu systematycznego	37
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	37
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	44
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	44
4.2.1 Metody badań randomizowanych	47
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	53
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	55
4.2.4 Charakterystyka populacji	57
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	62
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	63
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	68
5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ	69
5.1 IBR vs BR - porównanie bezpośrednie	70
5.1.1 Przeżycie wolne od progresji	73
5.1.1.1 Subpopulacje	74
5.1.2 Przeżycie całkowite	76
5.1.3 Odpowiedź na leczenie	77

5.2	IBR vs CHB - porównanie bezpośrednie	78
5.2.1	Przeżycie wolne od progresji.....	81
5.2.1.1	Subpopulacje	82
5.2.2	Przeżycie całkowite	84
5.2.2.1	Subpopulacje	85
5.2.3	Odpowiedź na leczenie	85
5.2.4	Parametry hematologiczne	89
5.2.5	Jakość życia	91
5.3	IBR vs CHB+OBI - porównanie pośrednie	92
5.3.1	Przeżycie wolne od progresji.....	95
5.3.2	Przeżycie całkowite	95
5.3.3	Ogólna odpowiedź na leczenie.....	95
5.3.4	Całkowita odpowiedź na leczenie	96
5.3.5	Częściowa odpowiedź na leczenia.....	96
5.4	IBR vs CHB+OBI - metaanaliza sieciowa	97
6	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	99
6.1	IBR vs BR.....	100
6.1.1	Zgony	102
6.1.2	Nowotwory wtórne	103
6.1.3	Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	104
6.1.4	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	109
6.1.5	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane - infekcje stopnia ≥ 3	116
6.2	IBR vs CHB	122
6.2.1	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia	123
6.2.2	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	128
6.2.3	Ciężkie zdarzenie niepożądane	134
6.3	IBR vs CHB+OBI - porównanie pośrednie	136
6.3.1	Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia	140
6.3.1.1	Biegunka	140
6.3.1.2	Zmęczenie	140
6.3.1.3	Kaszel.....	141
6.3.1.4	Nudności.....	141
6.3.1.5	Obrzęk obwodowy	142
6.3.1.6	Ból stawów.....	142
6.3.1.7	Neutropenia.....	142
6.3.1.8	Wymioty	143
6.3.2	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	143

6.3.2.1	Neutropenia.....	143
6.3.2.2	Anemia	144
6.3.2.3	Trombocytopenia	144
6.3.2.4	Zapalenie płuc.....	145
6.3.2.5	Gorączka neutropeniczna.....	145
6.3.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane	145
6.3.3.1	Zapalenie płuc.....	145
6.3.3.2	Rak podstawnokomórkowy.....	146
7	Analiza efektywności praktycznej	147
7.1	Cuneo 2020.....	149
7.2	Huang 2020.....	149
7.3	Mato 2018.....	150
7.4	Rasmussen 2020	152
7.5	Ujjani 2020.....	153
7.6	Ocena jakości badań efektywności praktycznej	154
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	158
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 158	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	158
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	159
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	159
9	Ograniczenia	161
10	Dyskusja.....	164
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	169
12	Wnioski	177
13	Aneks	178
13.1	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla ibrutinibu	178
13.2	Strategia wyszukiwania badań - porównanie pośrednie	179
13.3	Wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie	182
13.4	Ocena jakości badań wtórnych.....	183
13.5	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	187
13.6	Arkusz oceny badania wg skali Cochrane	187
13.7	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2	189
13.8	Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....	195
13.8.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	195
13.8.2	Wersja dla badań kohortowych	196
13.9	Metoda Buchera	197

13.10	Spis badań włączonych	198
13.11	Spis badań wykluczonych.....	204
13.12	Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniu RESONATE-2.....	206
13.12.1	EQ-5D.....	206
13.12.2	FACIT-F.....	207
13.13	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych.....	208
13.14	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	217
Spis rysunków.....		220
Spis tabel		224
Bibliografia		229

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BR	bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem
CHB	chlorambucyl
CHB+OBI	chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
IBR	ibrutinibu
IWCLL	<i>International Workshop on CLL</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progressions-free survival</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SLL	chłoniak z małym limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Jako komparatory dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI),
- chlorambucyl w monoterapii (CHB).

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz na podstawie opracowań wtórnych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wyniki przeglądu systematycznego

Do dnia 26 stycznia 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR; badanie Alliance) w populacji dorosłych chorych (wiek ≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową oraz jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem chlorambucylu (CHB; badanie RESONATE-2) w populacji

populacji dorosłych chorych (wiek ≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ibrutynibu (IBR) ze schematem CHB+OBI przeprowadzono w oparciu o badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). [REDACTED]

IBR vs BR

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, na podstawie wyników badania Alliance, wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych ibrutynibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (HR=0,39 [95%CI: 0,26; 0,58], $p<0,001$);
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutynibem niż w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (OR=2,27 [95%CI: 1,32; 3,92], $p=0,03$; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,21], $p=0,03$; NNT_{38 mies.}=8 [95%CI: 5; 23]);
- brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych przeżywających po 2 latach w grupie IBR i w grupie BR (OR=0,50 [95%CI: 0,22; 1,10], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], $p=ns$; NNT_{38 mies.}=na).

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- istotnie statystycznie większą częstość występowania zgonów (raportowanych w trakcie leczenia lub 30 dni po przerwaniu leczenia) w grupie IBR w porównaniu do BR (OR=6,77 [95%CI: 1,51; 30,47], $p=0,01$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10]; $p=0,004$; NNH_{38 mies.}=16 [95%CI: 9; 50]);
- porównywalną częstością występowania zgonów (raportowanych w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia lub 30 dni po 6 cyklu, w tym 30 dni po przerwaniu leczenia w przypadku nieukończenia 6 cyklu) w obu grupach (OR=1,47 [95%CI: 0,24; 8,93], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], $p=ns$; NNH_{6,6 mies.}=16 [95%CI: 9; 50]);
- istotnie statystycznie mniejszą w grupie IBR w porównaniu z BR częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥ 3 oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie 4 stopnia (hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie: OR=0,45 [95%CI: 0,29; 0,69], $p=0,0002$; RD=-0,20 [95%CI: -0,30; -0,10]; $p=0,0002$; NNH_{38 mies.}=na; hematologiczne zdarzenia niepożądane 4 stopnia łącznie: OR=0,26

[95%CI: 0,14; 0,50], $p < 0,0001$; RD=-0,17 [95%CI: -0,25; -0,10]; $p < 0,00001$; NNH_{38 mies.}=na);

- o istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych IBR w porównaniu z BR częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie (OR=2,53 [95%CI: 1,62; 3,94], $p < 0,0001$; RD=0,21 [95%CI: 0,11; -0,31]; $p < 0,0001$; NNH_{38 mies.}=4 [95%CI: 3;8]); niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3 stopnia łącznie (OR=1,54 [95%CI: 1,01; 2,34], $p = 0,04$; RD=0,11 [95%CI: 0,004; 0,21]; $p = 0,04$; NNH_{38 mies.}=9 [95%CI: 4;261]).

IBR vs CHB

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w porównaniu z chlorambucylem, na podstawie badania RESONATE-2, wykazała:

- **w analizie skuteczności** (mediana okresu obserwacji: 60 mies. publikacja Burger 2020):
 - o istotną statystycznie różnicę na korzyść ibrutinibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,146 [95%CI: 0,098; 0,218], $p < 0,05$);
 - o istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 5 latach (OR=16,94 [95%CI: 8,95; 32,07], $p < 0,00001$; RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,67], $p < 0,00001$; NNT_{60 mies.}=1 [95%CI: 1 ; 2]);
 - o istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem (HR=0,450 [95%CI: 0,266; 0,761], $p < 0,05$);
 - o istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem odsetki chorych przeżywających po 5 latach (OR=2,35 [95%CI: 1,32; 4,18], $p = 0,004$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,26], $p = 0,003$; NNT_{60 mies.}=6 [95%CI: 3; 18]);
- **w analizie bezpieczeństwa** (mediana okresu obserwacji: 18,4 mies., publikacja Burger 2015):
 - o istotnie statystycznie mniejszą w grupie IBR niż w grupie CHB częstość występowania zgonów (OR=0,15 [95%CI: 0,04; 0,54], $p = 0,003$; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,04], $p = 0,0008$; NNH_{18,4 mies.}=na);
 - o istotnie statystycznie większą w grupie IBR częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych: biegunka (OR=3,65 [95%CI: 2,06; 6,47], $p < 0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,36], $p < 0,00001$; NNH_{18,4 mies.}=3 [95%CI: 2; 6]); obrzęk obwodowy (OR=2,27 [95%CI: 1,09; 4,74], $p = 0,03$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,18], $p = 0,02$; NNH_{18,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 80]); zespół suchego oka (OR=4,31 [95%CI: 1,69; 10,97], $p = 0,002$; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,20], $p = 0,0008$; NNH_{18,4 mies.}=8 [95%CI: 5; 18]); ból stawów (OR=2,66 [95%CI: 1,18; 6,02], $p = 0,02$; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], $p = 0,01$; NNH_{18,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 52]);

- o istotnie statystycznie mniejszą w grupie IBR w porównaniu do CHB częstość występowania nudności (OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], p=0,003; RD=-0,17 [95%CI: -0,28; -0,06], p=0,002; NNH_{18,4 mies.}=na);
- o porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych: zmęczenie, kaszel, anemia, gorączka, infekcja górnych dróg oddechowych, zaparcie, neutropenia, wymioty;

IBR vs CHB+OBI

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w porównaniu z chlorambucylem w połączeniu obinutuzumabem na podstawie badań RESONATE-2 (IBR vs CHB) i CLL11 (CHB+OBI vs CHB) wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o różnicę na korzyść ibrutinibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], p=ns);
- o różnicę na korzyść ibrutinibu w zakresie przeżycia całkowitego, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], p=ns);

- **w analizie bezpieczeństwa:**

- o istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zgonów w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru względnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru bezwzględnego (OR=0,19 [95%CI: 0,05; 0,77], p<0,05; RD=-0,05 [95%CI: -0,19; 0,09], p=ns);
- o istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunki u chorych leczonych ibrutinibem (biegunka: OR=3,97 [95%CI: 1,59; 9,89], p<0,05; RD=0,27 [95%CI: 0,14; 0,40], p<0,05);
- o istotnie statystycznie większą częstość występowania obrzęku obwodowego w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego (OR=2,70 [95%CI: 0,63; 11,51], p=ns; RD=0,10 [95%CI: 0,01; 0,19], p<0,05);
- o istotnie statystycznie większą częstość występowania neutropenii niezależnie od stopnia, neutropenii stopnia ≥ 3 i trombocytopenii stopnia ≥ 3 u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (neutropenia: OR=0,20 [95%CI: 0,09; 0,46], p<0,05; RD=-0,30 [95%CI: -0,43; -0,17], p<0,05, neutropnia stopnia ≥ 3 : OR=0,18 [95%CI: 0,07; 0,44], p<0,05; RD=-0,27 [95%CI: -0,39; -0,15], p<0,05, trombocytopenia stopnia ≥ 3 : OR=0,13 [95%CI: 0,02; 0,67], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,03], p<0,05);
- o brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zmęczenia, kaszlu, nudności, bólu stawów, wymiotów, anemii stopnia ≥ 3 ,

Słowa kluczowe

ibrutinib, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza kliniczna

1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji regionu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Jako komparatory dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI),
- chlorambucyl w monoterapii (CHB).

Wybór terapii podyktowany był wytycznymi praktyki klinicznej oraz częstością stosowania poszczególnych terapii w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie ([REDACTED] Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Warszawa, 2021. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).
Interwencja (I)	ibrutinib
Komparator (C)	• bendamustyna + rytuksymab (BR), • chlorambucyl + obinutuzumab (CHB+OBI), • chlorambucyl (CHB)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>), • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), • odpowiedź na leczenie, Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • zdarzeni niepożądane stopnia ≥ 3, • hematologiczne zdarzenia niepożądane, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zgony.
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną; • badania wtórne; • badania oceniające efektywność praktyczną.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej, w krajach Europy i Azji Północnej (PTOK 2020, Wołowicz 2013). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów CLL stanowi 25% wszystkich białaczek (inne źródła podają również 30-40%; PTOK 2020) oraz około 70% wszystkich białaczek limfoidalnych (KRN). Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową szacuje się na ok. 4,2/100 000 rocznie (PTOK 2020, ESMO 2020) i wzrasta do ponad 30/100 000 rocznie u chorych w wieku >80 lat (ESMO 2020). Wg danych z projektu HEMACARE w Europie zachorowalność wynosi około 4,9 na 100 000 rocznie i jest większa u mężczyzn niż u kobiet (5,9 vs 4,0 nowych przypadków na 100 000 rocznie) (Sant 2010).

Współczynnik chorobowości na przewlekłą białaczkę limfocytową na świecie, zgodnie z danymi publikowanymi na stronie internetowej ORPHANET, wynosi 1-5/10 000 (Orphanet CLL). Według danych *The Global Cancer Observatory* z 2018 r., zebranych od 185 krajów, chorobowość białaczki na świecie w 5-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na 1 174 433 osób, w tym 261 679 osób w Europie (GLOBOCAN 2018). Przy założeniu, że CLL stanowi ok. 25% wszystkich białaczek (KRN), chorobowość CLL na świecie można oszacować na ok. 294 tys. osób.

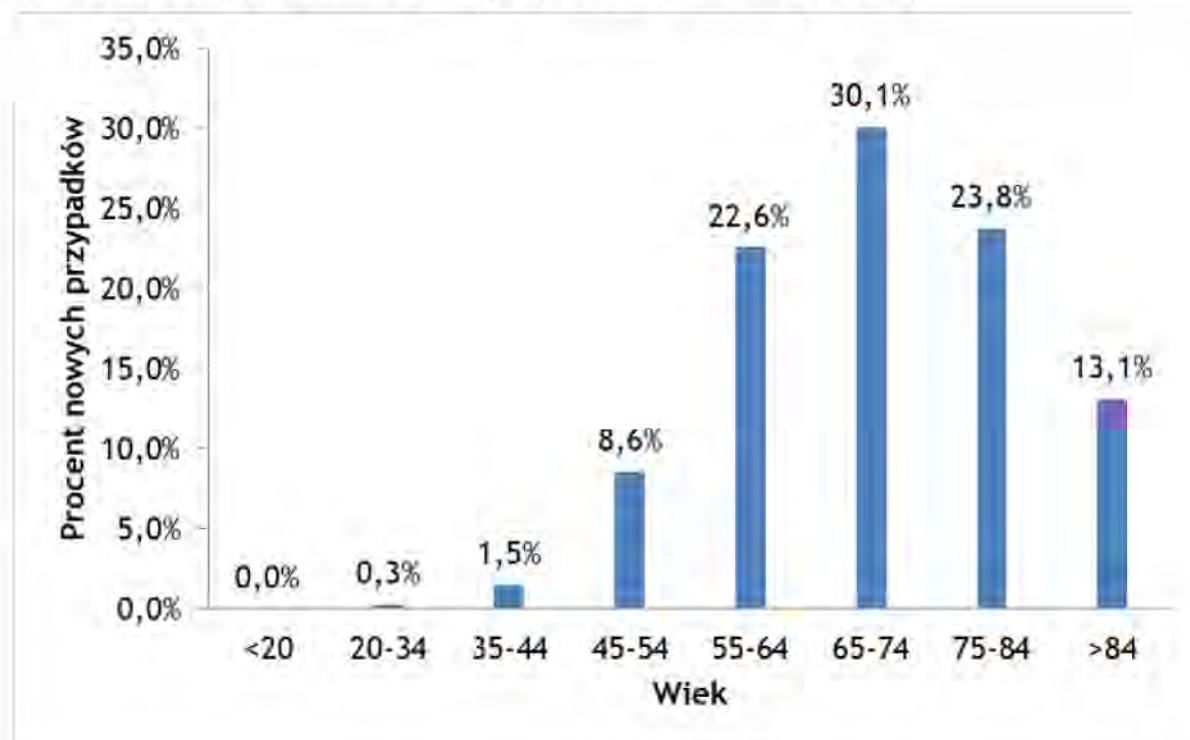
W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, białaczka zajmuje 13. miejsce pod względem liczby zachorowań (437 033 nowych przypadków) oraz 10. miejsce pod względem liczby zgonów (309 006 zgonów) (GLOBOCAN 2018).

Mediana wieku zachorowań wynosi 72 lata, a zachorowania u osób poniżej 30 r.ż. występują bardzo rzadko. Około 10% przypadków stanowią osoby w wieku <55 lat (Szczeklik 2019).

Według danych z amerykańskiego rejestru SEER, zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w 2020 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 21 040 nowych przypadków, co stanowi 1,2% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. W latach 1975-1999 wartość współczynnika zapadalności utrzymywała się na stałym poziomie, a po 2000 roku obserwowano nieznaczny wzrost (NCI SEER).

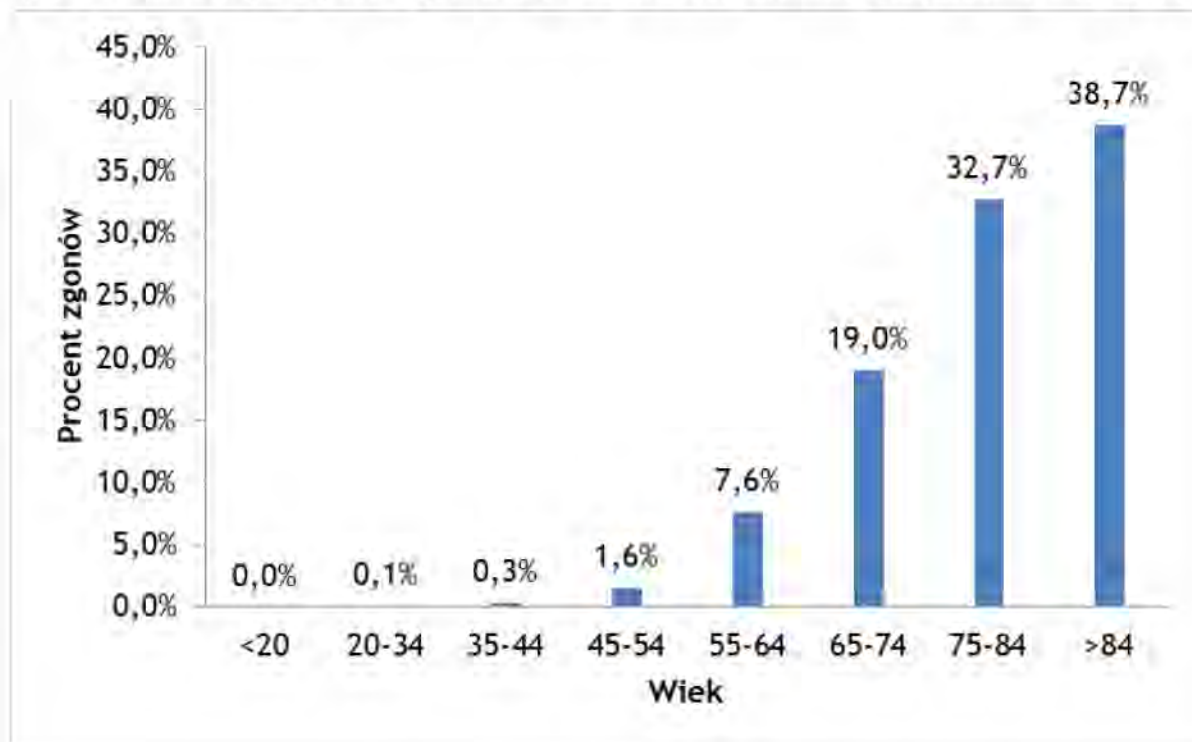
Na podstawie danych SEER z lat 2013-2017 roczny współczynnik zapadalności wynosił 5,0 na 100 000. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w szczególności u mężczyzn rasy białej (NCI SEER). Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety (Szczeklik 2019) - roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,5/100 000, wśród mężczyzn 6,8/100 000, a wśród mężczyzn rasy białej 7,3/100 000. Ponadto, CLL częściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata - mediana wieku w momencie diagnozy wg danych SEER wynosi 70 lat (NCI SEER). Na poniższym wykresie przedstawiono odsetki nowych przypadków CLL wg grupy wiekowej.

Ryc. 1. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).



Liczbę zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w 2020 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 4 060 zgonów, co stanowi 0,7% wszystkich zgonów na choroby nowotworowe. Współczynnik zgonów oszacowano na 1,1 na 100 000 na podstawie liczby zgonów w latach 2014-2018. Wskaźniki śmiertelności z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej są wyższe u osób starszych - odsetek zgonów z powodu CLL jest najwyższy w grupie wiekowej 85+ (patrz poniższy wykres). Mediana wieku chorych z CLL w momencie zgonu wynosi 81 lat. Analogicznie jak w przypadku nowych zachorowań (patrz wyżej), współczynniki zgonów są wyższe u mężczyzn (1,6/100 000), w szczególności u mężczyzn rasy białej (1,7/100 000), niż u kobiet (0,8/100 000) (NCI SEER).

Ryc. 2. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCIE SEER).



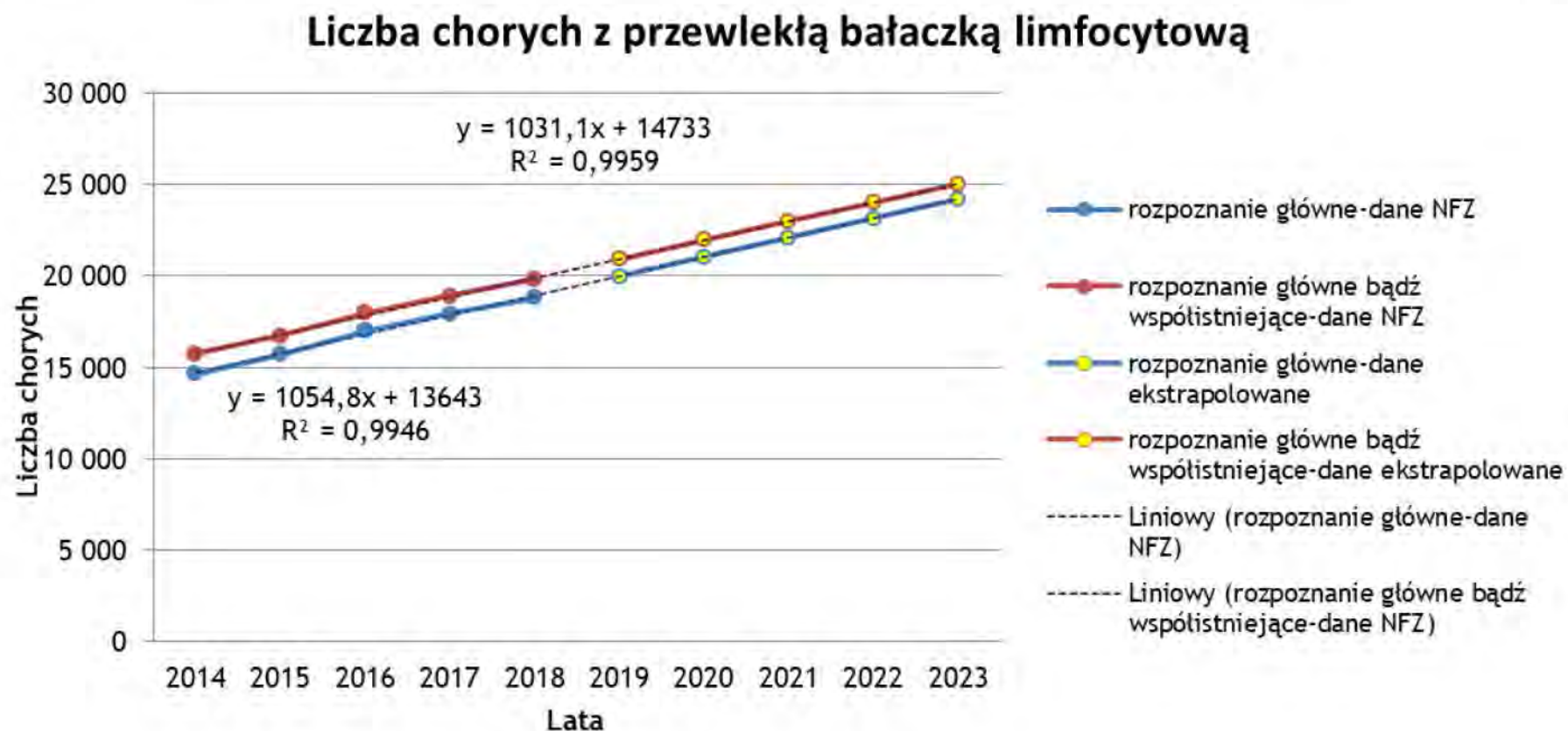
Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce liczebność chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z rozpoznaniem głównym w 2018 r. wyniosła 18 788, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 19 798. (AWA Imbruvica 2019). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica 2019).

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym	Liczba pacjentów z rozpoznaniem współistniejącym
2014	14 641	15 740
2015	15 686	16 707
2016	16 982	17 985
2017	17 940	18 902
2018	18 788	19 798

Na podstawie ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (wg ICD-10: C91.1) w latach 2014-2018 oszacowano liczbę chorych z CLL w latach 2019-2023. Zgodnie z opinią analityków AOTMiT w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (AWA Imbruvica 2019) w prognozie uwzględniono wzrost liczby chorych (założono liniowy trend wzrostu).

Ryc. 3. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica 2019) oraz w latach 2019-2023 (dane ekstrapolowane).



W Krajowym Rejestrze Nowotworów dostępne są dane dotyczące zapadalności i śmiertelności z powodu białaczki limfatycznej (ICD-10: C.91) bez wyszczególnienia/zawężenia do przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C.91.1). W związku z tym wykorzystano dane KRN dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu białaczki limfatycznej, a liczbę zachorowań i liczbę zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi około 70% białaczek limfoidalnych (wg danych KRN) (patrz Tab. 3).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów zapadalność na białaczkę limfatyczną i przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce stanowi odpowiednio ok. 1,09% i 0,76% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2017 r. wyniosła odpowiednio 1 801 i ok. 1 261 nowych zachorowań. Zapadalność na CLL u kobiet wyniosła ok. 573 nowych przypadków, a u mężczyzn - ok. 688 nowych przypadków, co stanowiło odpowiednio ok. 0,69% i 0,83% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory (KRN).

W 2017 r. śmiertelność z powodu białaczki limfatycznej i przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła odpowiednio 1 284 i ok. 899 zgonów, co stanowiło odpowiednio 1,29% i 0,90% zgonów z powodu wszystkich nowotworów. Śmiertelność na CLL wśród kobiet wyniosła ok. 403 zgony, a wśród mężczyzn - ok. 496 zgonów, co stanowiło odpowiednio ok. 0,89% i 0,91% zgonów z powodu wszystkich nowotworów (KRN).

Tab. 3. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w populacji dorosłych chorych (wiek ≥15 lat) w latach 1999-2017 w Polsce (KRN).

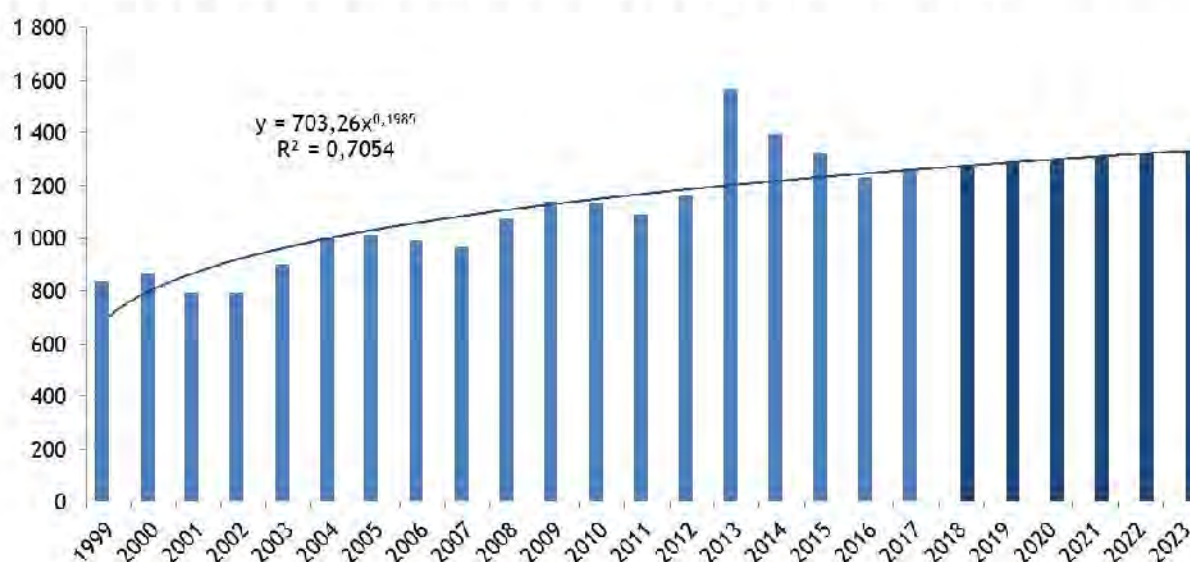
Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Białaczki limfatyczne	CLL*	Białaczki limfatyczne	CLL*
1999	1 197	838	932	652
2000	1 237	866	978	685
2001	1 132	792	998	699
2002	1 131	792	1 047	733
2003	1 283	898	1 052	736
2004	1 427	999	1 098	769
2005	1 445	1 012	1 123	786
2006	1 415	991	1 184	829
2007	1 381	967	1 216	851
2008	1 531	1 072	1 210	847
2009	1 628	1 140	1 196	837
2010	1 614	1 130	1 216	851
2011	1 555	1 089	1 301	911
2012	1 658	1 161	1 254	878
2013	2 234	1 564	1 307	915
2014	1 989	1 392	1 201	841
2015	1 883	1 318	1 279	895

Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
2016	1 754	1 228	1 334	934
2017	1 801	1 261	1 284	899

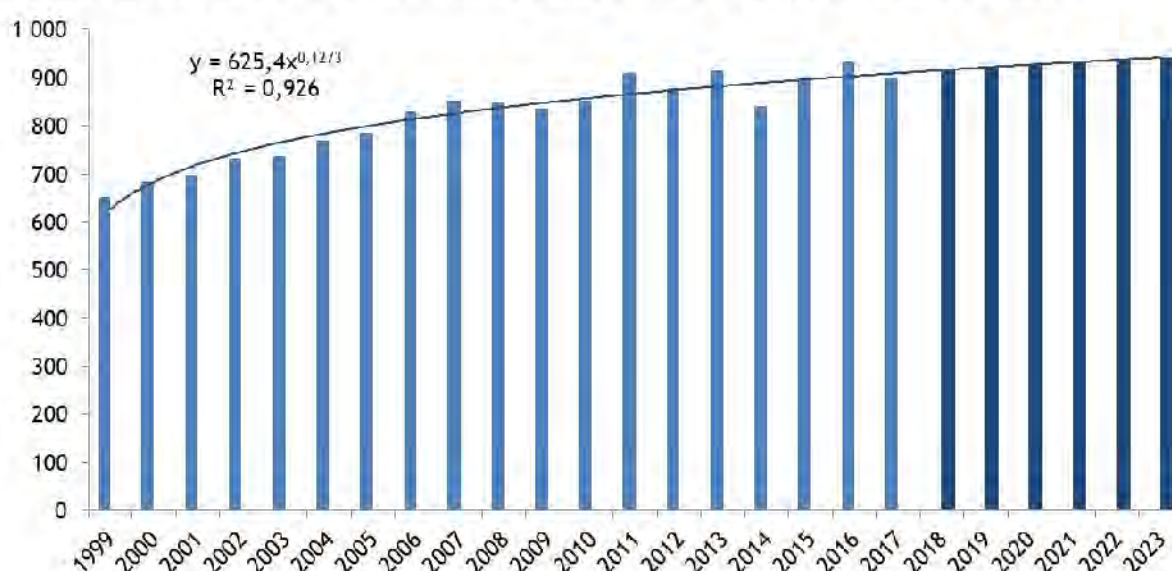
*oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 70% wszystkich białaczek limfocytowych (KRN).

Dane dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 ekstrapolowano za pomocą trendu potęgowego na lata 2018-2023.

Ryc. 4. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczby zachorowań w latach 2018-2023 w Polsce.



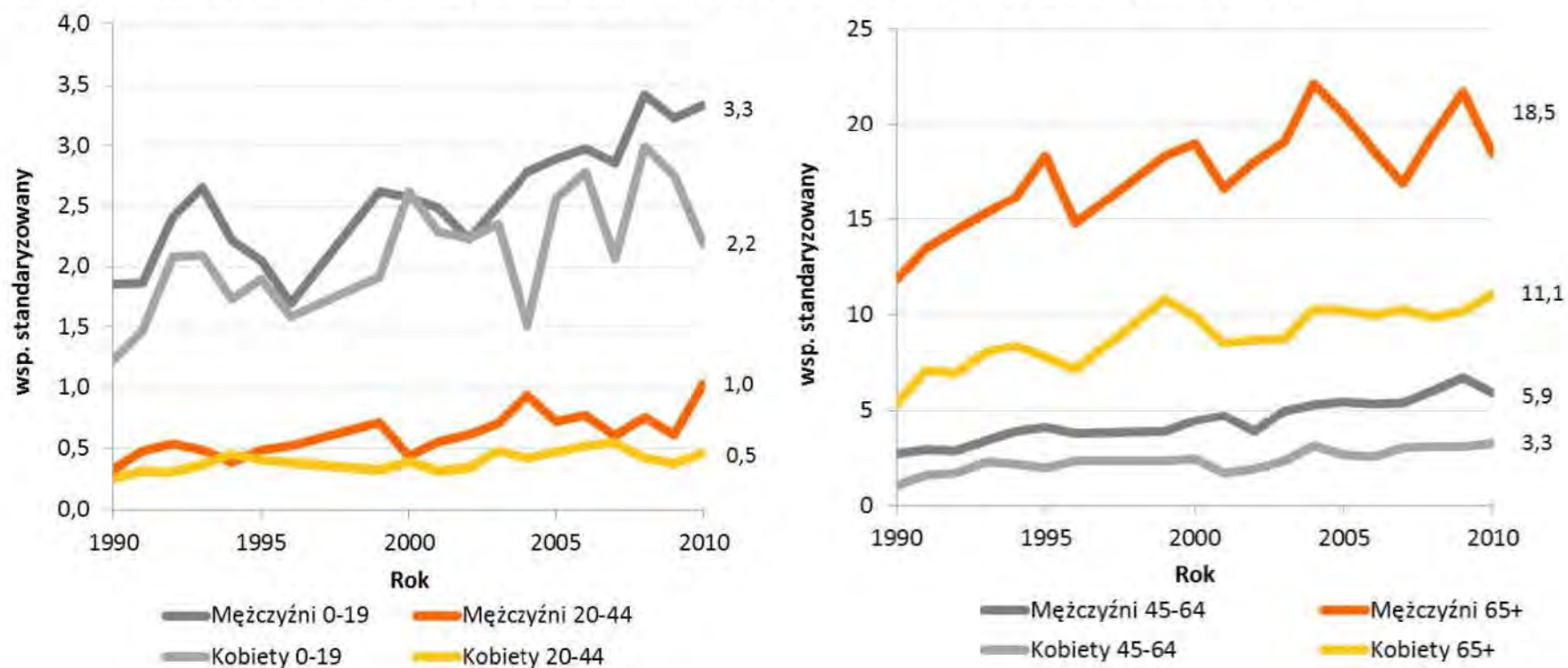
Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczby zgonów w latach 2018-2023 w Polsce.



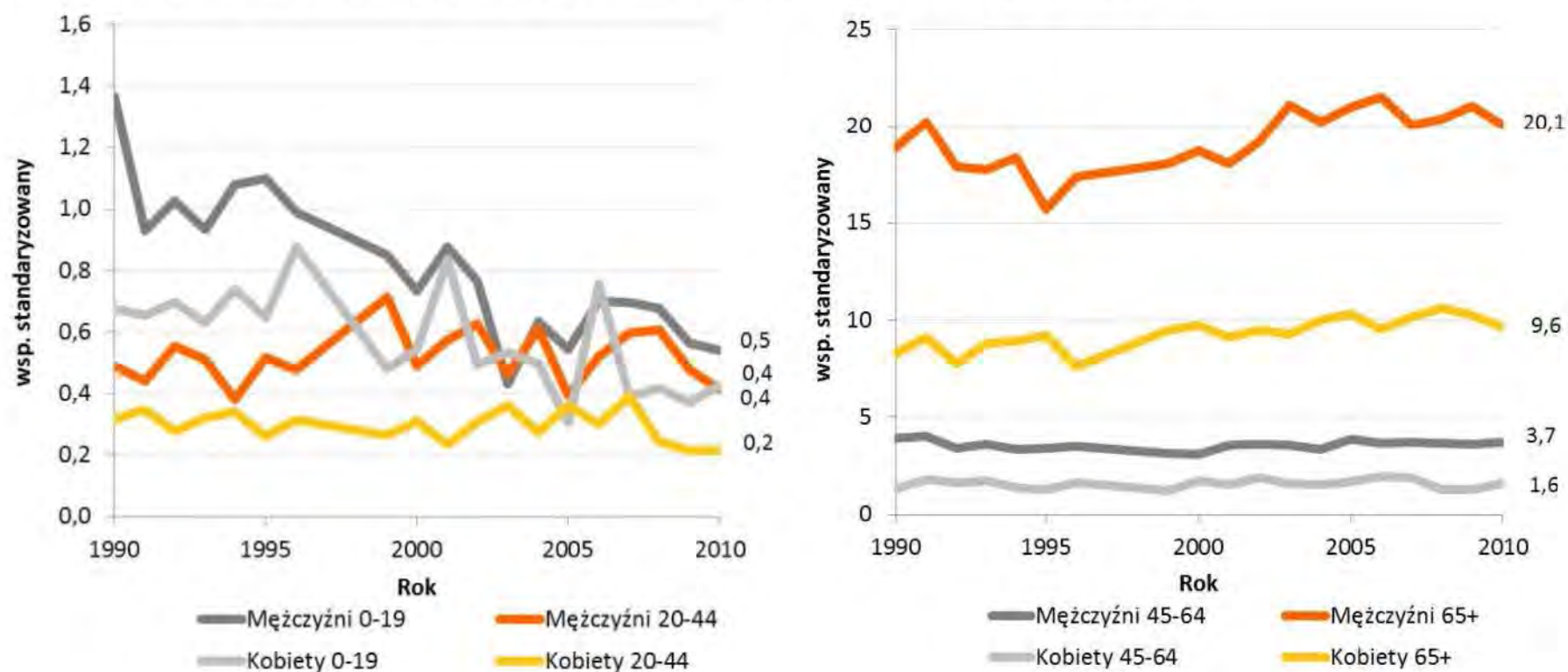
Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wzrasta od początku lat 90. u obu płci. Zachorowalność u dzieci (0-19) w ostatnim dwudziestoleciu wzrastała u obu płci. Wśród młodych dorosłych współczynniki zachorowalności wykazywały rosnącą tendencję u mężczyzn i plateau u kobiet. Wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) i starszym (powyżej 65 roku życia) zachorowalność charakteryzowała się rosnącą tendencją (patrz) (KRN).

Umieralność z powodu białaczki limfatycznej utrzymuje się od dwóch dekad na stałym poziomie u obu płci (około $2,5/10^5$ u mężczyzn i $1,2-1,3/10^5$ u kobiet). Umieralność z powodu białaczki limfatycznej zarówno u mężczyzn jak i kobiet charakteryzuje się stałym poziomem u młodych i w średnim wieku dorosłych oraz wśród najstarszych osób. Wśród dzieci (0-19 lat) notuje się znaczny spadek umieralności (patrz) (KRN).

Ryc. 6. Trendy zachorowalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.



Ryc. 7. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.



Wg danych przedstawiony w raporcie Biała Księga, opracowanych na podstawie danych KRN z 2013 r., białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) wśród nowotworów złośliwych zajmują 18. miejsce pod względem liczby zachorowań i liczby zgonów (Raport Biała Księga).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniu C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) - są następujące produkty:

- bendamustyna,
- bleomycyna,
- chlorambucyl,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fludarabina,
- idarubicyna,
- ifosfamid,
- karboplatyna,
- kladrybina,
- merkaptopuryna,
- metotreksat,
- pegaspargaza,
- rytuksymab,
- tioguanina,
- winkrystyna.

Dodatkowo w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w leczeniu CLL finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- ibrutynib (B.92. Ibrutynib w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową),
- obinutuzumab (B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem),
- wenetoklaks (B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem).

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r.ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)
- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20 (Obwieszczenie MZ).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie ibrutynibu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzanie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

W pierwszej kolejności do analizy włączano również prace, w których ibrutynib porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania ze wspólną dla ibrutynibu grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR, z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).
 - w ramach strategii poszukiwania badań: dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową;

Interwencja (I):

- ibrutynib w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Imbruvica).

Komparatory (C):

- bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI),
- chlorambucyl (CHB) w monoterapii.

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- odpowiedź na leczenie,

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,

- hematologiczne zdarzenia niepożądane
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane
- zgony.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ibrutynibu w analizowanej populacji chorych (wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ibrutynibu w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia ibrutynibem,
- mała liczebność populacji (<50 w grupie leczonych IBR),
- brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce),

- badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana w kryteriach włączenia¹ lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub linii leczenia),
- niadekwatny cel badania,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r.;
- EMBASE z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r.;
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 26 stycznia 2021 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- Bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- Wyszukiwarek internetowych,
- Rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

¹ Nie wykluczono badań, w których populację stanowili chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub małym chłoniakiem limfocytowym (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma). SLL jest typem chłoniaka podobnym do CLL o podobnym postępowaniu (IHIT).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (■■■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W bazach PubMed i EMBASE uwzględniono zapytania dotyczące randomizowanych badań klinicznych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej, natomiast w bazach *the Cochrane Library* i CRD ze względu na mniejszą liczbę trafień, nie zastosowano ograniczenia dotyczącego typu publikacji.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania ibrutynibu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem oraz chlorambucyl jako potencjalne komparatory pośrednie. Strategię wyszukiwania badań umożliwiających porównanie pośrednie ibrutynibu oraz schematu CHB+OBI przedstawiono w aneksie 13.1.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 26.01.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia [MeSH]	234 944
#2	leukemia	338 243
#3	leukem*	340 956
#4	leukaemia	338 243
#5	leukaem*	41 532
#6	leucaemia	70
#7	leucaem*	152
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	353 883
#9	lymphocytic	742 338
#10	#8 AND #9	73 348
#11	Lymphocytic Leukemia [MeSH]	74 857

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	Lymphocytic Leukemia	92 752
#13	#10 OR #11 OR #12	119 661
#14	chronic	1 463 052
#15	#13 AND #14	35 518
#16	CLL	15 807
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	16 524
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	25 311
#19	#15 #16 OR #17 OR #18	37 659
#20	ibrutinib [NM]	1 232
#21	ibrutinib	2 420
#22	PCI 32765 [NM]	1 232
#23	PCI 32765	2 426
#24	PCI32765	2 426
#25	PCI-32765	2 426
#26	Imbruvica	2 422
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2 428
#28	#19 AND #27	1 263
#29	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 428 506
#30	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review	494 195

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	[tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#31	"real world" [tw] OR practic* [tw] OR effectiveness [tw] OR retrospective [tw]	2 868 416
#32	#29 OR #30 OR #31	4 293 164
#33	#28 AND #32	362
#34	animals [MH] NOT humans [MH]	4 781 382
#35	#34 NOT #34	362

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 26.01.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'leukemia'/exp	381 484
#2	leukemia	505 703
#3	leukem*	515 348
#4	leukaemia	50 981
#5	leukaem*	55 409
#6	leucaemia	110
#7	leucaem*	224
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	525 323
#9	lymphocytic	106 412
#10	#8 AND #9	45 405
#11	'lymphocytic leukemia'/exp	134 211
#12	'lymphocytic leukemia'	35 402
#13	#10 OR #11 OR #12	142 368
#14	chronic	2 045 471
#15	#13 AND #14	57 894

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	CLL	29 179
#17	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	45 627
#18	'chronic lymphocytic leukemia'	27 176
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	68 929
#20	'ibrutinib'/exp	7 112
#21	'ibrutinib'	7 430
#22	'pci 32765'/exp	7 112
#23	'pci 32765'	436
#24	'pci32765'	213
#25	'pci-32765'	436
#26	imbruvica	260
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	7 489
#28	#19 AND #27	4 081
#29	#28 AND [randomized controlled trial]/lim	151
#30	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 069 255
#31	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	316 650
#32	#30 AND #31	250 464
#33	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	395 749
#34	#32 OR #33	476 616
#35	'retrospective study'/de OR (real AND world) OR practical OR effectiveness	2 240 372
#36	#34 OR #35	2 627 429
#37	#28 AND #36	728
#38	#29 OR #37	828
#39	#38 AND [animals]/lim	25
#40	#38 NOT #39	803
#41	#40 AND [embase]/lim	793

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 26.01.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	4 689
#2	leukemia	14 929
#3	leukem*	14 332
#4	leukaemia	14 933

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	leukaem*	2 352
#6	leucaemia	65
#7	leucaem*	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15 165
#9	lymphocytic	2 558
#10	#8 AND #9	1 938
#11	lymphocytic leukemia	1 978
#12	#10 OR #11	1 983
#13	chronic	151 685
#14	#12 AND #13	1 661
#15	CLL	1 428
#16	chronic lymphocytic leukemia	1 661
#17	#14 OR #15 OR #16	1 972
#18	ibrutinib	514
#19	pci 32765	33
#20	pci-32765	33
#21	pci32765	0
#22	imbruvica	24
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	518
#24	#17 AND #23	330
#25	#24 in Cochrane Reviews	1
#26	#24 in Cochrane Protocols	1
#27	#24 in Trials	327
#28	#24 in Clinical Answers	1

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 26.01.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia	486
#2	lymphocytic	128
#3	#1 AND #2	99
#4	lymphocytic leukemia	32
#5	#3 OR #4	99
#6	chronic	7 415
#7	#5 AND #6	95
#8	chronic lymphocytic leukemia	29
#9	CLL	37
#10	#7 OR #8 OR #9	104
#11	ibrutinib	14

- Wskazania źródeł finansowania badania,
- Liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- Okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.1.

W aneksie 13.13 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- Metodologia badania,
- Charakterystyka populacji badanych,
- Wyniki zdrowotne,
- Zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Analizowane zmienne przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących ibrutinib z wybranym komparatorem, w celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera (Bucher 1997; patrz rozdz. 13.8).

Porównanie pośrednie metodą Buchera jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head* oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania ibrutynibu w populacji dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 14 publikacji, spośród których 3 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz 13.11).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 1 publikację, która spełniła kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 12 opracowań wtórnych (Ball 2020, CADTH 2020, Caldeira 2019, David 2020, Farooqui 2020, Sardar 2019, Vidal 2016, Wang 2020, Xu 2018, Yun 2017, Zhou 2019).

Ball 2020

Celem opracowania wtórnego **Ball 2020** była ocena częstości występowania i ryzyka infekcji u chorych z nowotworami B-komórkowymi leczonych ibrutynibem w ramach randomizowanych badań klinicznych. W tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 15 stycznia 2019 r. w następujących bazach: Embase, Medline, *Web of Science*, *Scopus*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *European Union Clinical Trials Register* i *Clinical Trials.gov*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących ibrutynib z innymi terapiami lub placebo u chorych z nowotworami B-komórkowymi. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 7 badań RCT, w tym badania RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w niniejszym przeglądzie. W badaniach włączonych do analizy ibrutynib był podawany jako terapia I linii i/lub terapia choroby opornej/nawrotowej.

W badaniach, w których ibrutynib podawano w I linii, infekcje raportowano łącznie u 68 (21%) chorych, a w grupie kontrolnej - u 51 (16%) chorych. Wyniki badań RESONATE-2 i Alliance przedstawione w przeglądzie wskazują na porównywalne częstości występowania infekcji (niezależnie od stopnia), infekcji stopnia 3-5, zapalenia płuc czy infekcji górnych dróg oddechowych u chorych przyjmujących ibrutynib i komparator.

CADTH 2016

Celem przeglądu systematycznego **CADTH 2016** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową/ chłoniakiem z małych limfocytów, niekwalifikujących się do stosowania terapii opartej na fludarabinie. Autorzy badania przeprowadzili przegląd systematyczny w bazach OVID, MEDLINE, EMBASE, PubMed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących ibrutinib z innymi terapiami, m. in. chlorambucylem, chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem lub bendamustyną u chorych w wcześniej nieleczoną CLL/SLL. Do przeglądu włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia - badanie RESONATE-2 porównujące stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem.

W badaniu RESONATE-2 (mediana okresu obserwacji 18,4 mies.) leczenie ibrutinibem związane było z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od progresji w porównaniu do chlorambucylu (HR=0,16 [95%CI: 0,09; 0,28], $p<0,001$), jak również istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym (HR=0,16 [95%CI: 0,05; 0,56], $p=0,001$). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu wystąpiły u 3 i 4 chorych leczonych odpowiednio ibrutinibem i chlorambucylem. W grupie chorych CHB więcej chorych przerwało leczenie (9% vs 23%) lub miało zredukowaną dawkę (9,6% vs 18,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa przedstawione w badaniu CADTH 2016 są zgodne z wynikami uwzględnionymi w niniejszym przeglądzie.

Caldeira 2019

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Caldeira 2019** była ocena wpływu stosowania ibrutinibu na częstość występowania nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków w badaniach klinicznych niezależnie od komparatorów (terapię aktywne lub placebo) czy populacji. Autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do grudnia 2018 r. w bazach: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i Clinical Trials.gov. Przeprowadzono również przegląd referencji zidentyfikowanych publikacji oraz publikacji przeglądowych pod kątem dodatkowych publikacji. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących ibrutinib z grupą kontrolną (placebo, brak leczenia, standardowa opieka, interwencje niefarmakologiczne, terapia aktywna) niezależnie od stanu pacjentów, terapii podstawowej, dawki ibrutinibu, kontynuacji badania lub języka publikacji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 8 badań RCT, w tym badania RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Analiza wykazała większe ryzyko nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków u chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu do komparatora w badaniu Alliance (nadciśnienie tętnicze: RR=2,204 [95%CI: 1,496; 3,268], $p<0,05$; migotanie przedsionków: RR=2,633 [95%CI: 1,031; 6,720], $p<0,05$), większe ryzyko nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu do komparatora w badaniu RESONATE-2 (RR=40,096 [95%CI: 2,450; 656,204], $p<0,05$) oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania migotania przedsionków w badaniu RESONATE-2 (RR=7,822 [95%CI: 0,992; 61,678], $p=ns$).

Davids 2020

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Dauids 2020** była ocena skuteczności akalabrutynibu w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu I linii przewlekłej białaczki limfocytowej. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny z datą odcięcia do 19 sierpnia 2019 r. w bazach: MEDLINE, EMBASE i *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Przeprowadzono również przegląd referencji zidentyfikowanych publikacji i metaanaliz pod kątem potencjalnych badań. Poszukiwano badań klinicznych (fazy I-IV) przeprowadzonych w populacji chorych wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką niekwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie. Poszukiwano również abstraktów konferencyjnych opublikowanych w latach 2016-2019. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 8 badań klinicznych, w tym badania RESONATE-2, Alliance i CLL11 uwzględnione w niniejszej analizie. W ramach analizy przeprowadzono dwie metaanalizy sieciowe: A z uwzględnieniem tylko badań RCT oraz B z uwzględnieniem opublikowanego porównania IBR vs CHB+OBI. W metaanalizach uwzględniono wyniki badań w zakresie skuteczności dla przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego.

Zarówno metaanaliza sieciowa A (z uwzględnieniem badań RCT), jak i metaanaliza sieciowa B wykazała:

- większą skuteczność ibrutinibu w porównaniu do BR, CHB oraz CHB+OBI w zakresie przeżycia wolnego od progresji,
- większą skuteczność ibrutinibu w porównaniu do CHB w zakresie przeżycia całkowitego,
- brak istotnych statycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego u chorych stosujących IBR oraz CHB+OBI.

Farooqui 2020

Celem badania **Farooqui 2020** była ocena bezpieczeństwa i skuteczności nowych leków, ze szczególnym uwzględnieniem starszych pacjentów. Przegląd systematyczny piśmiennictwa przeprowadzono w bazach PubMed, Embase, Web of Science i Clinical Trials.gov z datą odcięcia do 23 września 2019 r. (aktualizacja). Poszukiwano badań klinicznych fazy II i III opublikowanych po 2008 r. przeprowadzonych u chorych w wieku >65 lat z wcześniej nieleczoną lub oporną/nawrotową CLL. Wykluczono badania fazy I, przeglądy systematyczne, metaanalizy, tytuły niezwiązane z tematem badania oraz opisy przypadków lub serii przypadków. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez trzech analityków. Ostatecznie do przeglądu włączono 36 badań: 17 badań u chorych wcześniej nieleczonych (w tym badanie RESONATE-2), 14 u chorych z chorobą oporną/nawrotową (R/R) i 5 obejmujących chorych nieleczonych i z R/R.

Wyniki badania RESONATE-2 (na podstawie publikacji Tedeschi 2017) przedstawione w publikacji Farooqui 2020 wskazują na dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji u chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych przyjmujących chlorambucyl (mediana: nie osiągnięto vs 15,0 mies.) oraz 87% redukcję ryzyka progresji lub zgonu u chorych leczonych IBR w porównaniu z CHB (HR=0,130 [95%CI: 0,081; 0,208]).

Leong 2016

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Leong 2016** było oszacowanie wielkości wzrostu ryzyka migotania przedsionków w przypadku stosowania ibrutynibu w porównaniu z terapiami alternatywnymi. Przegląd systematyczny piśmiennictwa przeprowadzono w bazach MEDLINE i EMBASE. Przeszukiwano również materiały konferencyjne. Poszukiwano publikacji opisujących częstość występowania migotania przedsionków u chorych leczonych ibrutynibem. Wykluczono badanie prowadzone na zwierzętach, opisy przypadków lub serii przypadków, badania przekrojowe, artykuły redakcyjne, badania fazy I/typu *dose-finding* oraz abstrakty konferencyjne opublikowane ponad 12 miesięcy wcześniej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono łącznie 20 badań, w tym 4 badania RCT, 10 badań II fazy i 6 badań obserwacyjnych (1 prospektywne kohortowe i 5 retrospektywnych kohortowych).

Wyniki badania RESONATE-2 (na podstawie publikacji Burger 2015, mediana okresu obserwacji 18,4 mies.) przedstawione w badaniu Leong 2016 wskazują na porównywalną częstość występowania migotania przedsionków u chorych leczonych IBR i CHB (RR=7,82 [95%CI: 0,99; 61,7]).

Sardar 2019

Celem badania **Sardar 2019** była ocena skuteczności schematów opartych na ibrutynibu u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w bazach Pub Med/Medline, Elsevier/Embase, Elsevier/Scopus, Wiley/Cochrane Library, Thomas Reuters/Web of Science, EBSCO/CINAHL i ClinicalTrials.gov z datą odcięcia do 8 maja 2018 r. Przeszukiwano również referencje wybranych publikacji. Do przeglądu kwalifikowano prospektywne badania kliniczne przeprowadzone w populacji chorych z CLL/SLL, którzy otrzymywali ibrutynib w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Oprócz randomizowanych badań klinicznych włączano również badania jednoramienne oraz abstrakty konferencyjne z wynikami trwających badań. Wykluczono publikacje będąc opisami przypadków, listami, opiniami czy przeglądami, w tym przeglądy systematyczne i metaanalizy. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Zidentyfikowano łącznie 16 badań, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.

U chorych w wieku >65 lat z wcześniej nieleczoną CLL/SLL bez delecji 17p (badanie RESONATE-2) ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano 92% chorych leczonych ibrutynibem, całkowitą odpowiedź na leczenie - 18% chorych w grupie IBR. Mediana PFS/OS nie została osiągnięta, jednak odsetki chorych przeżywających/przeżywających bez progresji po 24 miesiącach były stosunkowo wysokie (95%/89%). Dla porównania w grupie chorych przyjmujących chlorambucyl ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano 34% chorych, a odsetki chorych przeżywających/przeżywających bez progresji po 24 miesiącach wyniosły odpowiednio 84% i 34%.

Vidal 2016

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Vidal 2016** była ocena roli chlorambucylu w pierwszej linii leczenia chorych z CLL/SLL ze szczególnym naciskiem na pacjentów w złym stanie zdrowia (*unfit*). W tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny

przegląd piśmiennictwa w bazach *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (wydanie 3, 2015), Pubmed (1966-marzec 2015). Dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* (1995-2015), *the American Society of Hematology* (1995-2014) i *the European Hematology Association* (2002-2015) oraz bazy danych trwających badań klinicznych. Do przeglądu kwalifikowano randomizowane badania kliniczne porównujące chlorambucyl z innymi terapiami niezależnie od statusu publikacji, daty publikacji czy języka. Wykluczono badania, w których populację stanowili chorzy po przeszczepie komórek macierzystych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Ostatecznie włączono 18 badań, z czego 15 badań uwzględniono w analizie ilościowej (metaanaliza), w tym badanie RESONATE-2 (na podstawie publikacji Burger 2015).

Wyniki badania Vidal 2016 wskazują na istotną statystycznie korzyść w zakresie PFS i OS w przypadku leczenia ibrutinibem w porównaniu z chlorambucylem (PFS: HR=0,16 [95%CI: 0,09; 0,28]; OS:HR=0,16 [95%CI: 0,05; 0,54]). Wykazano również istotnie statystycznie większą skuteczność ibrutinibu w porównaniu z chlorambucylem w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR=2,33 [95%CI: 1,83; 2,97]).

Wang 2020

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Wang 2020** było oszacowanie ryzyka krwawienia całkowitego (ang. *overall bleeding*) i krwawienia dużego (ang. *major bleeding*) związanego ze stosowaniem ibrutinibu u chorych z nowotworami B-komórkowymi. Przegląd systematyczny przeprowadzono w bazach PUBMED, EMBASE, *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) i ClinicalTrials.gov z data odcięcia od stycznia 2000 r. do lutego 2020 r. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących ibrutinib z innymi lekami lub placebo w leczeniu chorych z nowotworami B-komórkowymi. Wykluczono badania, w którym nie wymieniano krwawienia jako zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 11 badań (w tym badania RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w niniejszej analizie): 9 w postaci publikacji pełnotekstowych i 2 w postaci abstraktów konferencyjnych.

W badaniach RESONATE-2 i Alliance nie raportowano krwawienia całkowitego. W badaniu RESONATE-2 duże krwawienie wystąpiło u 6 (4%) chorych leczonych IBR i 3 (2%) chorych leczonych CHB. W badaniu Alliance, duże krwawienie wystąpiło u 8 (2%) chorych leczonych IBR, natomiast w grupie CHB nie odnotowano żadnego dużego krwawienia. Wyniki analizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania dużego krwawienia u chorych leczonych IBR i CHB (RESONATE-2: RR1,96 [95%CI: 0,50 ;7,66]) oraz u chorych leczonych IBR i BR (Alliance: RR=8,67 [95%CI: 0,50; 149,32]).

Xu 2018

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Xu 2018** była ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w I linii leczenia chorych z CLL z uwzględnieniem subpopulacji chorych niekwalifikujących się do otrzymywania pełnej dawki fludarabiny. W tym celu autorzy analizy przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa w bazach: MEDLINE (via PubMed), Medline In-Process (via PubMed), Embase,

Embase In-Process, the Cochrane Collection Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) the Database of Abstracts of Reviews of Effects z data odcięcia do 19 października 2015 r. (aktualizacja w kwietniu 2017 r.). Do przeglądu kwalifikowano prospektywne badania interwencyjne (badania randomizowane, nierandomizowane, jednoramienne), w których oceniano skuteczności lub bezpieczeństwo u chorych z CLL, chłoniakiem drobnokomórkowym lub chłoniakiem z małych limfocytów otrzymujących leczenie I linii. Kryteria włączenia/wykluczenia dla interwencji/komparatorów zastosowano podczas przeglądu pełnych tekstów. Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2015 r. w przypadku chorych w podeszłym wieku i/lub w złym stanie zdrowia (którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na fludarabinie) jako możliwe opcje leczenia uwzględniono bendamustynę, BR, CHB+OBI/ofatumumab/rytuksymab i FCR w zmniejszonej dawce, natomiast u chorych młodszych i/lub w dobrym stanie zdrowia również schematy z pełną dawką fludarabiny, w tym fludarabina w monoterapii, fludarabina+cyklofosfamid i FCR. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków, a wszelkie rozbieżności rozwiązywane były przez trzeciego badacza. Do przeglądu włączono 5 badań RCT (21 publikacji) w populacji chorych z CLL niekwalifikujących się do pełnej dawki fludarabiny (w tym badanie RESONATE-2) oraz 10 badań RCT (44 publikacje), w których stosowano schemat oparty na fludarabinie lub przeprowadzonych w populacji chorych niekwalifikujących się leczenia fludarabiną.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy w populacji chorych niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną wskazują na:

- w ramach oceny skuteczności:
 - istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocenianego przez niezależną komisję lub badacza) oraz istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego u chorych leczonych IBR w porównaniu z CHB;
 - istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza u chorych leczonych IBR w porównaniu z BR
 - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji u chorych leczonych IBR i BR;
 - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych IBR i CHB+OBI bez względu na ocenę (niezależna komisja lub badacz);
 - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównań IBR vs CHB+OBI oraz IBR vs BR;
- w ramach oceny bezpieczeństwa:
 - istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przerywających leczenie ogólnie i przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych IBR w porównaniu do CHB i CHB+OBI;

- istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych IBR w porównaniu do BR.

Autorzy badania, biorąc pod uwagę wyniki skuteczności i bezpieczeństwa, wskazują że ibrutynib jest najlepszą opcją terapeutyczną w I linii leczenia w populacji chorych niekwalifikujących się leczenia fludarabiną

Yun 2017

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Yun 2017** była ocena ryzyka migotania/trzepotania przedsionków oraz krwawienia u chorych leczonych ibrutynibem w porównaniu z innymi terapiami. Przegląd systematyczny piśmiennictwa przeprowadzono w bazach: PubMed, EMBASE, *Cochrane Database* z datą odcięcia do 15 maja 2016 r. Przeszukiwano również materiały konferencyjne. Poszukiwano badań RCT porównujących schematy oparte na ibrutynibie z chemioterapią, przeciwciałami monoklonalnymi lub terapiami skojarzonymi w populacji dorosłych chorych z CLL, SLL, MCL (chłoniak z komórek płaszcz) lub WM (makroglobulinemia Waldenströma). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 4 badania, w tym badanie RESONATE-2 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu Yun 2017 (na podstawie badania RESONATE-2) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkiego migotania/trzepotania przedsionków oraz dużego krwawienia u chorych leczonych IBR i CHB. Stosowanie ibrutynibu związane było z istotnie statystycznie większą częstością migotania/trzepotania przedsionków wszystkich stopni oraz krwawienia niezależnie od stopnia.

Zhou 2019

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy **Zhou 2019** było porównanie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u chorych z CLL stosujących ibrutynib i grupę kontrolną. Przegląd systematyczny piśmiennictwa przeprowadzono w bazach: *Cochrane Central*, EMBASE, MEDLINE (PubMed) i Clinical Trials.com. Dodatkowo przeszukiwano również referencje odnalezionych publikacji. Poszukiwano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. zarówno badań RCT, jak i obserwacyjnych, w których raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u chorych z CLL stosujących ibrutynib i grupę kontrolną. Wykluczono przeglądy systematyczne, metaanalizy, opisy przypadków, badania przeprowadzone w innej populacji chorych i badania, w których raportowano zdarzenia niepożądane dla ibrutynibu ale nie przedstawiono porównania z grupą kontrolną. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez czterech niezależnych analityków. Ostatecznie włączono 5 badań. Wyniki badań RESONATE-2 i Alliance, które zostały włączone do przeglądu systematycznego Zhou 2019 są spójne z wyniki, które zaprezentowano w niniejszej analizie klinicznej.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Większość opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań. Opracowanie Vidal 2016 charakteryzują się umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w aneksie 13.4.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem (schemat BR, schemat CHB+OBI i CHB) poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7) ibrutynibu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 63 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne: 1 badanie bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem bendmaustyny w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR; badanie Alliance) oraz 1 badanie bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem chlorambucylu (CHB; badanie RESONATE-2).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano dwa potencjalne komparatory pośrednie: schemat BR i chlorambucyl (CHB).

W toku przeszukiwań baz danych pod kątem badań pierwotnych dla schematu CHB+OBI 759 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 15 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Do analizy włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją (diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 13.3).

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano 2 badania (6 publikacji i 29 abstraktów konferencyjnych), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie IBR vs CHB (badanie RESONATE-2),
- 1 badanie porównujące stosowanie CHB vs CHB+OBI (badanie CLL11).

Porównanie ibrutynibu ze schematem CHB+OBI przeprowadzono zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 8. Schemat porównania pośredniego IBR z CHB+OBI.



Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

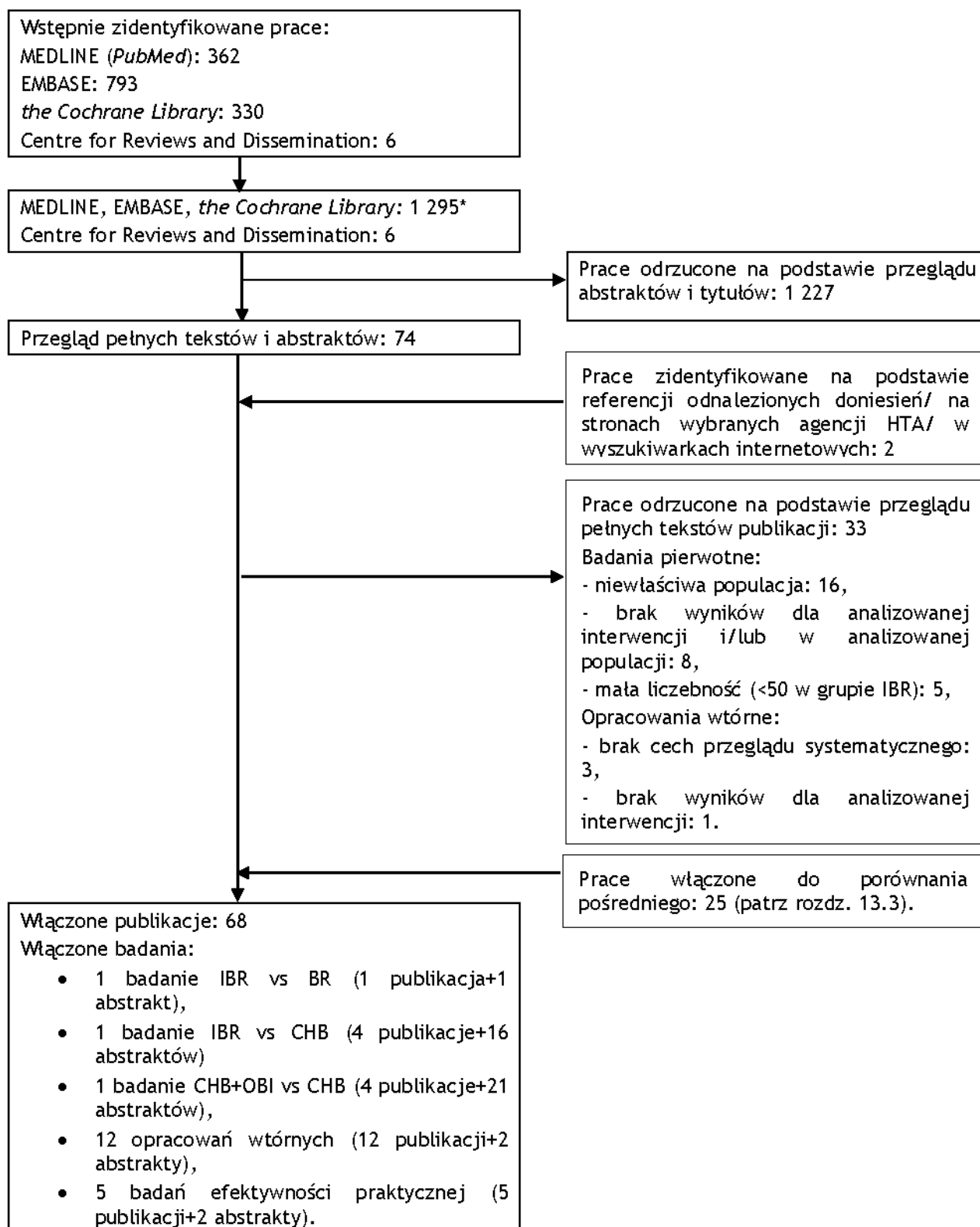
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej ibrutynibu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 13.10.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.11

Ryc. 9 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla ibrutynibu (diagram QUOROM/PRISMA).



*eliminacja powtórzeń i selekcja na podstawie abstraktów i tytułów w programie EndNote

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (badanie Alliance) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem (badanie RESONATE-2).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem schematu CHB+OBI. Porównanie pośrednie było możliwe poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11).

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją prowadzonymi metodą otwartej próby.

Do badania RESONATE-2 włączono dorosłych (≥ 65 lat) chorych z wcześniej nieleczoną, kwalifikującą się do leczenia przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL). W pozostałych badaniach populację stanowili dorośli chorzy (≥ 65 lat w badaniu Alliance i ≥ 18 lat w badaniu CLL11) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

W badaniach Alliance chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej ibrutinib (IBR), ibrutinib w połączeniu z rytuksymabem (IBR+R) lub bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR) i stratyfikowano według czynników ryzyka CLL. W badaniu RESONATE-2 chorych randomizowano (1:1) do grupy przyjmującej ibrutinib lub chlorambucyl (CHB).

Badanie CLL11 w porównaniu do pozostałych badań włączonych do analizy zaprojektowane było jako badanie dwuetapowe. W pierwszym etapie chorych randomizowano w stosunku 1:2:2 odpowiednio do grupy przyjmującej chlorambucyl (CHB), chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) lub chlorambucyl w połączeniu z rytuksymabem (CHB+R). W drugim etapie przeprowadzono dodatkowo randomizację w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej CHB+OBI lub CHB+R, aby umożliwić porównanie obu ramion.

W analizie uwzględniono ramiona badań, w których chorzy przyjmowali analizowaną interwencję (IBR) lub komparatory (BR, CHB, CHB+OBI).

Do badań włączono od 269 do 365 chorych (w analizowanych ramionach).

Badanie Alliance prowadzone było w 219 ośrodkach w 2 krajach w Ameryce Północnej, badanie RESONATE-2 w 108 ośrodkach w 16 krajach (m. in. w Stanach Zjednoczonych i krajach europejskich), a badanie CLL11 w 269 ośrodkach w 26 krajach w Europie, Ameryce (Północne, Południowej i Środkowej), Azji i Oceanii.

W badaniu Alliance leczenie podawano w 28-dniowych cyklach. Terapia bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem składała się z 6 cykli bendamustyny (podawanej w dawce 90 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego cyklu) i rytuksymabu (podawanego w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w dzień poprzedzający 1. dzień 1. cyklu, a następnie

w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała w 1. dnia cykli 2-6). Według uznania badacza, dawka bendamustyny w 1 cyklu mogła wynosić 70 mg/m² powierzchni ciała. Ibrutinib był podawany w dawce 420 mg dziennie do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub progresji choroby. Pacjenci w grupie BR, u których wystąpiła progresja mogli zmienić leczenie na ibrutinib w ciągu roku po progresji.

W badaniu RESONATE-2, analogicznie jak w badaniu Alliance, ibrutinib był podawany w dawce 420 mg dziennie do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub progresji choroby. Z kolei w grupie CHB chorzy otrzymywali do 12 cykli chlorambucylu (w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu, która została zwiększana do max 0,8 mg/kg jeżeli nie wystąpiła niedopuszczalna toksyczność), do momentu progresji choroby, stwierdzenia braku skuteczności (tj. brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi, określonej przez badacza) lub rozwoju niedopuszczalnego poziomu toksyczności.

W badaniu CLL11 w zależności od ramienia (CHB, CHB+OBI, CHB+R) chorzy otrzymali 6 28-dniowych cykli. Chlorambucyl w analizowanych schematach podawano w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego cyklu. Obinutuzumab podawano dożylnie w dawce 1000 mg w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. każdego 28-dniowego cyklu (cykle 2-6). Po zmianie protokołu pierwszy wlew obinutuzumabu podawano w okresie dwóch dni.

Stosowane w badaniach schematy leczenia CHB różnią się pod względem dawki chlorambucylu (badanie RESONATE-2: 0,5 mg/kg masy ciała, możliwość zwiększenia do max 0,8 mg/kg jeżeli nie wystąpiła niedopuszczalna toksyczność; badanie CLL11: 0,5 mg/kg masy ciała) oraz długości trwania leczenia (badanie RESONATE-2: do momentu progresji choroby, stwierdzenia braku skuteczności, tj. brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi, określonej przez badacza, lub rozwoju niedopuszczalnego poziomu toksyczności, max 12 28-dniowych cykli; badanie CLL11: 6 28-dniowych cykli).

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- Alliance: 30 miesięcy (abstrakt Woyach 2018) lub 38 miesięcy (publikacja Woyach 2018)
- RESONATE-2: 18,4 miesięcy (publikacja Burger 2015), 29 miesięcy (publikacja Barr 2018), 4 lata (abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b) lub 60 miesięcy (publikacja Burger 2020),
- CLL11: CHB vs CHB+OBI - 13,6 mies. vs 14,5 mies. (etap I analizy²), 23 mies. (publikacja Goede 2014³), przedłużona obserwacja⁴ (publikacja Goede 2015a), 42,4 mies. (abstrakty Follows 2016 i Goede 2015b), 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018).

² Wyniki badania CLL11 dla I etapu analizy przedstawiono w suplemencie do badania CLL11 (publikacja Goede 2014) - data odcięcia: lipiec 2012.

³ W publikacji Goede 2014 przedstawiono wyniki dla daty odcięcia Maj 2013 (brak informacji odnośnie okresu obserwacji). Zgodnie z danymi w publikacji Goede 2013 (abstrakt konferencyjny do badania CLL11) mediana okresu obserwacji dla II etapu analizy dla porównania CHB+OBI vs CHB wynosiła 23 miesiące.

W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach⁵.

Głównym punktem końcowym w badaniach klinicznych włączonych do analizy było przeżycie wolne od progresji (PFS), a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m. in. przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, ocenę minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym (badanie Alliance i CLL11), wskaźnik poprawy zmiennych hematologicznych (badanie RESONATE-2), bezpieczeństwo.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach RESONATE-2 i CLL11 została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a w badaniu Alliance zgodnie z protokołem badania ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji, natomiast ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT. W badaniu RESONATE-2 ocenę skuteczności w zakresie zmiennych hematologicznych przeprowadzono również w populacji oceny bezpieczeństwa, tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W ocenie bezpieczeństwa we wszystkich badaniach włączonych do analizy uwzględniono chorych, którzy otrzymali leczenie.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

⁴ Data odcięcia: kwiecień 2014; brak danych odnośnie mediany okresu obserwacji.

⁵ Dla badania RESONATE-2 biorąc pod uwagę możliwość stosowania chlorambucylu tylko przez określony czas (max 12 cykli) w kolejnych publikacjach przedstawiano głównie zaktualizowane wyniki dla ibrutinibu.

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
IBR vs BR							
Alliance	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i> *	Równoległe	219 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	547 chorych	mediana - 38 mies.	Dorośli chorzy w wieku powyżej 65 lat z wcześniej nieleczoną CLL kwalifikujący się do leczenia zgodnie z kryteriami IWCLL.	IBR (420 mg dziennie [^]), N=182 IBR+R ^{^^} , N=182 BR#, N=183
IBR vs CHB							
RESONATE-2	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i>	Równoległe	108* ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Polsce, Włoszech, Australii, Izraelu, Nowej Zelandii, Belgii, Hiszpanii, Kanadzie, Chinach, Czechach, Turcji, Irlandii, Rosji i na Ukrainie**	269 chorych	mediana: publikacja Burger 2015 - 18,4 mies., publikacja Barr 2018 - 29 mies., publikacja Burger 2018 - 55 mies., publikacja Burger 2020 - 60 mies.	Dorośli chorzy w wieku powyżej 65 lat z wcześniej nieleczoną, kwalifikującą się do leczenia CLL lub SLL.	IBR (420 mg dziennie [^]), N=136 CHB (0,5 mg/kg, max 0,8 mg/kg ^{##}), N=133
CHB vs CHB+OBI							
CLL11	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane	Równoległe	269 ośrodków w 26 krajach###	781 chorych	mediana: publikacja Goede 2014 - 23 mies.,	Dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z wcześniej	CHB (0,5 mg/kg ^{\$}), N=118 CHB (0,5 mg/kg

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i>				abstrakty Follows 2016 i Goede 2015 - 42,4 mies., abstrakt Goede 2018 - 62,5 mies.	nieleczoną, wymagającą leczenia CLL (stopień C w skali Bineta lub obecność objawów).	\$)+OBI\$\$, N=238/333† CHB (0,5 mg/kg \$)+R\$\$\$, N=233/330†

IWCCL-*International Workshop on CLL*; CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; SLL-chłoniak z małych limfocytów; IBR-ibrutinib; R-rytuksymab; BR-bendamustyna+rytuksymab; CHB-chlorambucyl; OBI-obinutuzumab; bd-brak danych; *na podstawie danych na stronie *clinicaltrial.gov*; ^do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności; ^^ibrutinib (jak ibrutinib w monoterapii, podawany przed rytuksymabem w dniach kiedy oba leki przyjmowane są razem) + rytuksymab (375 mg/m² powierzchni ciała raz na tydzień zaczynając pierwszego dnia 2 cyklu i następnie pierwszego dnia cykli 3-6); # 6 28-dniowych cykli bendamustyny (w dawce 90 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego cyklu) i rytuksymabu (w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w dzień poprzedzający 1. dzień 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała w 1. dnia cykli 2-6); według uznania badacza, dawka bendamustyny w 1 cyklu mogła wynosić 70 mg/m² powierzchni ciała; ##0,8 mg/kg jeżeli nie wystąpiła niedopuszczalna toksyczność; chlorambucyl podawany w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu do momentu progresji choroby, stwierdzenia braku skuteczności (tj. brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi, określonej przez badacza) lub rozwoju niedopuszczalnego poziomu toksyczności (max 12 cykli); ###wg danych z suplementu, w publikacji podano, że pacjentów kwalifikowano do badania w 189 ośrodkach w 26 krajach: Wielkiej Brytanii, Holandii, Rumunii, Bułgarii, Chorwacji, Estonii, Włoszech, Czechach, Francji, Rosji, Danii, Hiszpanii, Egipcie, Niemczech, Austrii, Szwajcarii, Kambodii, Meksyku, Stanach Zjednoczonych, Brazylii, Argentynie, Hong Kongu, Chinach, Tajlandii, Australii, Nowej Zelandii i na Słowacji; \$chlorambucyl podawany w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (łącznie 6 cykli); \$\$OBI dożylnie w dawce 1000 mg w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. każdego 28-dniowego cyklu (cykle 2-6), po zmianie protokołu pierwszy wlew obinutuzumabu podano w okresie dwóch dni; \$\$\$ RIT dożylnie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała raz 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia cykli 2-6); †w badaniu CLL22 przeprowadzono 2 etapy randomizacji (badanie dwuetapowe), w pierwszej chorych randomizowano do CHB, CHB+OBI i CHB+R (w stosunku 1:2:2), w 2 randomizowano chorych do CHB+OBI i CHB+R (w stosunku 1:1).

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
IBR vs BR						
Alliance	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>National Cancer Institute</i> (NCI).	Skuteczność: tak* Bezpieczeństwo: nie*	H: bd (domyślnie: <i>superiority</i>)	Tak

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
IBR vs CHB						
RESONATE-2	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Pharmacyclics</i> .	Skuteczność: tak** Bezpieczeństwo: nie**	H: bd (domyślnie: <i>superiority</i>)	Tak
CHB vs CHB+OBI						
CLL11	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>F. Hoffmann-La Roche</i> .	Skuteczność: tak*** Bezpieczeństwo: nie***	H: bd (domyślnie: <i>superiority</i>)	Tak

bd-brak danych; IBR-ibrutinib; BR-bendamustyna+rytuksymab; CHB-chlorambucyl; OBI-obinutuzumab; *zgodnie z protokołem badania ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji; ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie; ** ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, przy czym ocenę skuteczności w zakresie zmiennych hematologicznych przeprowadzono również w populacji oceny bezpieczeństwa, tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ***ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; w analizie bezpieczeństwa uwzględniono również 5 chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy CHB+R, ale w trakcie trwania badania przez pomyłkę otrzymali co najmniej jedną dawkę obinutuzumabu zamiast rytuksymabu.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do analizy oceniono na 2 punkty w skali Jadad. Ocena wynika z braku zaślepienia badań oraz dodatkowo braku opisu procesu randomizacji.

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanne i wysokie.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Ukrycie kodu randomizacji” oraz „Zaślepienie badaczy i pacjentów” dla wszystkich analizowanych badań.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
IBR vs BR					
Alliance	1*	0	1	2	IIA
IBR vs CHB					
RESONATE-2	1*	0	1	2	IIA
CHB vs CHB+OBI					
CLL11	1*	0	1	2	IIA

IBR-ibrutinib; BR-bendamustyna+rytuksymab; CHB-chlorambucyl; *brak opisu randomizacji.

Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
IBR vs BR							
Alliance	niskie*	nieznane**	nieznane***	niskie^	niskie^^^	niskie#	niskie##
IBR vs CHB							
RESONATE-2	niskie*	nieznane**	nieznane***	niskie^	niskie^^^	niskie#	niskie##
CHB vs CHB+OBI							
CLL11	niskie*	nieznane**	nieznane***	niskie^^	niskie^^^	niskie#	niskie##

*randomizacja stratyfikowana; **brak opisu procesu randomizacji; ***brak zaślepienia badaczy i pacjentów; ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie; również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników; ^punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria IWCLL i były oceniane przez niezależną komisję; ^^punkty końcowe oceniane przez niezależną komisję lub badacza, w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria (m. in. IWCLL); ^^różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%; #pisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu; ##nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
IBR vs BR		
Alliance	- wiek ≥ 65 lat, - wcześniej nieleczona* CLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 r., - umiarkowane lub wysokie ryzyko wg skali Rai, - ECOG $\leq 2^{***}$, - całkowita liczba neutrofili $\geq 1\ 000$ komórek/μL, - aminotransferaza asparaginowa lub alaninowa $\leq 2,5 \times$ górna granica - bilirubina $\leq 1,5 \times$ górna granica, - klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min - liczba płytek krwi $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$	- wirusowe zapalenie wątroby typu B określone przez dodatni poziom antygeny powierzchniowego lub rdzeniowego zapalenia wątroby typu B w obecności DNA wirusowego[^], - stosowanie ogólnoustrojowych leków przeciwzakrzepowych (heparyna i warfaryna), - niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, niestabilna dławica piersiowa lub niekontrolowana arytmia, - HIV (jeśli nie są spełnione kryteria: liczba $\text{CD4} \geq 350$ komórek/m^3 i niestosowanie zakazanych leków), - transformacja Richtera lub białaczka prolimfocytowa, - stosowanie prednizonu w dawce większej niż 20 mg dziennie lub odpowiadającej dawki kortykosteroidów, - niekontrolowana czynna infekcja ogólnoustrojowa wymagająca podania dożylnego antybiotyku, - alergia na mannitol, - nadwrażliwość na rytuksymab, - poważna operacja w ciągu 10 dni lub drobne zabiegi^{^^} w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania
IBR vs CHB		
RESONATE-2	- wiek ≥ 65 lat, - wcześniej nieleczona CLL lub SLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 r., - ECOG $\leq 2^{**}$, - całkowita liczba neutrofili $\geq 1\ 000$ komórek/m^3, - liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{m}^3$, - prawidłowe funkcje wątroby i nerek,	delecja chromosomu 17p13.1

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• pisemna zgoda	
CHB vs CHB+OBI		
CLL11	• wiek ≥ 18 lat, • udokumentowana wcześniej nieleczona, wymagająca leczenia CLL z pozytywną ekspresją antygenu CD20 (CD20+), • CIRS > 6 i/lub klirens kreatyniny < 70 ml/min, • liczba neutrofilii $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 75 \cdot 10^9/l$, jeśli nie wystąpiła cytopenia spowodowana chorobą podstawową, tj. nie ma dodatkowych dowodów na dysfunkcję szpiku kostnego, • oczekiwana długość życia > 6 miesięcy, • pisemna zgoda i przestrzeganie protokołu	• stosowanie innej terapii CLL, • transformacja Richtera (transformacja CLL w agresywnego chłoniaka nieziarniczego), • CIRS = 4 dla co najmniej jednego organu, z wykluczeniem oczu, uszu, nosa, gardła i krtani, • nieprawidłowe funkcjonowanie nerek: klirens kreatyniny < 30 ml/min, • nieodpowiednia czynność wątroby, • występowanie w przeszłości innych nowotworów złośliwych, które mogą mieć wpływ na zgodność z protokołem i interpretację wyników, • aktywna infekcja bakteryjna, wirusowa lub grzybicza wymagająca leczenia systemowego, • zakażenie HIV lub HTLV, • dodatni wynik serologiczny w kierunku zapalenia wątroby^{^^^}, • wystąpienie w przeszłości ciężkiej alergii lub reakcji anafilaktycznej na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne; wrażliwość lub alergia na produkty pochodzenia mysiego, • nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakiejkolwiek substancje pomocnicze, • kobiety w ciąży lub karmiące piersią, • kobiety i mężczyźni płodni, z wyjątkiem: 1) osób po sterylizacji chirurgicznej lub ≥ 2 lata po wystąpieniu menopauzy, 2) stosowania wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych w trakcie leczenia oraz przez 12 miesięcy od zakończenia leczenia przeciwciałami u kobiet i 6 miesięcy po zakończeniu leczenia chlorambucylem u mężczyzn, • szczepienie (żywą szczepionką) minimum 28 dni przed randomizacją

IWCLL-International Workshop on CLL; CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (ocena chorób współistniejących u chorych na nowotwory); IBR-ibrutinib; BR-bendamustyna+rytuksymab; CHB-chlorambucyl; NYHA-New York Heart Association; HIV (z ang. *human immunodeficiency virus*); HTLV

(z ang. *human T-cell leukemia virus-1*); *z wyjątkiem steroidów paliatywnie lub leczenia autoimmunologicznych powikłań CLL rytuksymabem lub steroidami); leczenie rytuksymabem i (lub) kortykosteroidami w dużych dawkach w przypadku powikłań autoimmunologicznych CLL musiało być ukończzone co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją; sterydy paliatywne musiały być w dawce nie większej niż 20 mg/dobę prednizonu lub równoważnego kortykosteroidu w czasie rejestracji; **w skali od 0 do 5, gdzie 0 wskazuje brak objawów, a wyższe objawy wskazują większą niesprawność; ^pacjenci z dodatni poziomem antygenu rdzeniowego bez obecności DNA wirusowego mogą uczestniczyć w badaniu, ale muszą mieć okresowe badania prowadzone przez lekarza prowadzącego; ^^np.: chirurgia dentystyczna, biopsja skóry, aspiracja stawu; ^^pacjenci z dodatnim wynikiem serologicznym w kierunku zapalenia wątroby typu B mogli zostać włączeni do badania, jeśli DNA wirusa zapalenia wątroby typu B nie było wykrywalne, pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C byli wykluczani z badania jeśli wynik obecności RNA nie był negatywny.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniach Alliance i CLL11 stanowili chorzy przewlekłą białaczką limfocytową, a w badaniu RESONATE-2 - chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (93%) lub chłoniakiem z małych limfocytów (7%).

Do analizowanych badań włączono dorosłych chorych (w badaniach RESONATE-2 i Alliance w wieku co najmniej 65 lat, w badaniu CLL11 w wieku powyżej co najmniej 18 lat) z wcześniej nieleczoną kwalifikującą się do leczenia/wymagającą leczenia przewlekłą białaczką limfocytową (Alliance i CLL11)/przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów (RESONATE-2).

W badaniu Alliance 547 chorych randomizowano w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup przyjmujących: ibrutinib (IBR), ibrutinib w połączeniu z rytuksymabem lub bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR). W analizie uwzględniono dwa ramiona badania Alliance (IBR i BR). W badaniu RESONATE-2 randomizacji (1:1) poddano 269 chorych, których przydzielono do jednej z dwóch grup: przyjmującej ibrutinib (IBR) lub przyjmującej chlorambucyl (CHB).

Badanie CLL11 w porównaniu do pozostałych badań włączonych do analizy zaprojektowane było jako badanie dwuetapowe. W pierwszym etapie chorych 589 randomizowano w stosunku 1:2:2 odpowiednio do grupy przyjmującej chlorambucyl (CHB), chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) lub chlorambucyl w połączeniu z rytuksymabem (CHB+R), a w drugim etapie przeprowadzono dodatkowo randomizację 192 chorych w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej CHB+OBI lub CHB+R, aby umożliwić porównanie obu ramion.

Pomimo różnic w kryteriach włączenia w zakresie wieku w analizowanych badaniach (w badaniu RESONATE-2 i Alliance ≥ 65 lat, a w badaniu CLL11 ≥ 18 lat), mediana wieku chorych była porównywalna i wynosiła 70-74 lata (w zależności od ramienia). We wszystkich badaniach włączonych do analizy większość stanowili mężczyźni (odsetek mężczyzn wynosił 59%-68% w zależności od ramienia).

Chorzy z wysokiego ryzyka wg skali Rai stanowili ok. 45% w badaniu RESONATE-2 (ryzyko stopnia III i IV) oraz 54% w badaniu Alliance. W badaniu CLL11 nie określono odsetków chorych w zależności od ryzyka wg skali Rai, stopień zaawansowania choroby określono w skali Bineta (chorzy w stadium C wg skali Bineta stanowili ok. 36% chorych).

W badanie RESONATE-2 w grupie ibrutinibu było więcej chorych z mutacją TP53 niż w grupie chlorambucylu (10% vs 3%) - obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach w obu grupach w odniesieniu do parametru bezwzględnego. Poza wymienioną różnicą proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych (RESONATE-2, Alliance, CLL11), uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tab. 13. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy.

Charakterystyka pacjentów	RESONATE-2		Alliance		CLL 11	
	IBR (N=136)	CHB (N=133)	IBR (N=182)	BR (N=183)	CHB (N=118)	CHB+OBI (N=238)
Wiek, lata, mediana (zakres)	73 (65-89)	72 (65-90)	71 (65-89)	70 (65-86)	72 (43-87)	74 (39-88)
Wiek, ≥70/75* lat, n (%)	96 (71)	93 (70)	-	-	107 (45)	44 (37)
Mężczyźni, n (%)	88 (65)	81 (61)	123 (68)	119 (65)	75 (64)	140 (59)
Diagnoza, n (%)						
Przewlekła białaczka limfocytowa	123 (90)	126 (95)	182 (100)	183 (100)	118 (100)	233 (100)
Chłoniak z małych limfocytów	13 (10)	7 (5)	-	-	-	-
ECOG**, n (%)						
mediana	-	-	-	-	1	1
0	60 (44)	54 (41)	87 (48)	98 (54)	-	-
1	65 (48)	67 (50)	90 (49)	75 (41)	-	-
2	11 (8)	12 (9)	5 (3)	10 (5)	-	-
Choroba wysokiego ryzyka wg skali Rai, n (%)***	60 (44)	62 (47)	99 (54)	99 (54)		
Stadium zaawansowania w skali Bineta, n (%)						

Charakterystyk	RESONATE-2		Alliance		CLL 11	
A	-	-	-	-	24 (20)	55 (23)
B	-	-	-	-	50 (42)	98 (41)
C	-	-	-	-	44 (37)	85 (36)
Zmiany genetyczne, n/N (%)						
delecja 17p13.1	-	-	9/181 (5)	14/181 (8)	10/96 (10)	16/203 (8)
delecja 11q22.3	29/136 (21)	25/133 (19)	35/181 (19)	33/181 (18)	14/96 (15)	33/203 (16)
trisomia 12	-	-	40/181 (22)	40/181 (22)	16/96 (17)	33/203 (16)
brak	-	-	32/181 (18)	29/181 (16)	15/96 (16)	48/203 (24)
delecja 13q14.3	-	-	65/181 (36)	65/181 (36)	32/96 (33)	58/203 (29)
inna	-	-	-	-	9/96 (9)	15/203 (7)
Mutacja TP53, n/N (%)	12/124 (10)^	3/94 (3)^	15/168 (9)	16/174 (9)	-	-
Złożony kariotyp^^, n/N (%)	-	-	39/165 (24)	44/166 (27)	-	-
Niemetylowany ZAP79, n/N (%)	-	-	96/182 (53)	95/182 (52)	-	-
Niezmutowany gen IGHV, n/N (%)	58 (43)	60 (45)	77/122 (63)	71/123 (58)	58/99 (59)	129/210 (61)
CIRS>6, n (%)	42 (31)	44 (33)	-	-	92 (78)	179 (75)
Klirens kreatyniny	60 (44)	67 (50)	-	-	25 (21)	57 (24)

Charakterystyk	RESONATE-2		Alliance		CLL 11	
<60/70# ml/min, n (%)						
Czas od diagnozy, miesiące, mediana (zakres)	31 (1-241)	31 (1-294)	-	-	-	-

IBR-ibrutinib; BR-bendamustyna+rytuksymab; CHB-chlorambucyl; CIRS - *Cumulative Illness Rating Scale*. *w badaniu RESONATE-2 przedstawiono odsetki chorych w wieku ≥ 70 lat, natomiast w badaniu CLL11 wieku ≥ 75 lat; **ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; oceniane w skali od 0 do 5, wyższy wynik wskazuje na wyższą niesprawność; ***w badaniu RESONATE-2 ryzyko stopnia III lub IV wg skali Rai; ^na podstawie danych z publikacji Burger 2020; ^^co najmniej trzy niepowiązane nieprawidłowości cytogenetyczne; #w badaniu RESONATE-2 przedstawiono odsetki chorych, u których klirens kreatyniny wyniósł <60 ml/min, w badaniu CLL11 - <70 ml/min.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
IBR vs BR		
Alliance	• przeżycie wolne od progresji (PFS)*	• przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie**, • całkowita odpowiedź na leczenie**, • ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym***, • bezpieczeństwo
IBR vs CHB		
RESONATE-2	• przeżycie wolne od progresji (PFS)^	• przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie, • wskaźnik trwałej poprawy zmiennych hematologicznych^^, • jakość życia^^^ • bezpieczeństwo
IBR vs CHB		
CLL11	• przeżycie wolne od progresji (PFS)#	• przeżycie wolne od progresji (PFS)##, • odpowiedź na leczenie###, • ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym, • przeżycie wolne o zdarzeń, • czas do nowego leczenia, • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, • bezpieczeństwo

IBR-ibrutinib; BR-bendamustyna+rytuksymab; CHB-chlorambucyl; *zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do pierwszej progresji (zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IWCLL) lub zgonu bez względu na przyczynę; **tomografia komputerowa i badanie fizykalne; ***poprowadzono w 9 cyklu z użyciem standardowego testu przepływowego, który jest w stanie wykryć 1 komórkę guza na 10 000 komórek; ^ocena niezależnej komisji zgodnie z kryteriami IWCLL z modyfikacją pod kątem limfocytozy związanej z leczeniem – izolowana limfocytoza związana z leczeniem (w przypadku braku innych dowodów klinicznych wskazujących na postęp choroby potwierdzonych za pomocą tomografii komputerowej lub laboratoryjnie) nie została uznana za wskazującą na progresję choroby; ^^trwała poprawa hematologiczna zdefiniowana jako wzrost parametrów hematologicznych, który utrzymywał się nieprzerwanie przez 56 dni bez transfuzji lub czynników wzrostu, mierzona jako $\geq 50\%$ poprawa w stosunku do wartości wyjściowej (lub dla hemoglobiny poprawa o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej) lub hemoglobina > 11 g/dl, liczba płytek krwi $> 100\,000/\text{mm}^3$ lub liczba neutrofilii $> 1\,500$ komórek/ mm^3 ; ^^^w publikacji Burger 2020 (przedłużona obserwacja) przedstawiono wyniki jakości życia; #PFS zgodnie z oceną badacza; ##PFS w ocenie niezależnej komisji; ###zgodnie z wytycznymi iwCLL.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Poniżej przedstawiono przyczyny nieukończenia badania Alliance oraz przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach RESONATE-2 i CLL11.

Tab. 15. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania Alliance oraz przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RESONATE-2 i badaniu CLL11.

Badanie	mITT, N	Ukończ. badania/kontynuacja leczenia, n (%)	Przerwani e badania/leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania/leczenia, n (%)							
				Niespełnie nie kryteriów kwalifikacji do badania	Zdarzenia niepożądane	Progresja choroby	Zgon	Wycofanie się przez pacjenta	Decyzja badacza	Niewysta rczająca odpowied ź na leczenia	Inne
Alliance											
IBR	182	178 (98)	4 (2)	4 (2)	-	-	-	-	-		
BR	183	176 (96)	7 (4)	7 (4)	-	-	-	-	-		
RESONATE-2*											
IBR	135**	79 (59)	56 (41)	-	29 (21)	8 (6)	8 (6)	7 (5)	4 (3)		
CHB	132	53 (40)	79 (60)	-	30 (23)	6 (5)	0	6 (5)	37 (28)		
CLL11^											
CHB	116	76 (66)	40 (34)	-	16 (14)	8 (7)	6 (5)	-	-	5 (4)	5 (4)
CHB+OBI	238	188 (80)	48 (20)	-	33 (14)	2 (1)	3 (1)	-	-	1 (<1)	9 (4)

*dane z najdłuższego okresu obserwacji (publikacja Burger 2020); **w badaniu RESONATE-2 do grupy chorych leczonych ibrutinibem randomizowano 136 chorych, ale leczenie rozpoczęło 135 chorych; ^w badaniu CLL11 do grupy CHB i CHB+OBI randomizowano odpowiednio 118 i 238 chorych, ale po 2 chorych w obu ramionach nie rozpoczęło leczenia ze względu na wycofanie zgody lub naruszenie protokołu.

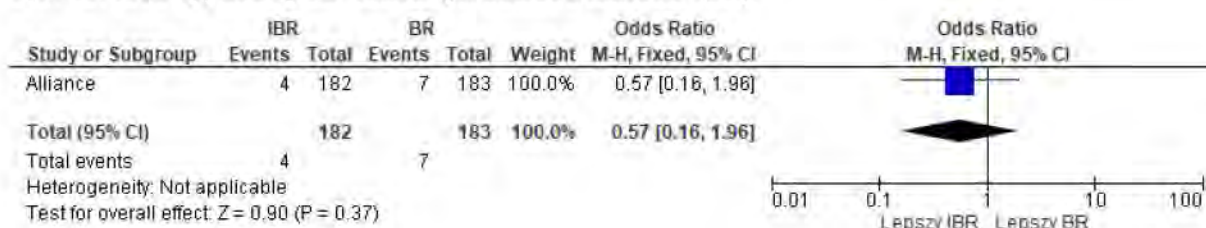
Badanie Alliance

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami IBR i BR w zakresie częstości przerywania badań (OR=0,57 [95%CI: 0,16; 0,96], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns; NNH_{38 mies.}=na).

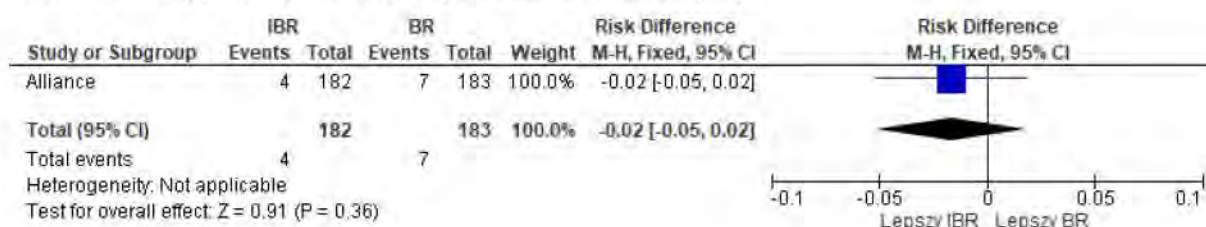
Tab. 16. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Alliance.

Punkt końcowy	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie badania	182/183	0,57 [0,16; 0,96]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na

Ryc. 10. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Alliance (OR).



Ryc. 11. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Alliance (RD).



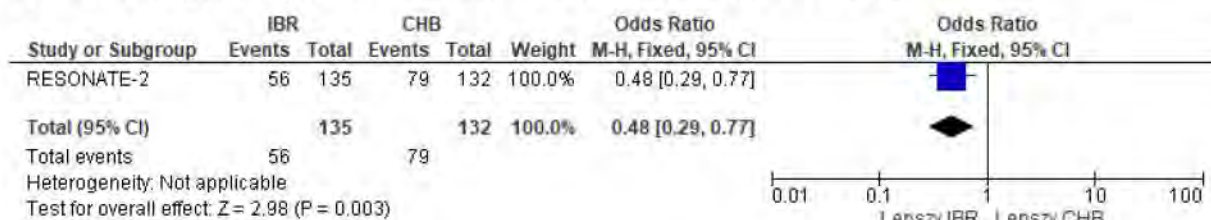
Badanie RESONATE-2

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu RESONATE-2 był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych ibrutinibem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem (OR=0,48 [95%CI: 0,29; 0,77], p=0,003; RD=-0,18 [95%CI: -0,30; -0,07], p=0,002; NNH_{60 mies.}=na).

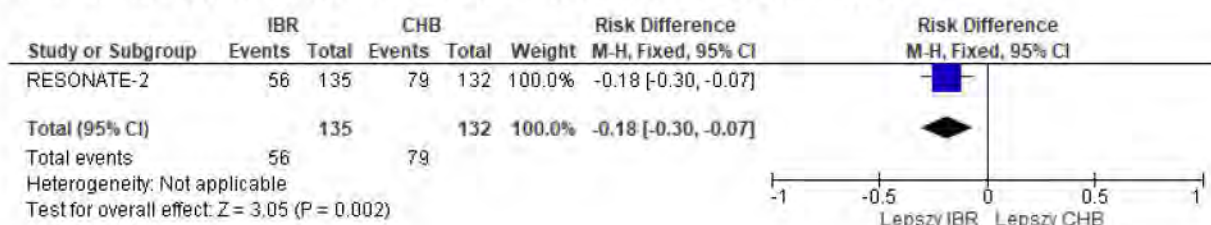
Tab. 17. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu RESONATE-2.

Punkt końcowy	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	135/132	0,48 [0,29; 0,77]	0,003	-0,18 [-0,30; -0,07]	0,002	na

Ryc. 12. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu RESONATE-2 (OR).



Ryc. 13. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu RESONATE-2 (RD).



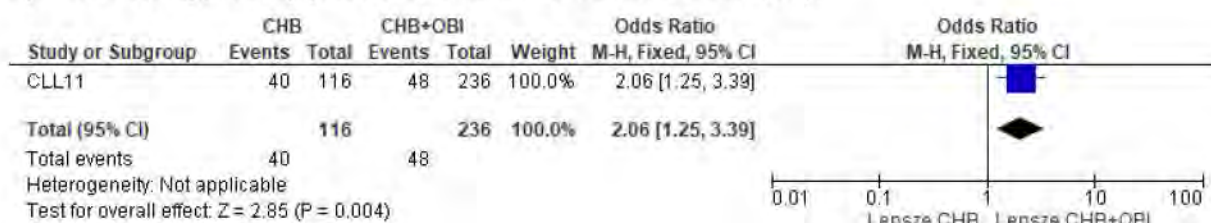
Badanie CLL11

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu CLL11 był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem (OR=2,06 [95%CI: 1,25; 3,39], p=0,004; RD=0,14 [95%CI: 0,04; -0,24], p=0,006; NNH_{23 mies.}=na).

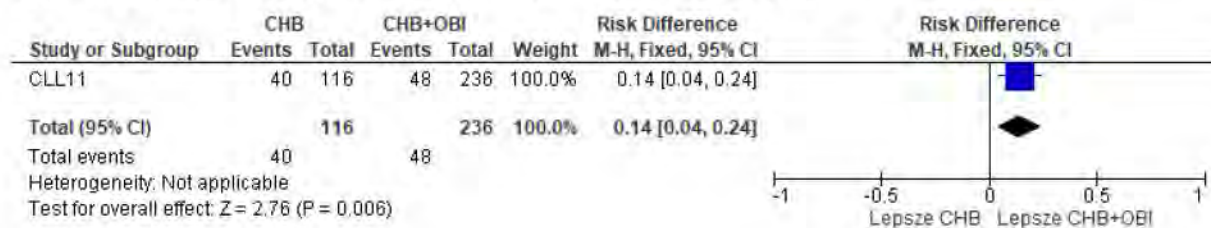
Tab. 18. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CLL11.

Punkt końcowy	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	116/236	2,06 [1,25; 3,39]	0,004	0,14 [0,04; 0,24]	0,006	na

Ryc. 14. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CLL11 (OR).



Ryc. 15. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CLL11 (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutrynybu w monoterapii w leczeniu wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.02.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01722487	Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve CLL or SLL.	Badanie RESONATE-2 włączone do niniejszego przeglądu.

Tab. 20. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 05.02.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2012-003967-23	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.	Badanie RESONATE-2 włączone do niniejszego przeglądu.

5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: 1 badania bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie Alliance) i 1 badania bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem chlorambucylu (badanie RESONATE-2).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ze schematem CHB+OBI było możliwe poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 16. Schemat porównania pośredniego IBR z CHB+OBI.



W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- odpowiedź na leczenie,
- ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym,
- poprawa zmiennych hematologicznych.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach RESONATE-2 i CLL11 została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*). W badaniu Alliance zgodnie z protokołem badania ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji, natomiast ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT. W badaniu RESONATE-2 ocenę skuteczności w zakresie zmiennych hematologicznych przeprowadzono również w populacji oceny bezpieczeństwa, tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- Alliance: 30 miesięcy (abstrakt Woyach 2018) lub 38 miesięcy (publikacja Woyach 2018)

- RESONATE-2: 18,4 miesiące (publikacja Burger 2015), 29 miesięcy (publikacja Barr 2018), 4 lata (abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b) lub 60 miesięcy (publikacja Burger 2020),
- CLL11: CHB vs CHB+OBI - 13,6 mies. vs 14,5 mies. (etap I analizy⁶), 23 mies. (publikacja Goede 2014⁷), przedłużona obserwacja⁸ (publikacja Goede 2015a), 42,4 mies. (abstrakty Follows 2016 i Goede 2015b), 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018).

W analizie uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

5.1 IBR vs BR - porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego ibrutinibu (IBR) z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) na podstawie badania Alliance przedstawiono w poniższych tabelach.

⁶ Wyniki badania CLL11 dla I etapu analizy przedstawiono w suplemencie do badania CLL11 (publikacja Goede 2014) - data odcięcia: lipiec 2012.

⁷ W publikacji Goede 2014 przedstawiono wyniki dla daty odcięcia Maj 2013 (brak informacji odnośnie okresu obserwacji). Zgodnie z danymi w publikacji Goede 2013 (abstrakt konferencyjny do badania CLL11) mediana okresu obserwacji dla II etapu analizy dla porównania CHB+OBI vs CHB wynosiła 23 miesiące.

⁸ Data odcięcia: kwiecień 2014; brak danych odnośnie mediany okresu obserwacji.

Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Alliance - przeżycie wolne od progresji choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji po 2 latach, n^ (%; 95%CI)
Alliance*	**	HR=0,39 [95%CI: 0,26; 0,58], p<0,001***	
IBR	178	nie osiągnięto	154 (87% [95%CI: 81; 92])
BR	176	43 [38; nie osiągnięto]	130 (74% [95%CI: 66; 80])
Alliance*	**	HR=0,37 [95%CI: 0,25; 0,56], p<0,05	
IBR	182		
BR	183		

IBR-ibrutinib, BR-bendamustyna+rytuksymab; *przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana: 38 mies.) na podstawie publikacji Woyach 2018; **ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycie wolne od progresji, przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji (IBR, N=178; BR, N=176); przedstawiono również wyniki dla populacji ITT (IBR, N=182; BR, N=183); ***one-sided; ^obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji (zaokrąglenie w dół).

Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Alliance - przeżycie całkowite.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie całkowite, mies. mediana [95%CI]	Przeżycie całkowite po 2 latach, n*** (%; 95%CI)
Alliance*	**		
IBR	182	nie osiągnięto	163 (90% [95%CI: 85; 94])
BR	183	nie osiągnięto	173 (95% [95%CI: 91; 98])

*przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana: 38 mies.) na podstawie publikacji Woyach 2018; **ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT; ***obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji (zaokrąglenie w dół).

Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Alliance - odpowiedź na leczenie

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie, n** (%; 95%CI)	Całkowita odpowiedź na leczenie, n** (%; 95%CI)	Niewykrywalna choroba resztkowa (MRD), n** (%; 95%CI)
Alliance	*			
IBR	182	169 (93% [95%CI: 88; 96])	12 (7% [95%CI: 4; 12]) / 21 (12% [95%CI: 8; 18]) [^]	1 (1% 95%: <1; 3]) / 7 (4% 95%CI: 2; 8]) [^]
BR	183	148 (81% [95%CI: 75; 87])	47 (26% [95%CI: 20; 33])	14 (8% [95%CI: 5; 13])

MRD - *minimal residual disease*; *ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT; **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji (zaokrąglenie w dół); [^]w publikacji podano odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie i niewykrywalną chorobą resztkową stosujących schematy oparte na ibrutynie, jednak nie wskazano które wartości odpowiadają chorym leczonym ibrutynibem w monoterpii, a które chorym leczonym ibrutynibem w połączeniu z rytuksymabem.

5.1.1 Przeżycie wolne od progresji

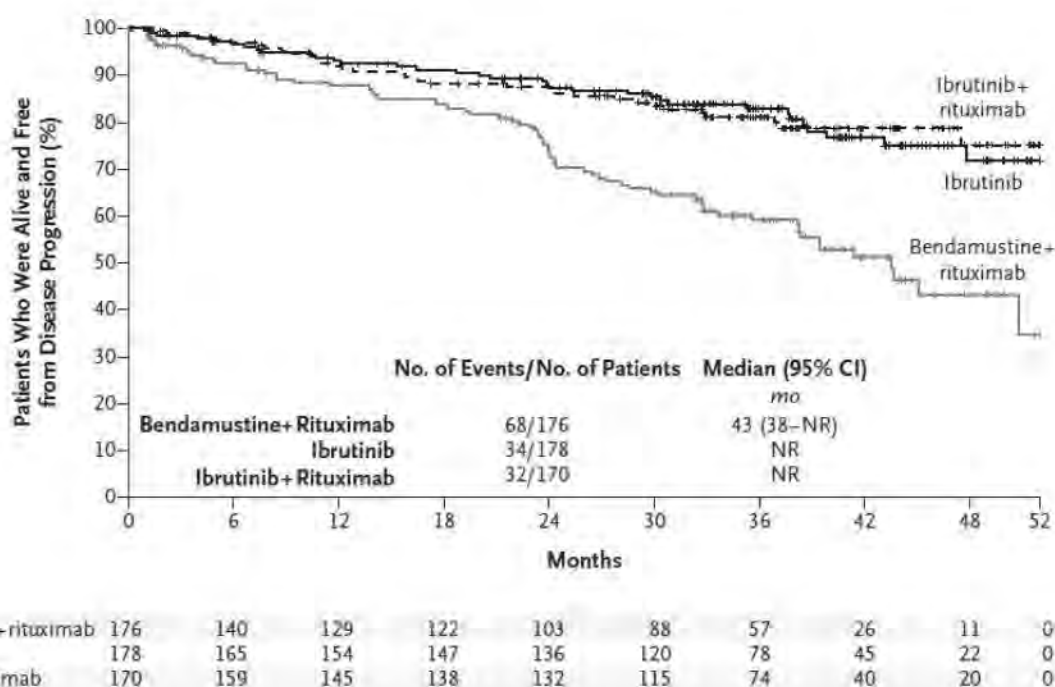
W badaniu Alliance (mediana okresu obserwacji 38 mies.) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (HR=0,39 [95%CI: 0,26; 0,58], $p<0,001$).

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Punkt końcowy	N _i /N _k	IBR, mies., mediana [95% CI]	BR, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS po 38 mies.	178/176*	nie osiągnięto	43 [38; nie osiągnięto]	0,39 [0,26; 0,58]	<0,001 ^
PFS po 38 mies.	182/183**	-	-	0,37 [0,25; 0,56]	<0,05

*populacja wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji; **populacja ITT; ^one-sided.

Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby.



Przeżycie wolne od progresji

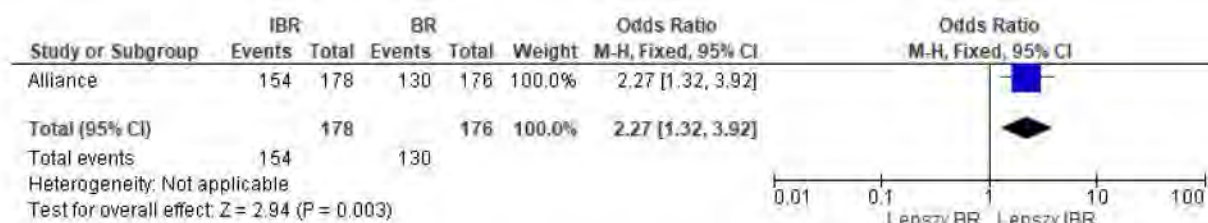
W badaniu Alliance (mediana okresu obserwacji 38 mies.) w grupie chorych leczonych ibrutinibem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem odsetki chorych przeżywających bez progresji

choroby po 2 latach (OR=2,27 [95%CI: 1,32; 3,92], $p=0,03$; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,21], $p=0,03$; NNT_{38 mies.}=8 [95%CI: 5; 23]).

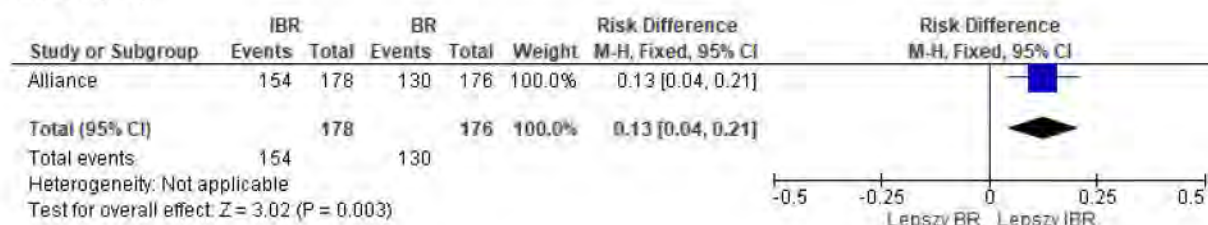
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji po 2 latach.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeżycie wolne od progresji po 2 latach	178/176	2,27 [1,32; 3,92]	0,003	0,13 [0,04; 0,21]	0,003	8 [5; 23]

Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji po 2 latach (OR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji po 2 latach (RD).



5.1.1.1 Subpopulacje

W badaniu przedstawiono również wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycie wolne od progresji choroby, w wybranych subpopulacjach chorych (patrz poniższa tabela).

Wyniki w subpopulacji chorych z delecją 17p lub 11q wskazują na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (HR=0,26 [95%CI: 0,12; 0,56]), co jest spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji oraz populacji ITT (patrz wyżej).

Zarówno w subpopulacji chorych z delecją 17p, jak i w subpopulacji chorych bez mutacji IGHV mediana przeżycia wolnego od progresji u chorych leczonych IBR nie została

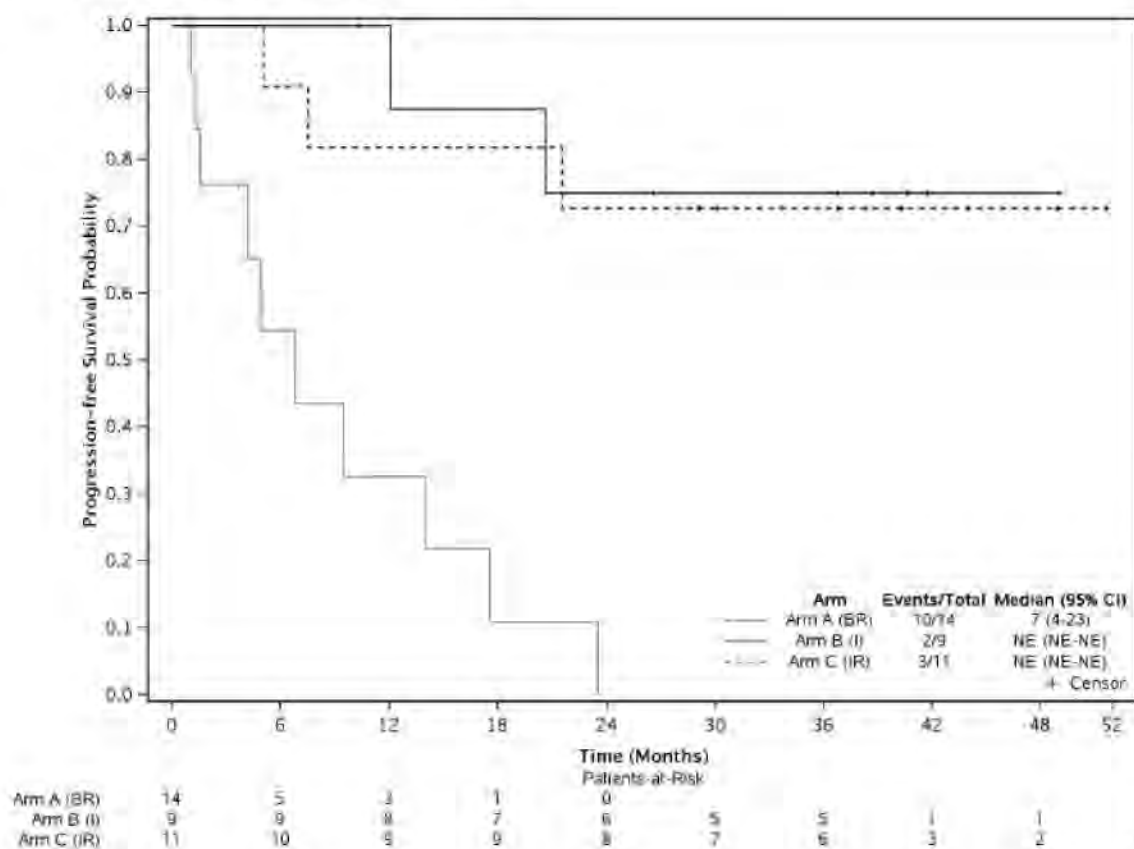
osiągnięta, analogiczne jak w populacji całkowitej. W grupie BR mediana PFS w subpopulacji chorych z delecją 17p wyniosła 7 mies., a w subpopulacji chorych bez mutacji IGHV - 39 mies. (patrz poniższa tabela).

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych.

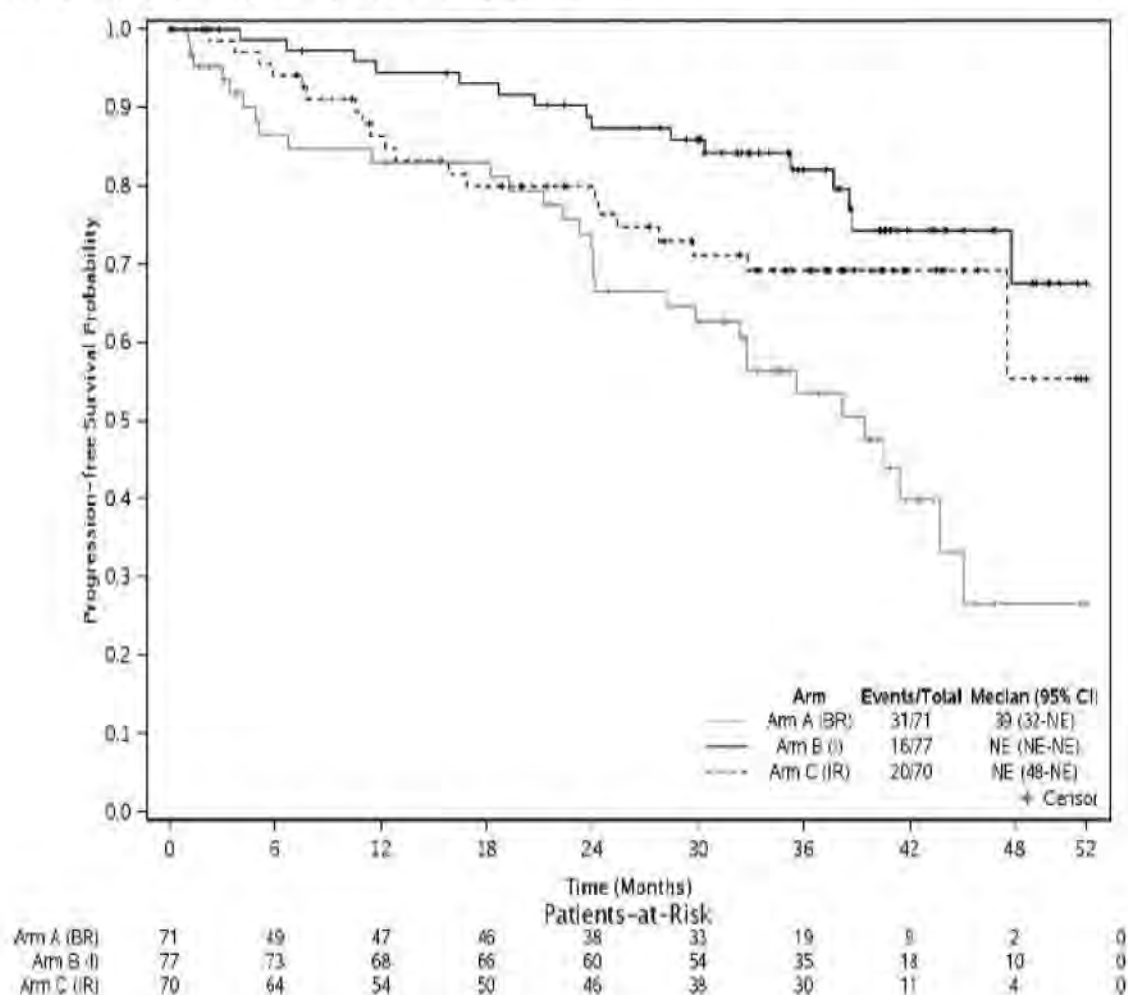
Badanie, grupa	Subpopulacja	Liczebność, N	Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana [95%CI]
Alliance IBR BR	chorzy z delecją 17p lub 11q	bd bd	HR=0,26 [0,12; 0,56], p<0,05
Alliance IBR BR	chorzy z delecją 17p	9 14	nie osiągnięto 7 [4; 23]
Alliance IBR BR	chorzy bez mutacji IGHV	77 71	nie osiągnięto 39 [32; nie osiągnięto]

bd-brak danych.

Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby - subpopulacja chory z delecją 17p.



Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby - subpopulacja chory bez mutacji IGHV.



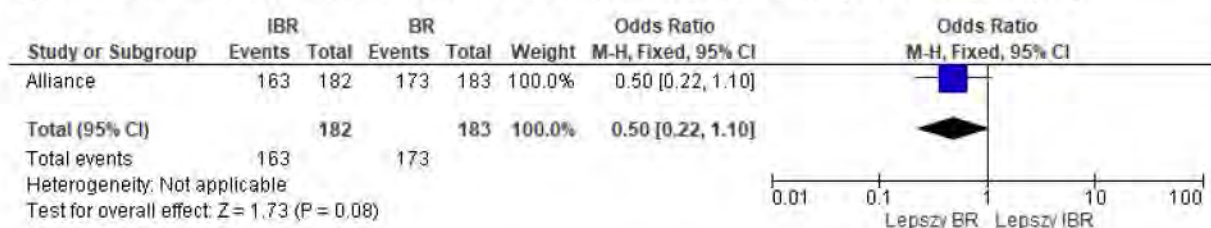
5.1.2 Przeżycie całkowite

W badaniu Alliance (mediana okresu obserwacji 38 mies.) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych przeżywających po 2 latach w grupie IBR i w grupie BR (OR=0,50 [95%CI: 0,22; 1,10], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], p=ns; NNT_{38 mies.}=na).

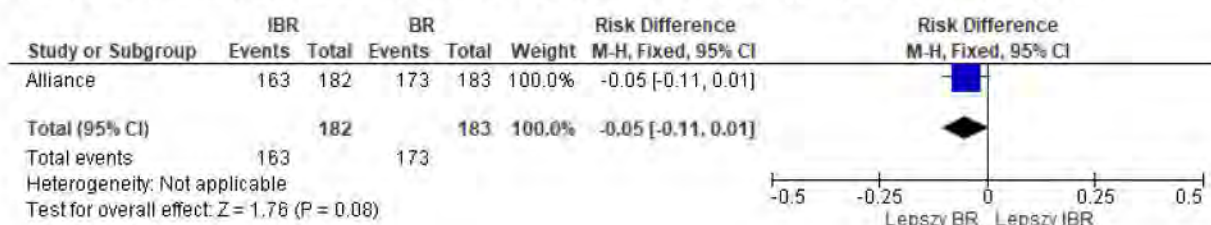
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeżycie całkowite po 2 latach	182/183	0,50 [0,22; 1,10]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na

Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie całkowite (OR).



Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie całkowite (RD).



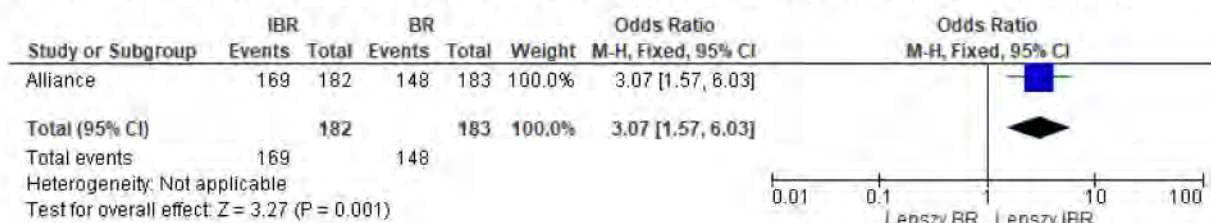
5.1.3 Odpowiedź na leczenie

Wyniki analizy skuteczności w badaniu Alliance (mediana okresu obserwacji 38 mies.) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie podczas stosowanie ibrutinibu niż podczas stosowania bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (OR=3,07 [95%CI: 1,57; 6,03], p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,0006; NNT_{38 mies.}=9 [95%CI: 6; 20]).

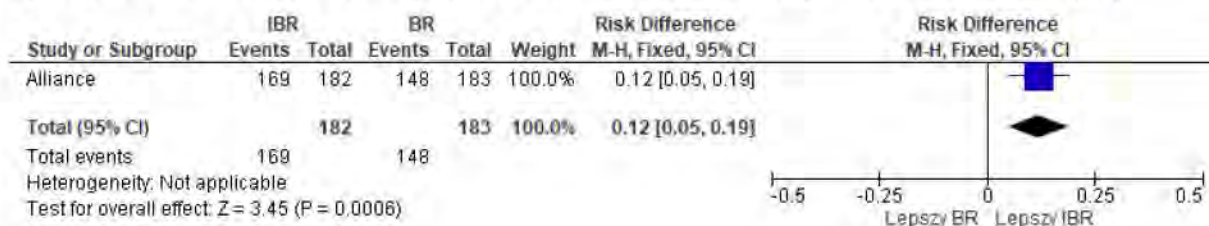
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie	178/176	3,07 [1,57; 6,03]	0,001	0,12 [0,05; 0,19]	0,0006	9 [6; 20]

Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Odpowiedź na leczenie (RD).



5.2 IBR vs CHB - porównanie bezpośrednie

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego ibrutynibu (IBR) z chlorambucylem (CHB) na podstawie badanie RESONATE-2 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - przeżycie wolne od progresji.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji po 5 latach, n** (%)
RESONATE-2*		HR=0,146 [95%CI: 0,098; 0,218], p<0,05	
IBR	136	nie osiągnięto	95 (70)
CHB	133	15,0 [10,2; 19,4]	16 (12)

IBR-ibrutinib, CHB-chlorambucyl; *przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (publikacja Burger 2020 - mediana okresu obserwacji 60 mies.); **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 30. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - przeżycie całkowite.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie całkowite, mies. mediana [95%CI]	Przeżycie całkowite po 5 latach, n** (%)
RESONATE-2*		HR=0,450 [95%CI: 0,266; 0,761], p<0,05	
IBR	136	nie osiągnięto	113 (83)
CHB	133	nie osiągnięto	90 (68)

IBR-ibrutinib, CHB-chlorambucyl; *przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (publikacja Burger 2020 - mediana okresu obserwacji 60 mies.); **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - odpowiedź na leczenie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie, n* (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie#, n* (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n* (%)	Węzłowa częściowa odpowiedź na leczenie##, n* (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie z limfocytozą, n* (%)	Choroba stabilna, n* (%)	Progresja choroby, n* (%)
RESONATE-2		^	^^	^^^	^^^	^^^	^^^	^^^
IBR	136	125 (92)	24 (18)	105 (77)	1 (1)	5 (4)	13 (10)	0
CHB	133	49 (37)	2 (2)	45 (34)	0	0	61 (46)	17 (13)

IBR-ibrutinib, CHB-chlorambucyl; *obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji; ^przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (publikacja Burger 2020 - mediana okresu obserwacji 60 mies.); ^^wyniki w grupie IBR dla okresu obserwacji 4 lata (mediana; abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b), wyniki w grupie CHB na podstawie publikacji Burger 2015 (mediana okresu obserwacji: 18,4 mies.); ^^przedstawiono wyniki na podstawie publikacji Burger 2015 (mediana okresu obserwacji: 18,4 mies.); #całkowita odpowiedź na leczenie lub całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją/poprawą morfologii krwi; ##zdefiniowana zgodnie z kryteriami IWCLL jako odpowiedź całkowita na leczenie z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym.

Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - trwała poprawa hematologiczna.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Trwała poprawa hematologiczna** w zależności od parametrów laboratoryjnych, n (%)		
		Liczba płytek krwi	Hemoglobina	Liczba neutrofilii
RESONATE-2*				
IBR	136	37 (27)	62 (46)	45 (33)
CHB	133	15 (11)	27 (20)	14 (11)

IBR-ibrutinib, CHB-chlorambucyl; *wyniki przedstawiono na podstawie publikacji Burger 2015 (mediana okresu obserwacji: 18,4 mies.); **trwała poprawa hematologiczna została określona w protokole i zdefiniowana jako poprawa hematologiczna utrzymująca się ≥ 56 dni bez transfuzji krwi i czynników wzrostu mierzona jako $\geq 50\%$ poprawa w stosunku do wartości wyjściowej (lub dla hemoglobiny poprawa o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej) lub hemoglobina >11 g/dl, liczba płytek krwi $>100\,000/\text{mm}^3$ lub liczba neutrofilii $>1\,500$ komórek/ mm^3 .

Tab. 33. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - jakość życia, cz.1.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zależności od kwestionariusza, n** (%)		
		EQ-5D-5L (użyteczność)	EQ-5D-5L VAS	FACIT-F
RESONATE-2*				
IBR	136	82 (60)	88 (65)	86 (63)
CHB	133	59 (44)	69 (52)	70 (53)

IBR-ibrutinib, CHB-chlorambucyl; EQ-5D-5L- *EuroQol five dimension, five level*; VAS-*Visual Analog Scale*; FACIT-F- *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; *wyniki przedstawiono na podstawie publikacji Burger 2020 (mediana okresu obserwacji: 60 mies.); ** obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

5.2.1 Przeżycie wolne od progresji

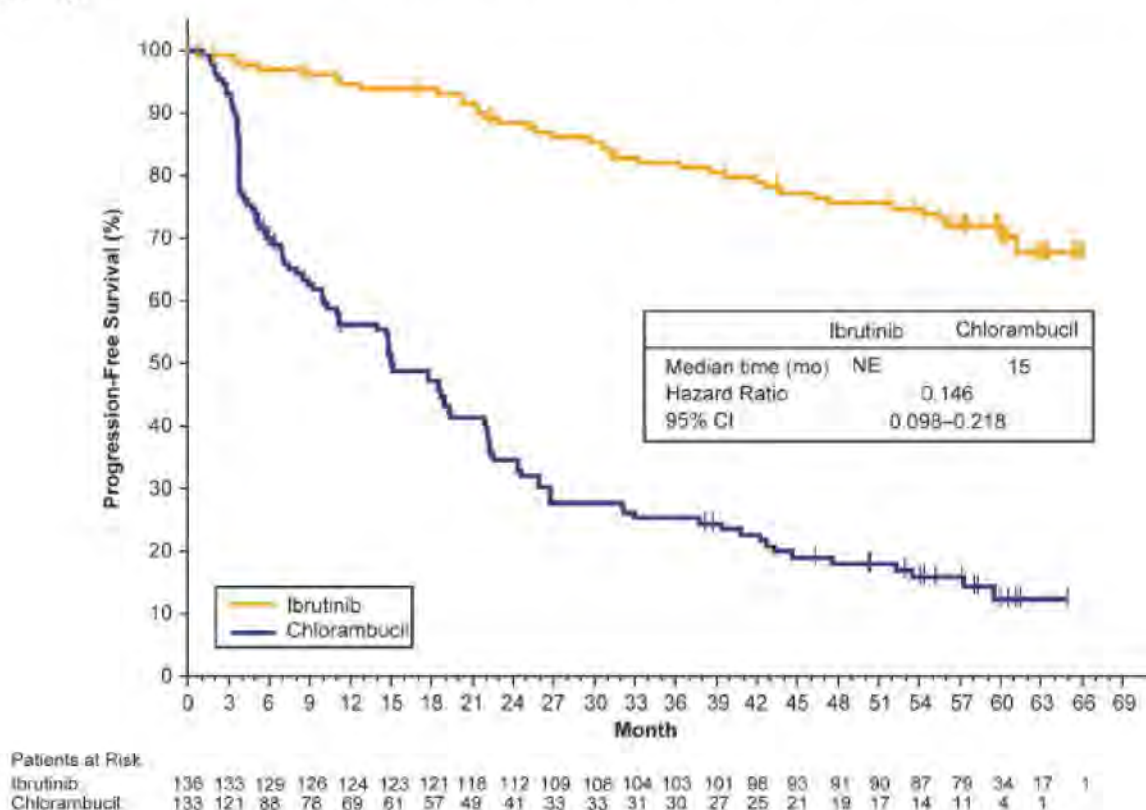
Wyniki analizy skuteczności w badaniu RESONATE-2 (publikacja Burger 2020 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 60 mies.) wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść ibrutinibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,146 [95%CI: 0,098; 0,218], $p<0,05$).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Punkt końcowy	N _i /N _k	IBR, mies., mediana [95% CI]	CHB, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS po 60 mies.*	136/133	nie osiągnięto	15,0 [10,2; 19,4]	0,146 [0,098; 0,218]	<0,05

*publikacja Burger 2020.

Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji choroby.



Przeżycie wolne od progresji

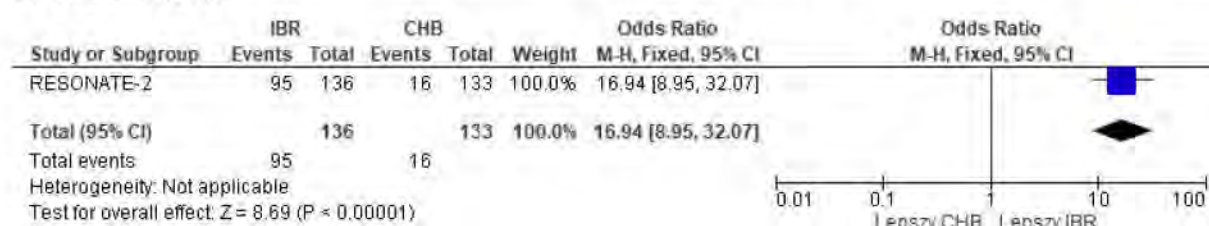
W badaniu RESONATE-2 (publikacja Burger 2020 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 60 mies.) w grupie chorych leczonych ibrutinibem (IBR) wykazano istotnie

statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem (CHB) odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 5 latach (OR=16,94 [95%CI: 8,95; 32,07], $p<0,00001$; RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,67], $p<0,00001$; NNT_{60 mies.}=1 [95%CI: 1; 2]).

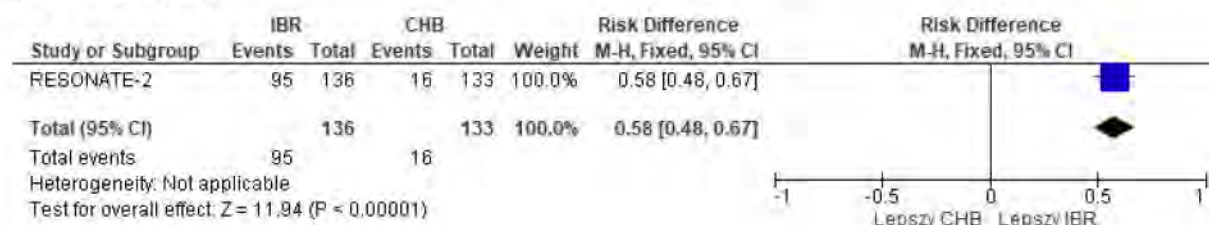
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji po 5 latach.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeżycie wolne od progresji po 5 latach	136/133	16,94 [8,95; 32,07]	<0,00001	0,58 [0,48; 0,67]	<0,00001	1 [1; 2]

Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji po 5 latach (OR).



Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji po 5 latach (RD).



5.2.1.1 Subpopulacje

W badaniu RESONATE-2 przedstawiono również wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycie wolne od progresji choroby, w wybranych subpopulacjach chorych (patrz poniższa tabela).

Wyniki w subpopulacji chorych z cechami prognostycznymi wysokiego ryzyka (mutacja TP53, delecja 11q i /lub brak mutacji IGHV) oraz w subpopulacji chorych bez mutacji IGHV wskazują na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem (odpowiednio: $HR_1=0,083$ [95%CI: 0,047; 0,145], $p<0,05$; $HR_2=0,105$ [95%CI: 0,058; 0,190], $p<0,05$), co jest spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT (patrz wyżej).

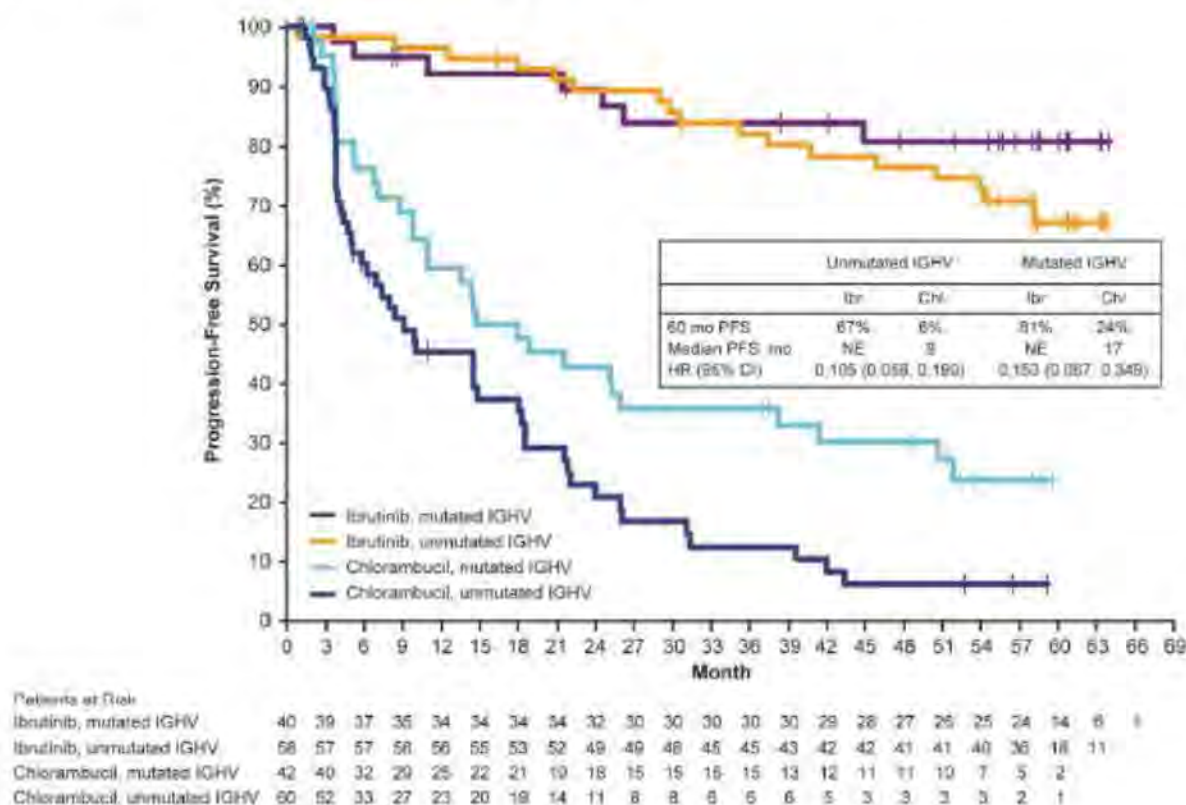
W subpopulacji chorych z mutacją TP53 lub „typem dzikim” TP53 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,866 [95%CI: 0,264; 2,846], p=ns).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych.

Badanie, grupa	Subpopulacja	Liczebność, N	Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana [95%CI]
RESONATE-2 IBR CHB	chorzy z cechami prognostycznymi wysokiego ryzyka (mutacja TP53, delecja 11q i /lub brak mutacji IGHV)	143 bd bd	HR=0,083 [0,047; 0,145], p<0,05
RESONATE-2 IBR CHB	chorzy bez mutacji IGHV	118 bd bd	HR=0,105 [0,058; 0,190], p<0,05 nie osiągnięto
RESONATE-2 IBR CHB	chorzy z mutacją TP53 lub „typem dzikim” TP53	bd bd	HR=0,866 [0,264; 2,846], p=ns nie osiągnięto bd

bd-brak danych.

Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji choroby - subpopulacja chory bez mutacji IGHV.



5.2.2 Przeżycie całkowite

W badaniu RESONATE-2 (publikacja Burger 2020 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 60 mies.) wykazano istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem (HR=0,450 [95%CI: 0,266; 0,761], $p<0,05$).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	N _i /N _k	IBR, mies., mediana [95% CI]	CHB, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS po 60 mies.	136/133	nie osiągnięto	nie osiągnięto	0,450 [0,266; 0,761]	<0,05

*publikacja Burger 2020.

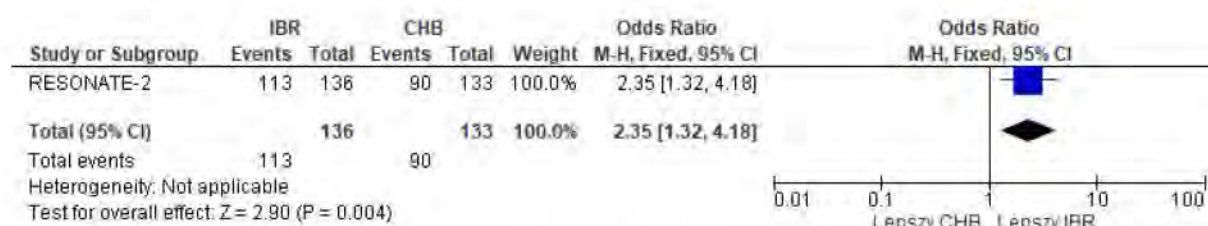
Przeżycie całkowite

W badaniu RESONATE-2 (publikacja Burger 2020 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 60 mies.) w grupie IBR wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie CHB odsetki chorych przeżywających po 5 latach (OR=2,35 [95%CI: 1,32; 4,18], $p=0,004$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,26], $p=0,003$; NNT_{60 mies.}=6 [95%CI: 3; 18]).

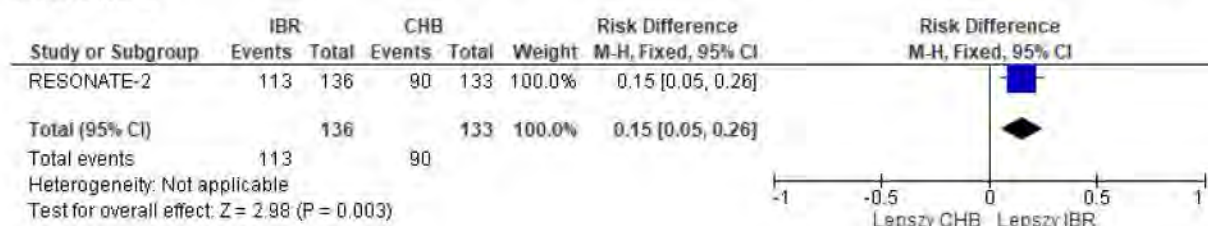
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite po 5 latach.

Punkt końcowy	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeżycie całkowite po 5 latach	136/133	2,35 [1,32; 4,18]	0,004	0,15 [0,05; 0,26]	0,003	6 [3; 18]

Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite po 5 latach (OR).



Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite po 5 latach (RD).



5.2.2.1 Subpopulacje

W subpopulacji chorych z cechami prognostycznymi wysokiego ryzyka (mutacja TP53, delecja 11q i /lub brak mutacji IGHV) odsetki chorych przeżywających po 5 latach wyniosły 84% w grupie chorych leczonych ibrutinibem oraz 62% w grupie chorych leczonych chlorambucylem (HR=0,376 [0,180; 0,786], $p<0,05$).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite - analiza w subpopulacjach chorych.

Badanie, grupa	Subpopulacja	Liczebność, N	Przeżycie całkowite po 5 latach, %
RESONATE-2	chorzy z cechami prognostycznymi	143	HR=0,376 [0,180; 0,786], $p<0,05$
IBR	wysokiego ryzyka	bd	84%
CHB	(mutacja TP53, delecja 11q i /lub brak mutacji IGHV)	bd	62%

5.2.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu RESONATE-2 (publikacja Burger 2020 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 60 mies.) ogólna odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem (OR=19,48 [95%CI: 9,58; 36,92], $p<0,00001$; RD=0,55 [95%CI: 0,46; 0,64], $p<0,00001$; NNT_{60 mies.}=1 [95%CI: 1; 2]).

Wyniki przedłużonej obserwacji dla ibrutinibu (mediana okresu obserwacji 4 lata; abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem (OR=14,04 [95%CI: 3,25; 60,70], $p=0,0004$; RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23], $p<0,00001$; NNT_{4 lata}=6 [95%CI: 4; 10]).

Dla okresu obserwacji 18,4 miesięcy (mediana, publikacja Burger 2015) częściowa odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie IBR niż w grupie CHB (OR=6,62 [95%CI: 3,87; 11,34], $p<0,00001$; RD=0,43 [95%CI: 0,33; 0,54], $p<0,00001$; NNT_{18,4 mies.}=2 [95%CI: 1; 3]). Częstości występowania węzłowej częściowej odpowiedzi na leczenie były porównywalne w obu analizowanych grupach. W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie z limfocytozą w odniesieniu do parametru bezwzględnego w grupie IBR wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie CHB odsetki chorych uzyskujących odpowiedź, a w przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (OR=11,17 [95%CI: 0,61; 203,98], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,002; 0,007], $p=0,04$; NNT_{18,4 mies.}=27 [95%CI: 14; 432]).

W grupie chorych leczonych chlorambucylem obserwowano istotnie statystycznie większą częstość występowania stabilizacji choroby (OR=0,12 [95%CI: 0,06; 0,24], $p<0,00001$; RD=-0,36 [95%CI: -0,46; -0,27], $p<0,00001$; NNT_{18,4 mies.}=na), jak również progresji choroby

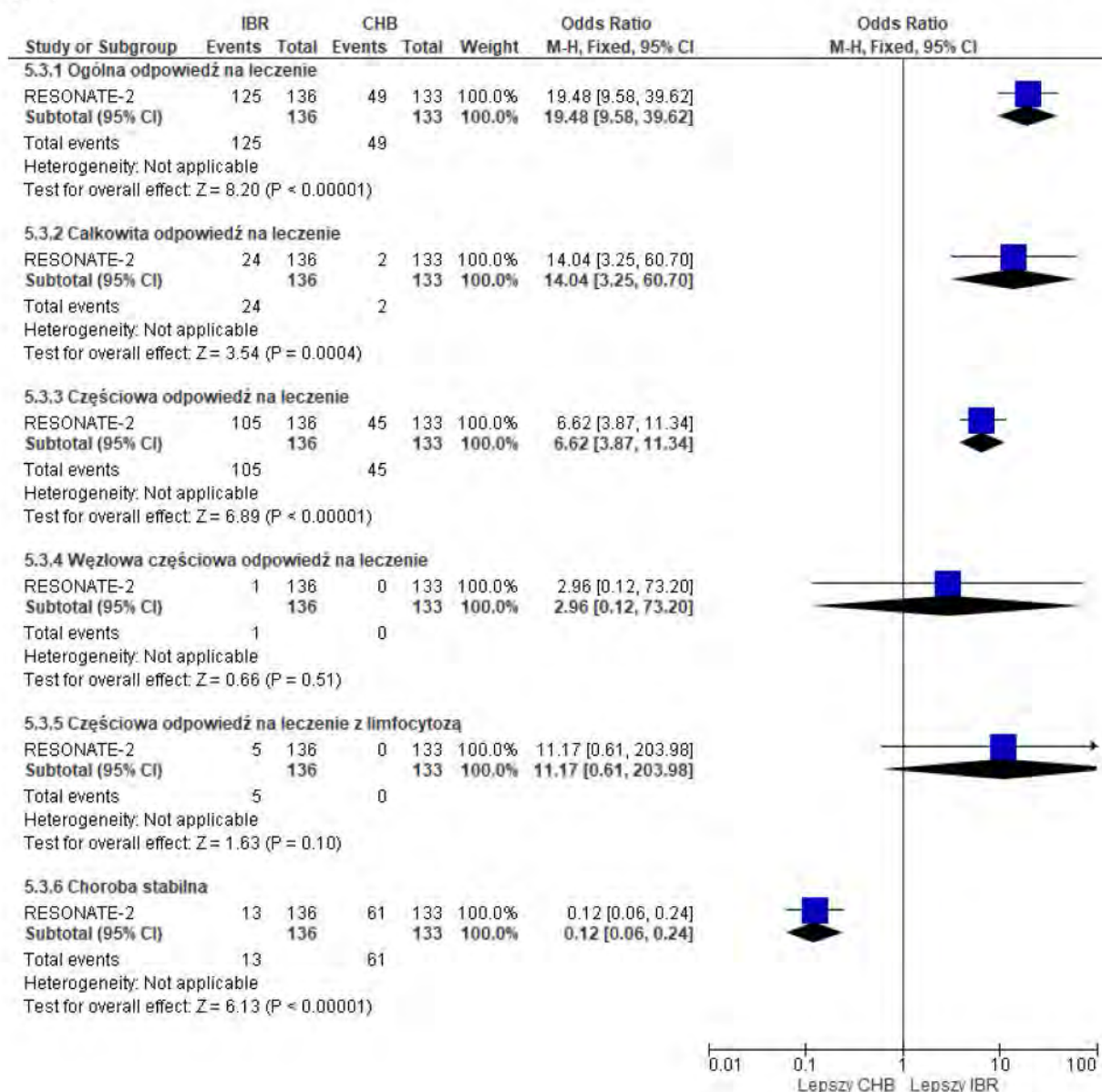
(OR=0,02 [95%CI: 0,00; 0,41], $p=0,01$; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], $p<0,0001$; NNH_{18,4} mies.=na).

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie.

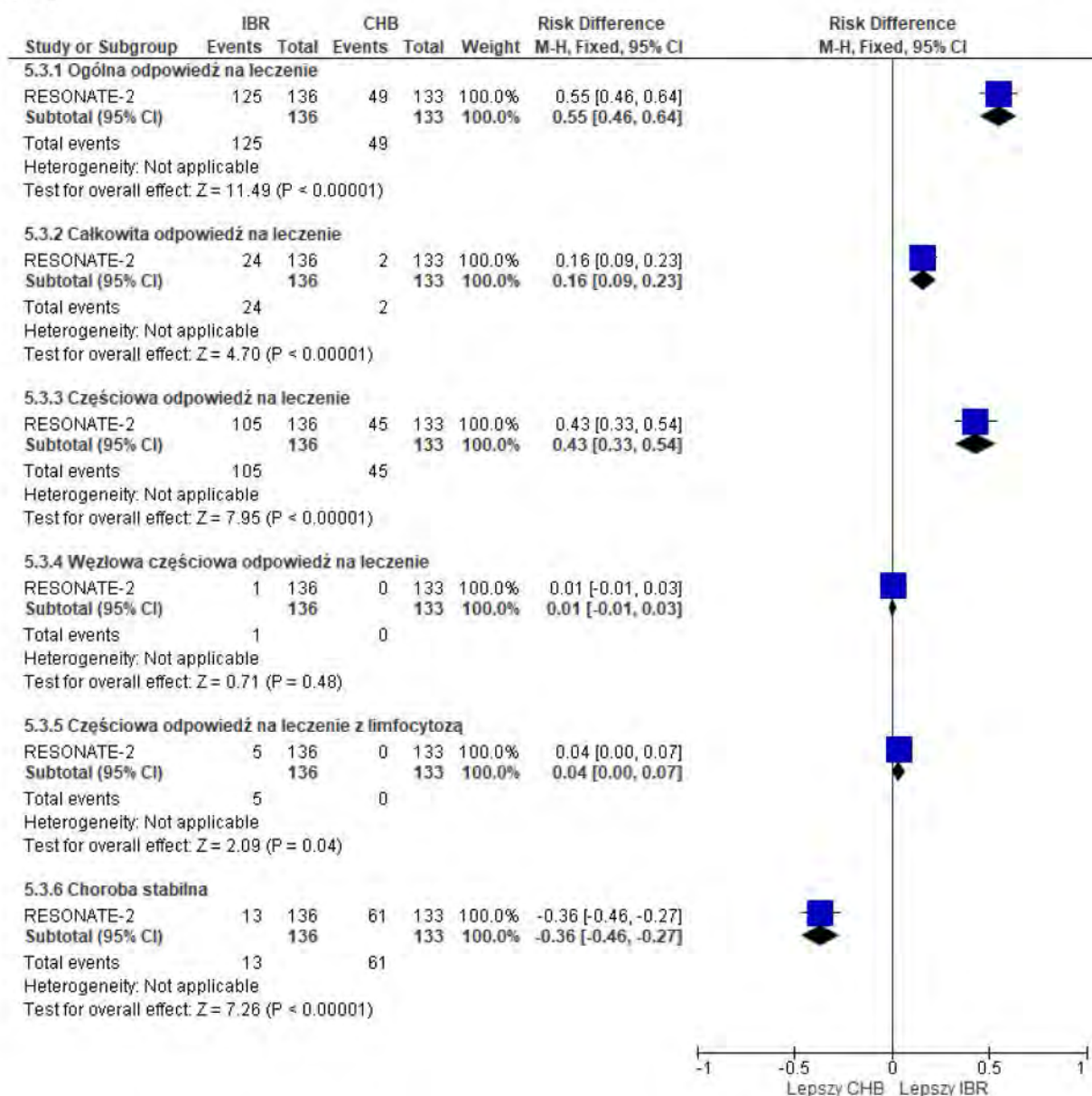
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT/NNH [95%CI]
Okres obserwacji: 60 mies. (mediana)*						
Ogólna odpowiedź na leczenie	136/133	19,48 [9,58; 36,92]	<0,00001	0,55 [0,46; 0,64]	<0,00001	1 [1; 2]
Okres obserwacji: 4 lata (mediana)**						
Całkowita odpowiedź na leczenie#	136/133	14,04 [3,25; 60,70]	0,0004	0,16 [0,09; 0,23]	<0,00001	6 [4; 10]
Okres obserwacji: 18,4 mies. (mediana)***						
Częściowa odpowiedź na leczenie	136/133	6,62 [3,87; 11,34]	<0,00001	0,43 [0,33; 0,54]	<0,00001	2 [1; 3]
Węzłowa częściowa odpowiedź na leczenie##	136/133	2,96 [0,12; 73,20]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie z limfocytozą	136/133	11,17 [0,61; 203,98]	ns	0,04 [0,002; 0,007]	0,04	27 [14; 432]
Choroba stabilna	136/133	0,12 [0,06; 0,24]	<0,00001	-0,36 [-0,46; -0,27]	<0,00001	na
Progresja choroby	136/133	0,02 [0,00; 0,41]	0,01	-0,13 [-0,19; -0,07]	<0,0001	na

*wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (publikacja Burger 2020); **wyniki w grupie IBR dla okresu obserwacji 4 lata (mediana; abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b), wyniki w grupie CHB na podstawie publikacji Burger 2015 (mediana okresu obserwacji: 18,4 mies.); ***wyniki na podstawie publikacji Burger 2015; #całkowita odpowiedź na leczenie lub całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją/poprawą morfologii krwi; ##zdefiniowana zgodnie z kryteriami IWCLL jako odpowiedź całkowita na leczenie z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym.

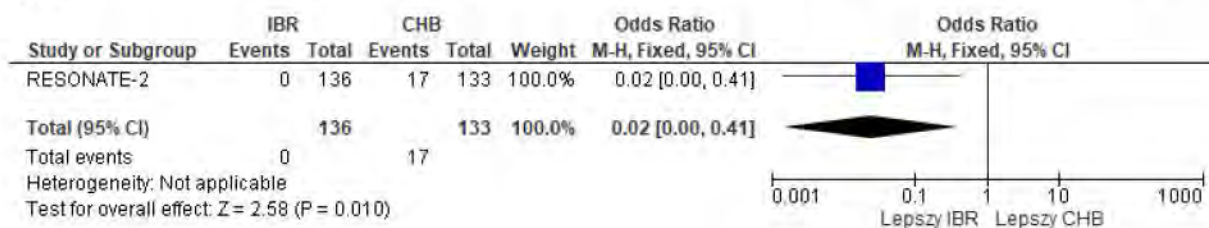
Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (OR).



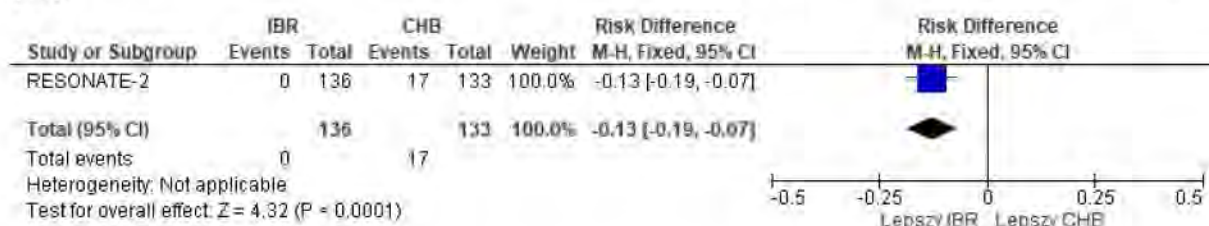
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (RD).



Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (OR).



Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (RD).



5.2.4 Parametry hematologiczne

W badaniu RESONATE-2 (publikacja Burger 2015 - mediana okresu obserwacji 18,4 mies.) w grupie chorych leczonych ibrutinibem wykazano istotnie statystycznie większe odsetki chorych uzyskujących poprawę parametrów hematologicznych:

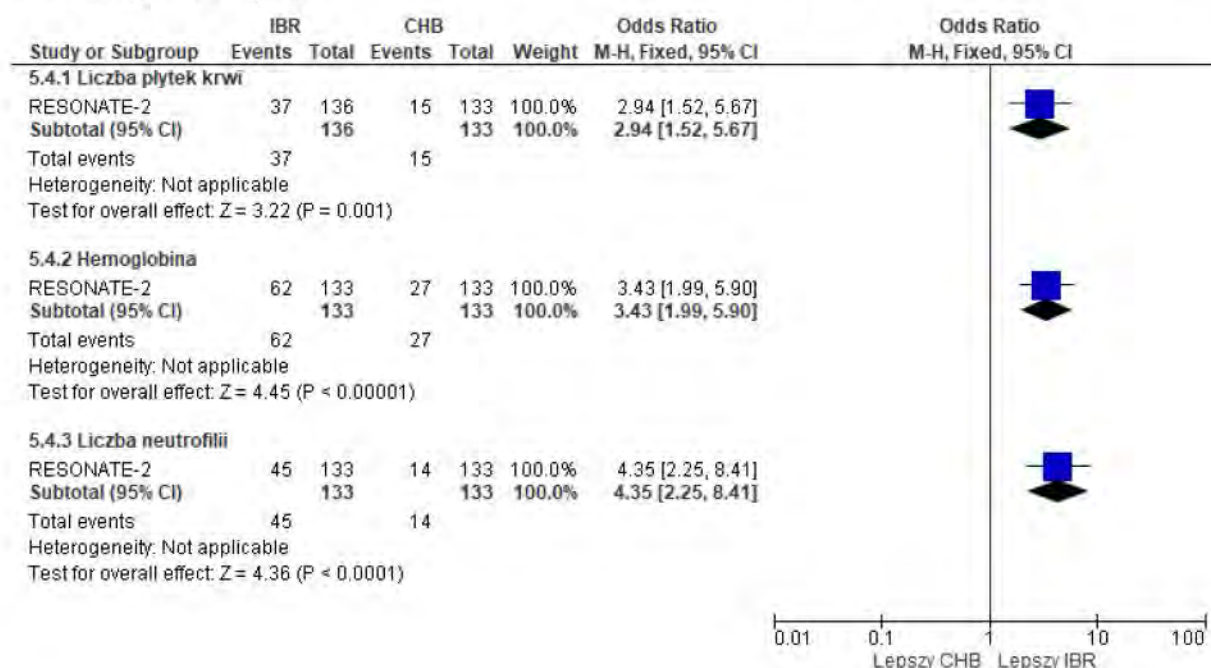
- liczby płytek krwi (OR=2,94 [95%CI: 1,52; 5,67], p=0,001; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], p=0,0007; NNH_{18,4 mies.}=6 [95%CI: 3; 14]);
- hemoglobiny (OR=3,43 [95%CI: 1,99; 5,90], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,37], p<0,00001; NNH_{18,4 mies.}=3 [95%CI: 2; 6]);
- liczby neutrofilii (OR=4,35 [95%CI: 2,25; 8,41], p<0,0001; RD=0,23 [95%CI: 0,14; 0,33], p<0,00001; NNH_{18,4 mies.}=4 [95%CI: 3; 7]).

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Poprawa parametrów hematologicznych (liczby płytek krwi, hemoglobiny, liczby neutrofilii).

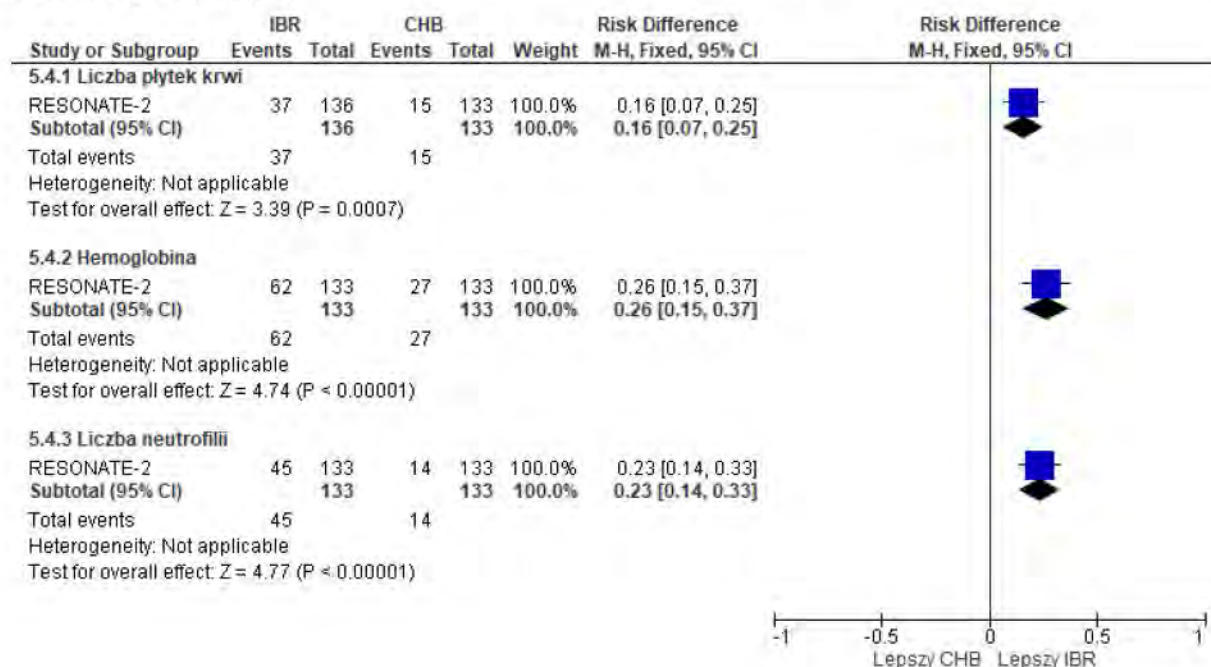
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Liczba płytek krwi	136/133	2,94 [1,52; 5,67]	0,001	0,16 [0,07; 0,25]	0,0007	6 [3; 14]
Hemoglobina	136/133	3,43 [1,99; 5,90]	<0,00001	0,26 [0,15; 0,37]	<0,00001	3 [2; 6]
Liczba neutrofilii	136/133	4,35 [2,25; 8,41]	<0,0001	0,23 [0,14; 0,33]	<0,00001	4 [3; 7]

Wyniki w zakresie poprawy parametrów hematologicznych przedstawiono na podstawie publikacji Burger 2015 (mediana okresu obserwacji 18,4 mies.)

Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Poprawa parametrów hematologicznych (OR).



Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Poprawa parametrów hematologicznych (RD).



5.2.5 Jakość życia

W badaniu RESONATE-2 (publikacja Burger 2020 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 60 mies.) w grupie chorych leczonych ibrutynibem wykazano istotnie statystycznie większe odsetki chorych uzyskujących poprawę jakości życia mierzonej według kwestionariusza EQ-5D-5L (OR=1,90 [95%CI: 1,17; 3,09], p=0,009; RD=0,16 [95%CI: 0,04; 0,28], p=0,008; NNT_{60 mies.}=6 [95%CI: 3; 24]) oraz EQ-5D-5L VAS (OR=1,70 [95%CI: 1,04; 2,77], p=0,03; RD=0,13 [95%CI: 0,01; 0,25], p=0,03; NNT_{60 mies.}=7 [95%CI: 4; 87]).

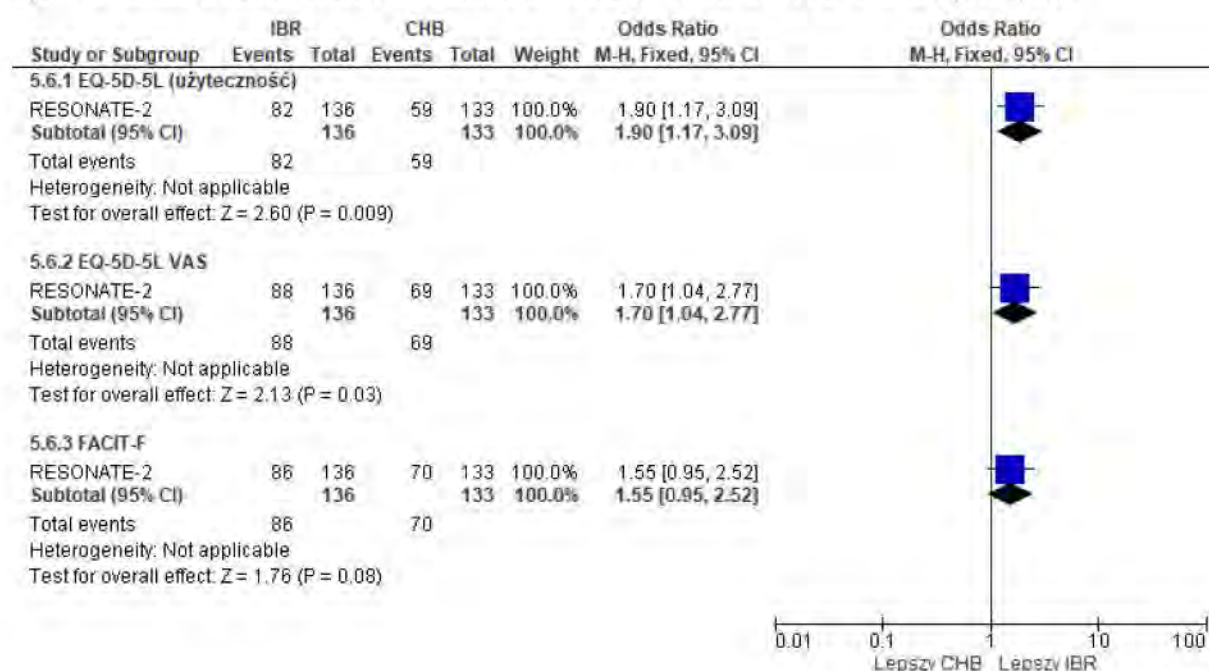
Odsetki chorych uzyskujących poprawę wg kwestionariusza FACIT-F były większe w IBR niż w grupie CHB, ale wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (OR=1,55 [95%CI: 0,95; 2,52], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,01; 0,22], p=ns; NNT_{60 mies.}=na).

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Jakość życia.

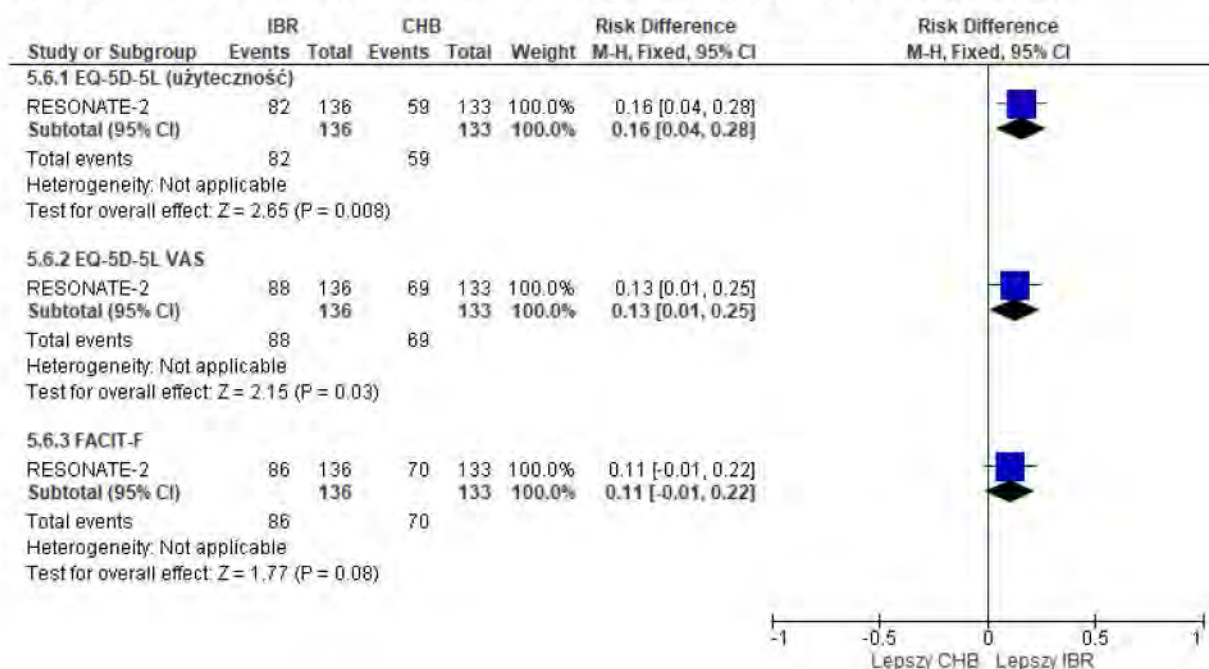
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
EQ-5D-5L	136/133	1,90 [1,17; 3,09]	0,009	0,16 [0,04; 0,28]	0,008	6 [3; 24]
EQ-5D-5L VAS	136/133	1,70 [1,04; 2,77]	0,03	0,13 [0,01; 0,25]	0,03	7 [4; 87]
FACIT-F	136/133	1,55 [0,95; 2,52]	ns	0,11 [-0,01; 0,22]	ns	na

Wyniki w zakresie poprawy jakości życia przedstawiono na podstawie publikacji Burger 2020 (mediana okresu obserwacji 60 mies.)

Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Jakość życia (OR).



Ryc. 39. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Jakość życia (RD).



5.3 IBR vs CHB+OBI - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie ibrutynibu (IBR) ze schematem CHB+OBI przeprowadzono w oparciu o badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). W tym celu wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.8).

Szczegółowe wyniki porównania IBR z CHB przedstawiono powyżej w rozdz. 5.2.

Wyniki porównań IBR vs CHB oraz CHB vs CHB+OBI (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiającym porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 43. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji, mies., HR [95%CI], p	Przeżycie całkowite, mies., HR [95%CI], p
IBR vs CHB			
RESONATE-2*			
IBR	136	0,146 [0,098; 0,218], p<0,05	0,450 [0,266; 0,761], p<0,05
CHB	133		
CHB+OBI vs CHB			
CLL11**			
CHB+OBI	238	0,21 [0,16; 0,28], p<0,0001	0,68 [0,49; 0,94], p=0,0196
CHB	118		

*mediana okresu obserwacji 60 mies. (publikacja Burger 2020); **mediana okresu obserwacji 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018).

Tab. 44. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI -cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie#, n* (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie##, n* (%)	Częściowa odpowiedź na leczenie, n* (%)
IBR vs CHB				
RESONATE-2		**	***	***
IBR	136	125 (92)	24 (18)	106 (79)
CHB	133	49 (37)	2 (2)	45 (34)
CHB+OBI vs CHB				
CLL11^^				
CHB+OBI	238	184 (77,3)	53 (22)	131 (55)
CHB	118	37 (31)	0	37 (31)

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji; **wyniki w grupie IBR dla okresu obserwacji 4 lata (mediana; abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b), wyniki w grupie CHB na podstawie publikacji Burger 2015 (mediana okresu obserwacji: 18,4 mies.); ***mediana okresu obserwacji 18,4 mies. (publikacja Burger 2015); ^^mediana okresu obserwacji 23 miesiące (publikacja Goede 2014); #odsetki w badaniu CLL1 przyjęto jako sumę odsetków

dla całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie; ##całkowita odpowiedź na leczenie lub całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją morfologii krwi/szpiku kostnego (w zależności od badania); ###częściowa odpowiedź na leczenie w badaniu CLL obejmuje węzłową częściową odpowiedź na leczenie; w badaniu RESONATE-2 węzłową częściową odpowiedź raportowano oddzielnie; odsetki w badaniu RESONATE-2 przyjęto jako sumę odsetków dla częściowej i węzłowej części odpowiedzi na leczenie.

5.3.1 Przeżycie wolne od progresji

Wyniki porównania pośredniego wskazując na różnicę na korzyść ibrutynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], p=ns).

Tab. 45. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI HR [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	238 118	0,21 [0,16; 0,28], p<0,0001	
IBR CHB	1	136 133	0,146 [0,098; 0,218], p<0,05	0,70 [0,43; 1,13], p=ns

5.3.2 Przeżycie całkowite

Wyniki porównania pośredniego wskazując na różnicę na korzyść ibrutynibu w zakresie przeżycia całkowitego, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], p=ns).

Tab. 46. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Przeżycie całkowite.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI HR [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	238 118	0,68 [0,49; 0,94], p=0,0196	
IBR CHB	1	136 133	0,450 [0,266; 0,761], p<0,05	0,66 [0,36; 1,23], p=ns

5.3.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośrednie wskazują na istotnie statystycznie większe w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI odsetki chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w odniesieniu do parametru względnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru bezwzględnego (OR=2,61 [95%CI: 1,13; 6,02], p<0,05; RD=0,09 [95%CI: -0,05; 0,23], p=ns).

Tab. 47. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Ogólna odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	238 118	7,46 [4,56; 12,22], p<0001 0,46 [0,36; 0,56], p<0,0001	
IBR CHB	1	136 133	19,48 [9,58; 36,92], p<0,00001 0,55 [0,46; 0,64], p<0,00001	2,61 [1,13; 6,02], p<0,05 0,09 [-0,05; 0,23], p=ns

5.3.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośrednie wskazują porównywalną częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR i w grupie CHB+OBI (OR=0,21 [95%CI: 0,01; 4,90], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,15; 0,03], p=ns).

Tab. 48. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Całkowita odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	238 118	67,20 [4,11; 1098,90], p=0,0032 0,22 [0,17; 0,28], p<0,0001	
IBR CHB	1	136 133	14,04 [3,25; 60,70], p=0,0004 0,16 [0,09; 0,23], p<0,00001	0,21 [0,01; 4,90], p=ns -0,06 [-0,15; 0,03], p=ns

5.3.5 Częściowa odpowiedź na leczenia

Wyniki porównania pośrednie wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR w porównaniu z CHB+OBI (OR=2,67 [95%CI: 1,30; 5,47], p<0,05; RD=0,21 [95%CI: 0,06; 0,36], p<0,05).

Tab. 49. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Całkowita odpowiedź na leczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	238 118	2,68 [1,68; 4,27], p<0,0001 0,24 [0,13; 0,34], p<0,0001	
IBR CHB	1	136 133	7,15 [4,14; 12,34], p<0,0001 0,45 [0,34; 0,55], p<0,0001	2,67 [1,30; 5,47], p<0,05 0,21 [0,06; 0,36], p<0,05

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: 1 badania bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie Alliance) i 1 badania bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem chlorambucylu (badanie RESONATE-2).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ze schematem CHB+OBI było możliwe poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 41. Schemat porównania pośredniego IBR z CHB+OBI.



W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3, 4 lub 5,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3, 4 lub 5,
- zgony.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- Alliance: 30 miesięcy (abstrakt Woyach 2018) lub 38 miesięcy (publikacja Woyach 2018)
- RESONATE-2: 18,4 miesięcy (publikacja Burger 2015), 29 miesięcy (publikacja Barr 2018), 4 lata (abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b) lub 60 miesięcy (publikacja Burger 2020),

- CLL11: CHB vs CHB+OBI - 13,6 mies. vs 14,5 mies. (etap I analizy⁹), 23 mies. (publikacja Goede 2014¹⁰), przedłużona obserwacja¹¹ (publikacja Goede 2015a), 42,4 mies. (abstrakty Follows 2016 i Goede 2015b), 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018).

Dla badania Alliance uwzględniono wyniki z najdłuższego okresu obserwacji, natomiast dla badania RESONATE-2 uwzględniono wyniki dla okresu obserwacji równego 18,4 mies. na podstawie publikacji Burger 2015, w której zestawiono wyniki dla ibrutynibu i chlorambucylu. W pozostałych publikacjach do badania RESONATE-2, tj. dla dłuższych okresów obserwacji, przedstawione zostały jedynie zdarzenia niepożądane występujące u chorych leczonych ibrutynibem. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla ibrutynibu dla okresu obserwacji 60 mies. (mediana) na podstawie publikacji Burger 2020 przedstawiono w rozdz. 13.1.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

6.1 IBR vs BR

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego ibrutynibu (IBR) oraz bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) na podstawie badania Alliance przedstawiono w poniższej tabeli.

Autorzy badania Alliance wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zarówno ibrutynibem, jak i bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem były szeroko opisywano w literaturze, dlatego w badaniu skupiono się jedynie na zdarzeniach niepożądanych o szczególnym znaczeniu stopnia ≥ 3 .

Tab. 51. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR.

Zdarzenia niepożądane*	IBR (N= 180)	BR (N= 176)
Zgon**, n (%)	13 (7)	2 (1)
Zgon (6 cykli)***, n (%)	3 (2)	2 (1)
Nowotwór wtórny	23 [^] (13)	23 [^] (13)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3, n (%)		
Hematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie stopnia ≥ 3	74 (41)	107 (61)
3 stopnia	59 (33)	62 (35)
4 stopnia	15 (8)	45 (26)

⁹ Wyniki badania CLL11 dla I etapu analizy przedstawiono w suplemencie do badania CLL11 (publikacja Goede 2014) - data odcięcia: lipiec 2012.

¹⁰ W publikacji Goede 2014 przedstawiono wyniki dla daty odcięcia Maj 2013 (brak informacji odnośnie okresu obserwacji). Zgodnie z danymi w publikacji Goede 2013 (abstrakt konferencyjny do badania CLL11) mediana okresu obserwacji dla II etapu analizy dla porównania CHB+OBI vs CHB wynosiła 23 miesiące.

¹¹ Data odcięcia: kwiecień 2014; brak danych odnośnie mediany okresu obserwacji.

Zdarzenia niepożądane*	IBR (N= 180)	BR (N= 176)
Anemia stopnia ≥ 3	21 (12)	22 (12)
3 stopnia	20 (11)	22 (12)
4 stopnia	1 (1)	0
Zmniejszona liczba neutrofilii stopnia ≥ 3	27 (15)	71 (40)
3 stopnia	15 (8)	39 (22)
4 stopnia	12 (7)	32 (18)
Zmniejszona liczba płytek krwi stopnia ≥ 3	12 (7)	26 (15)
3 stopnia	9 (5)	16 (9)
4 stopnia	3 (2)	10 (6)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3, n (%)		
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie stopnia ≥ 3	133 (74)	93 (63)
3 stopnia	97 (54)	76 (43)
4 stopnia	12 (7)	20 (11)
5 stopnia	24 (13)	15 (9)
Zgony o nieznanym przyczynie (stopień 5)	7 (4)	2 (1)
Krwawienie ^{^^} stopnia ≥ 3	3 (2)	0
3 stopnia	2 (1)	0
4 stopnia	1 (1)	0
Gorączka neutropeniczna 3 stopnia	3 (2)	13 (7)
Migotanie przedsionków stopnia ≥ 3	17 (9)	5 (3)
3 stopnia	15 (8)	5 (3)
4 stopnia	2 (1)	0
Nadciśnienie stopnia ≥ 3	53 (29)	25 (14)
3 stopnia	53 (29)	24 (14)
4 stopnia	0	1 (1)
Nowotwory wtórne stopnia ≥ 3	10 (6)	7 (4)
3 stopnia	5 (3)	6 (3)
3 stopnia	1 (1)	0
5 stopnia	4 (2)	1 (1)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane - zakażenia stopnia ≥ 3, n (%)		
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane - zakażenia łącznie, stopnia ≥ 3	37 (20)	26 (15)
3 stopnia	29 (16)	17 (10)
4 stopnia	6 (3)	6 (3)
5 stopnia	2 (1)	3 (2)
Infekcje brzucha: zapalenie wyrostka robaczkowego lub zapalenie jelit, 3 stopnia	2 (1)	0
Inne zakażenia lub zarażenia: zapalenie spojówek, zapalenie wątroby, zakażenie wirusem, zapalenie ucha środkowego lub zakażenie z udziałem kości,	14 (8)	8 (5)

Zdarzenia niepożądane*	IBR (N= 180)	BR (N=176)
stawów, węzłów chłonnych, moszny, zęba, skóry lub rana, 3 stopnia		
Infekcje dróg oddechowych: oskrzeli, płuc, lub infekcja górnych dróg oddechowych, stopnia ≥ 3	12 (7)	14 (8)
3 stopnia	11 (6)	14 (8)
5 stopnia	1 (1)	0
Infekcje centralnego układu nerwowego: zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowych, stopnia ≥ 3	2 (1)	1 (1)
3 stopnia	1 (1)	0
4 stopnia	1 (1)	0
5 stopnia	0	1 (1)
Sepsa, stopnia ≥ 3	6 (3)	8 (5)
3 stopnia	5 (3)	6 (3)
4 stopnia	1 (1)	2 (1)
Infekcje dróg moczowych, w tym infekcja pęcherza moczowego, 3 stopnia	4 (2)	3 (2)

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 stanowią sumę zdarzeń stopnia 3, 4 i 5 podanych w publikacji.

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia lub podczas obserwacji wykluczając zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zmianie leczenia (ang. *crossover*); **zgony występujące w trakcie leczenia lub 30 dni po przerwaniu leczenia; ***zgony występujące w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia lub 30 dni po 6 cyklu, w tym 30 dni po przerwaniu leczenia u chorych, którzy nie ukończyli 6 cyklu; ^liczby chorych obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji; ^^krwawienie obejmowały krwawienie z nosa (u trzech pacjentów), krwawienie z nosa i krwotok z jamy ustnej (u jednego pacjenta) oraz krwotok (u czterech pacjentów, w tym jeden ze zdarzeniem stopnia 5).

6.1.1 Zgony

W badaniu Alliance zgony (raportowane w trakcie leczenia lub 30 dni po przerwaniu leczenia) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie IBR w porównaniu do BR (OR=6,77 [95%CI: 1,51; 30,47], $p=0,01$; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10]; $p=0,004$; NNH_{38 mies.}=16 [95%CI: 9; 50]). Istotna różnica w częstościach raportowania zgonów wynika z długości leczenia w obu grupach. Dla analizowanego okresu obserwacji (mediana: 38 mies.) 67% chorych w grupie BR otrzymało 6 pełnych cykli leczenia, a mediana czasu leczenia w grupie IBR wyniosła 32 miesiące, co po uwzględnieniu długości cyklu (28 dni) oraz średniej liczby dni w miesiącu (30 dni) daje ok. 34 cykle IBR.

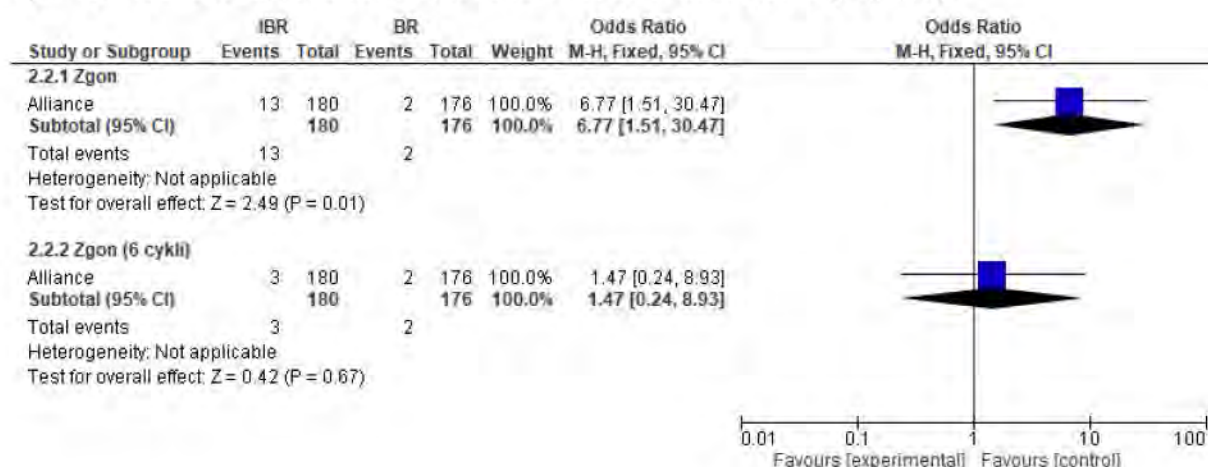
Zgony (raportowane w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia lub 30 dni po 6 cyklu, w tym 30 dni po przerwaniu leczenia w przypadku nieukończenia 6 cyklu) występowały z porównywalną częstością w obu grupach (OR=1,47 [95%CI: 0,24; 8,93], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], $p=ns$; NNH_{6,6 mies.}=16 [95%CI: 9; 50]).

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Zgony.

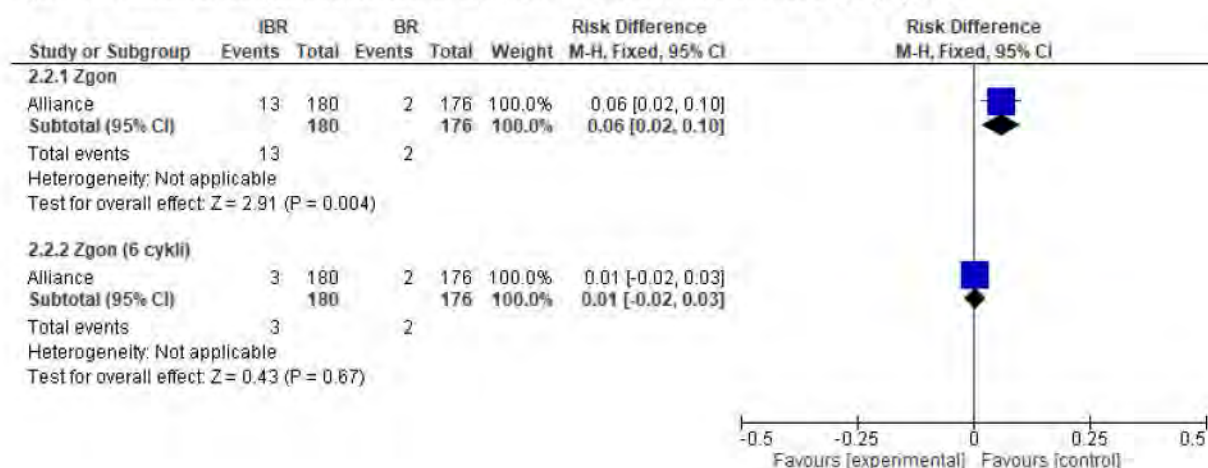
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony*	180/176	6,77 [1,51; 30,47]	0,01	0,06 [0,02; 0,10]	0,004	16 [9; 50]
Zgony (6 cykli)**	180/176	1,47 [0,24; 8,93]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

*występujące w trakcie leczenia lub 30 dni po przerwaniu leczenia; **występujące w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia lub 30 dni po 6 cyklu, w tym 30 dni po przerwaniu leczenia u chorych, którzy nie ukończyli 6 cyklu

Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Zgony (OR).



Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Zgony (RD).



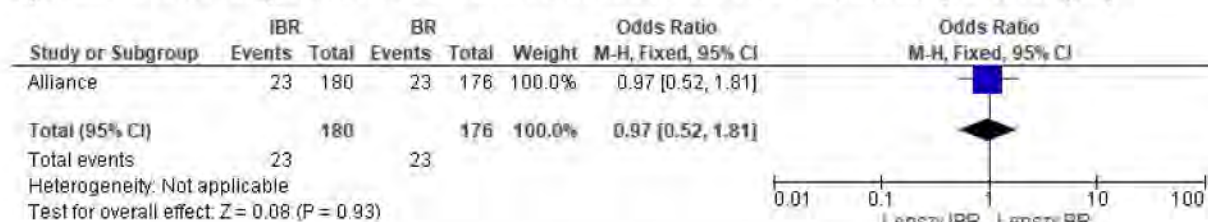
6.1.2 Nowotwory wtórne

W badaniu Alliance częstość występowania nowotworów wtórnych była porównywalna w obu analizowanych grupach (OR=0,97 [95%CI: 0,52; 1,81], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,07; 0,07]; p=ns; NNH_{38 mies.}=na).

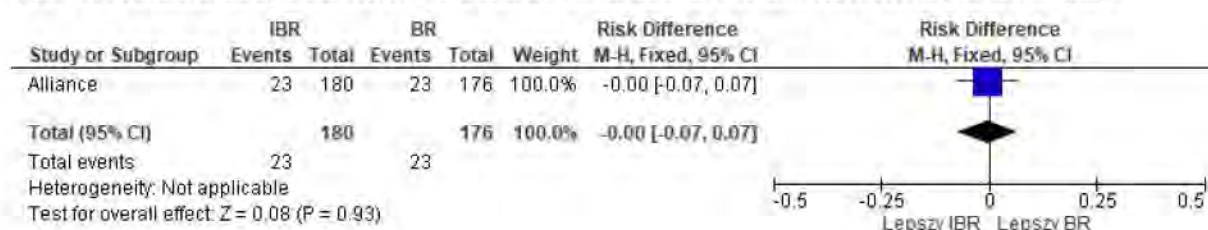
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Nowotwory wtórne.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nowotwory wtórne	180/176	0,97 [0,52; 1,81]	ns	-0,003 [-0,07; 0,07]	ns	na

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Nowotwory wtórne (OR).



Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Nowotwory wtórne (RD).



6.1.3 Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3

W badaniu Alliance częstości występowania hematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie stopnia ≥ 3 oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie 4 stopnia były istotnie statystycznie mniejsze w grupie IBR w porównaniu z BR (hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie: OR=0,45 [95%CI: 0,29; 0,69], $p=0,0002$; RD=-0,20 [95%CI: -0,30; -0,10]; $p=0,0002$; NNH_{38 mies.}=na; hematologiczne zdarzenia niepożądane 4 stopnia łącznie: OR=0,26 [95%CI: 0,14; 0,50], $p<0,0001$; RD=-0,17 [95%CI: -0,25; -0,10]; $p<0,00001$; NNH_{38 mies.}=na).

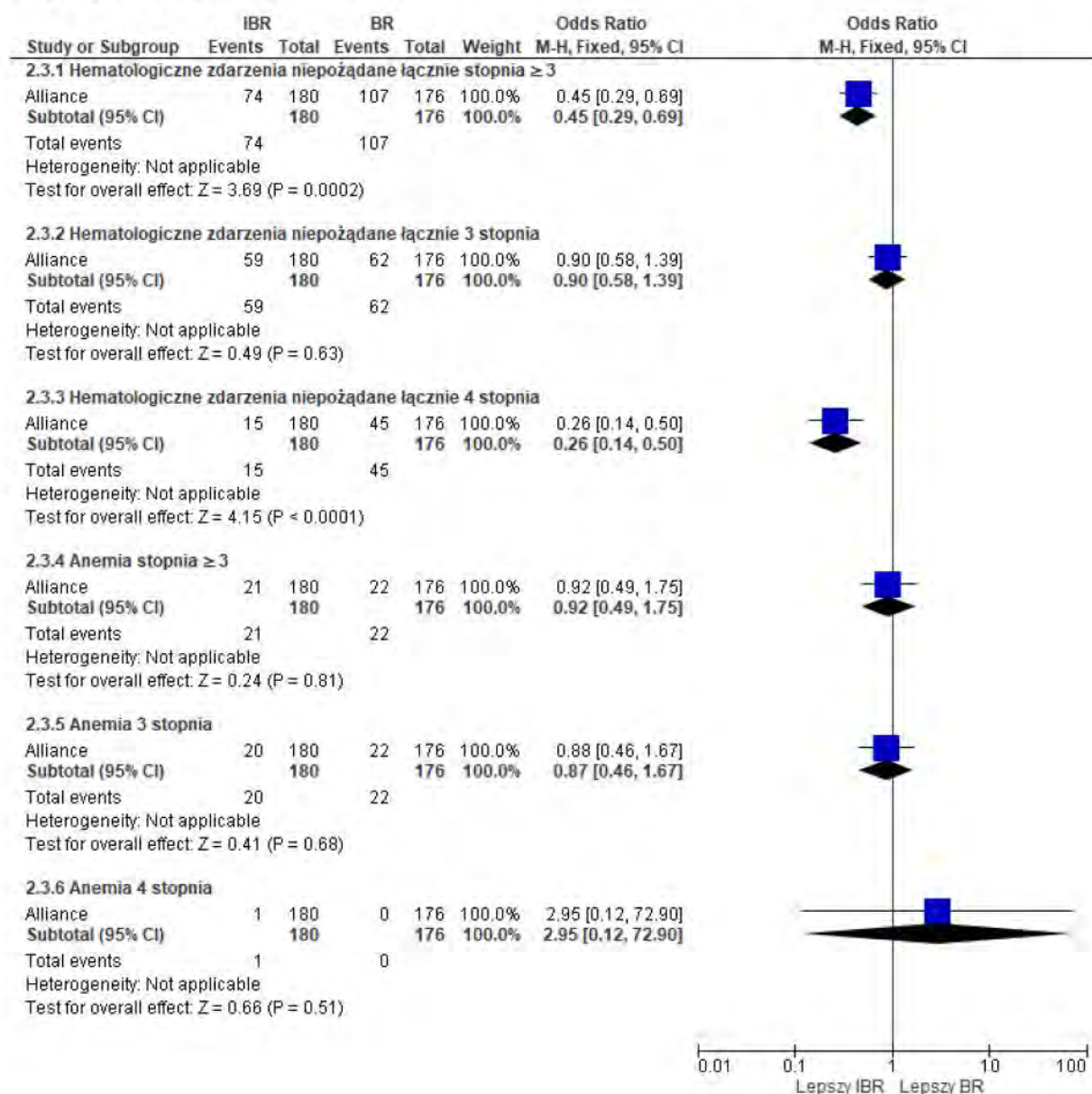
Spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) raportowano występowanie

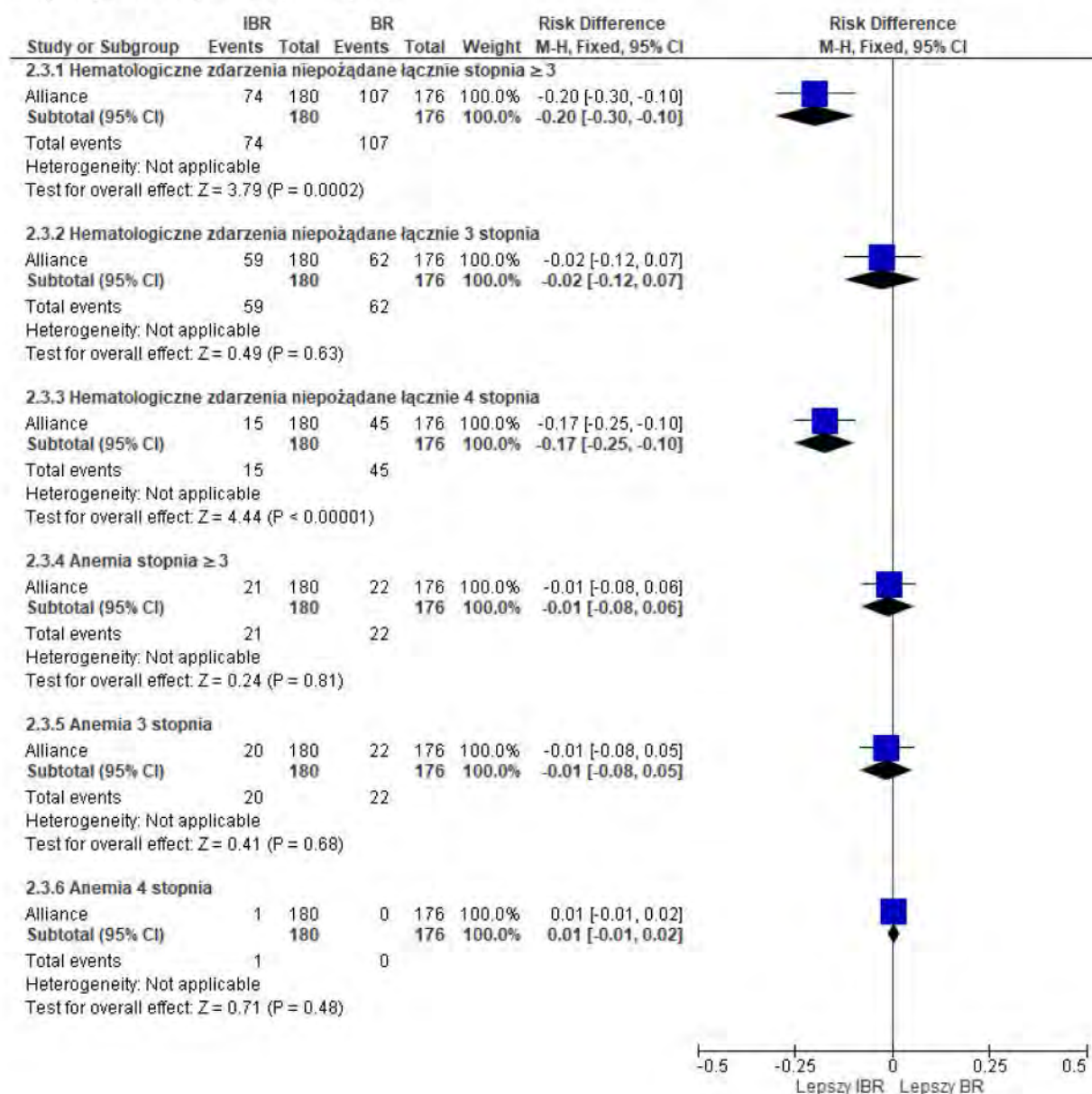
- zmniejszonej liczba neutrofilii stopnia ≥ 3 (OR=0,26 [95%CI: 0,16; 0,43], $p<0,0001$; RD=-0,25 [95%CI: -0,34; -0,16]; $p<0,00001$; NNH_{38 mies.}=na), w tym zmniejszonej liczba neutrofilii 3 stopnia (OR=0,32 [95%CI: 0,17; 0,60], $p=0,0004$; RD=-0,14 [95%CI: -0,21; -0,06]; $p=0,0002$; NNH_{38 mies.}=na) oraz 4 stopnia (OR=0,32 [95%CI: 0,16; 0,65], $p=0,001$; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,05]; $p=0,0008$; NNH_{38 mies.}=na);
- zmniejszonej liczba płytek krwi stopnia ≥ 3 (OR=0,41 [95%CI: 0,20; 0,85], $p=0,02$; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02]; $p=0,01$; NNH_{38 mies.}=na).

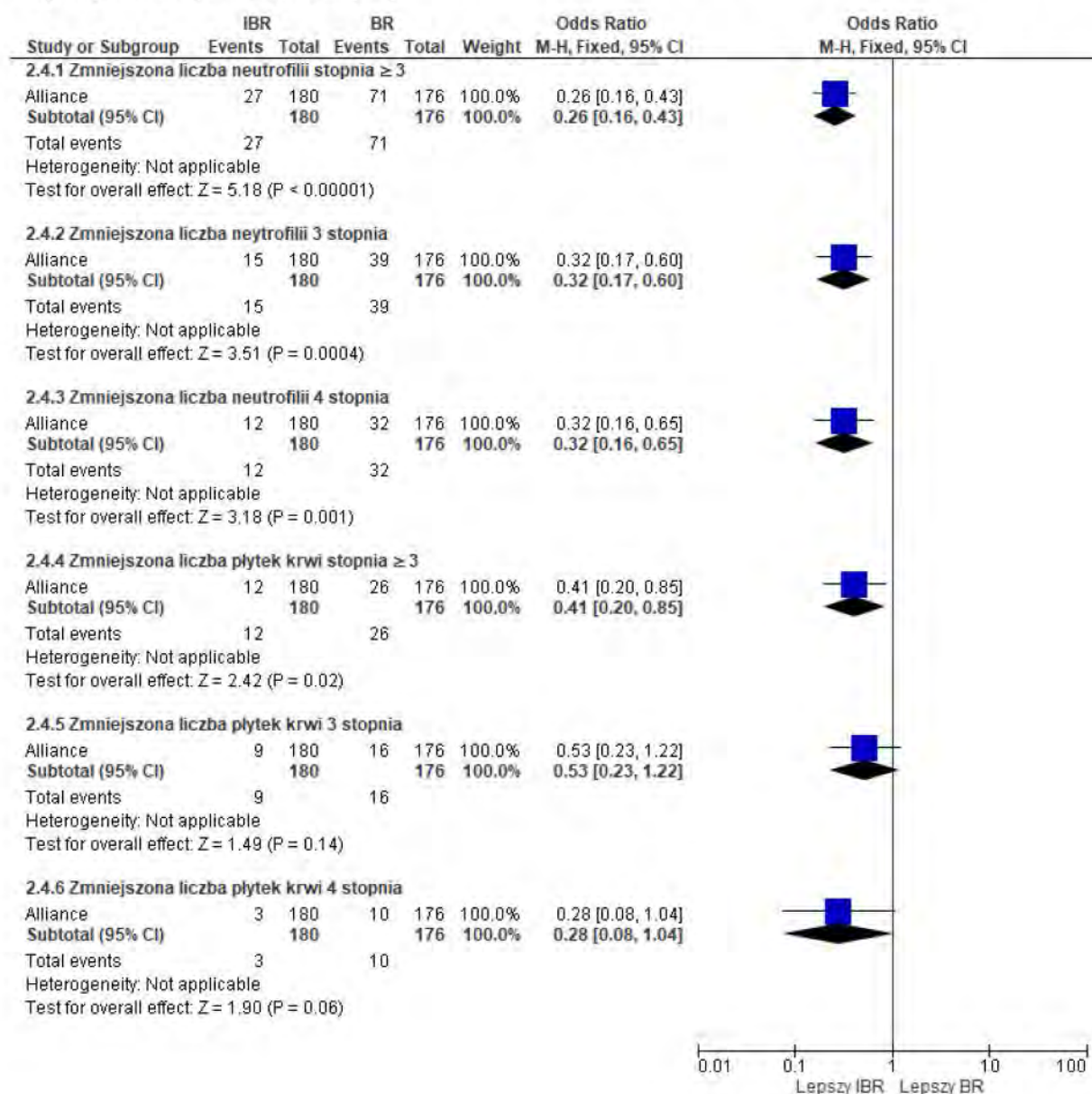
W przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi 4 stopnia wyniki uzyskały istotność statystyczną tylko dla parametru bezwzględnego (RD=-0,04 [95%CI: -0,08; -0,001], p=0,04).

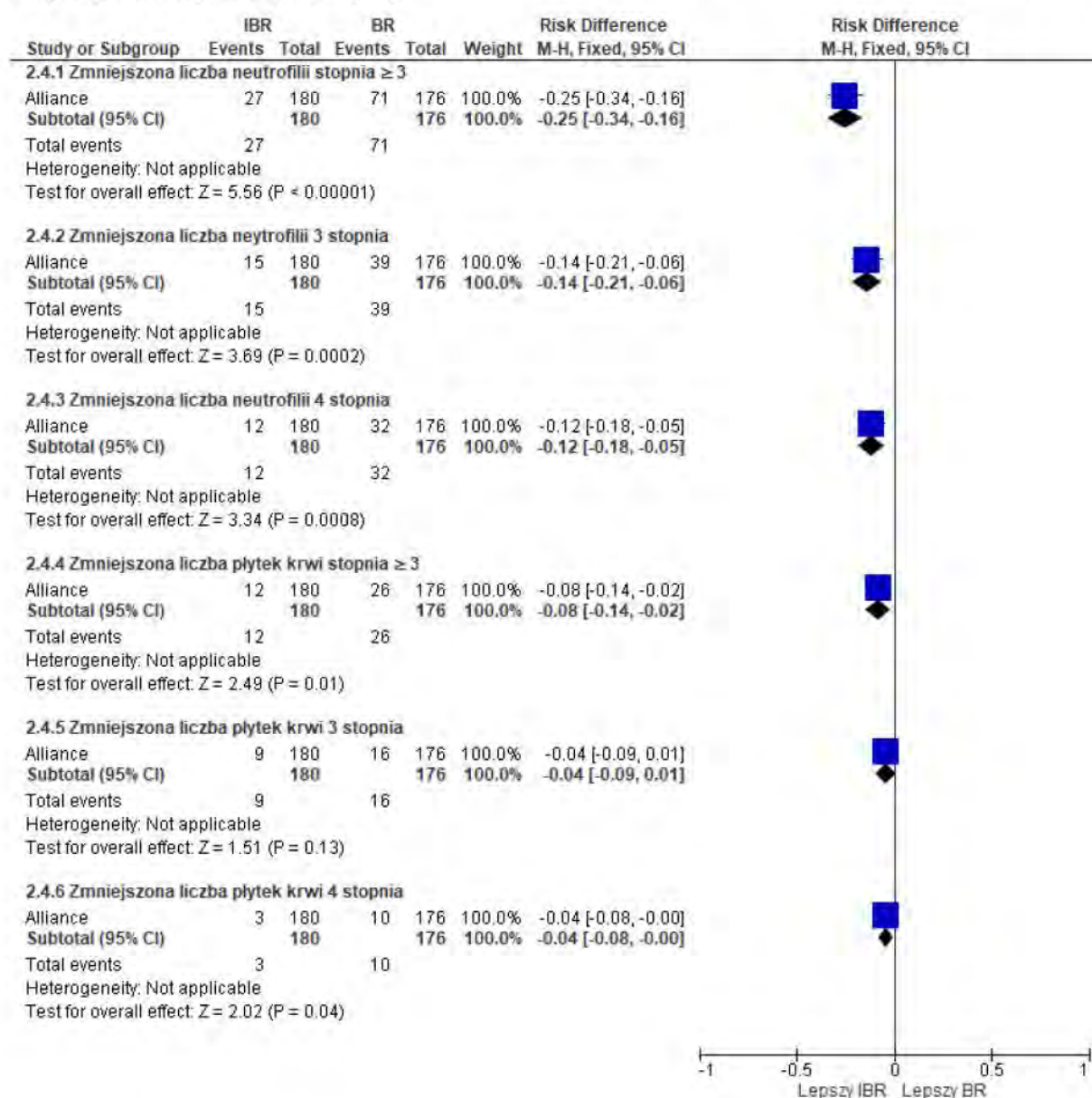
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie stopnia ≥ 3	180/176	0,45 [0,29; 0,69]	0,0002	-0,20 [-0,30; -0,10]	0,0002	na
3 stopnia	180/176	0,90 [0,58; 1,39]	ns	-0,02 [-0,12; 0,07]	ns	na
4 stopnia	180/176	0,26 [0,14; 0,50]	<0,0001	-0,17 [-0,25; -0,10]	<0,00001	ns
Anemia stopnia ≥ 3	180/176	0,92 [0,49; 1,75]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
3 stopnia	180/176	0,88 [0,46; 1,67]	ns	-0,01 [-0,08; 0,05]	ns	na
4 stopnia	180/176	2,95 [0,12; 72,90]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii stopnia ≥ 3	180/176	0,26 [0,16; 0,43]	<0,00001	-0,25 [-0,34; -0,16]	<0,00001	na
3 stopnia	180/176	0,32 [0,17; 0,60]	0,0004	-0,14 [-0,21; -0,06]	0,0002	na
4 stopnia	180/176	0,32 [0,16; 0,65]	0,001	-0,12 [-0,18; -0,05]	0,0008	ns
Zmniejszona liczba płytek krwi stopnia ≥ 3	180/176	0,41 [0,20; 0,85]	0,02	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,01	na
3 stopnia	180/176	0,53 [0,23; 1,22]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na
4 stopnia	180/176	0,28 [0,08; 1,04]	ns	-0,04 [-0,08; -0,001]	0,04	na

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (OR).

Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (RD).

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (OR).

Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (RD).

6.1.4 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3

W badaniu Alliance istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych IBR w porównaniu z BR występowały:

- niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (OR=2,53 [95%CI: 1,62; 3,94], $p<0,0001$; RD=0,21 [95%CI: 0,11; -0,31]; $p<0,0001$; NNH_{38 mies.}=4 [95%CI: 3;8]);

- niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3 stopnia łącznie (OR=1,54 [95%CI: 1,01; 2,34], p=0,04; RD=0,11 [95%CI: 0,004; 0,21]; p=0,04; NNH_{38 mies.}=9 [95%CI: 4;261]).

Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupie IBR raportowano występowanie:

- migotania przedsionków stopnia ≥ 3 (OR=3,57 [95%CI: 1,29; 9,89], p=0,01; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,009; NNH_{38 mies.}=15 [95%CI: 8; 59]);
- migotania przedsionków 3 stopnia (OR=3,11 [95%CI: 1,11; 8,75], p=0,03; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH_{38 mies.}=18 [95%CI: 9; 130]);
- Nadciśnienia stopnia ≥ 3 (OR=2,52 [95%CI: 1,48; 4,29], p=0,0006; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,24], p=0,0004; NNH_{38 mies.}=6 [95%CI: 4; 14]);
- nadciśnienia 3 stopnia (OR=2,64 [95%CI: 1,55; 4,52], p=0,0004; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,24], p=0,0002; NNH_{38 mies.}=6 [95%CI: 4; 13]);

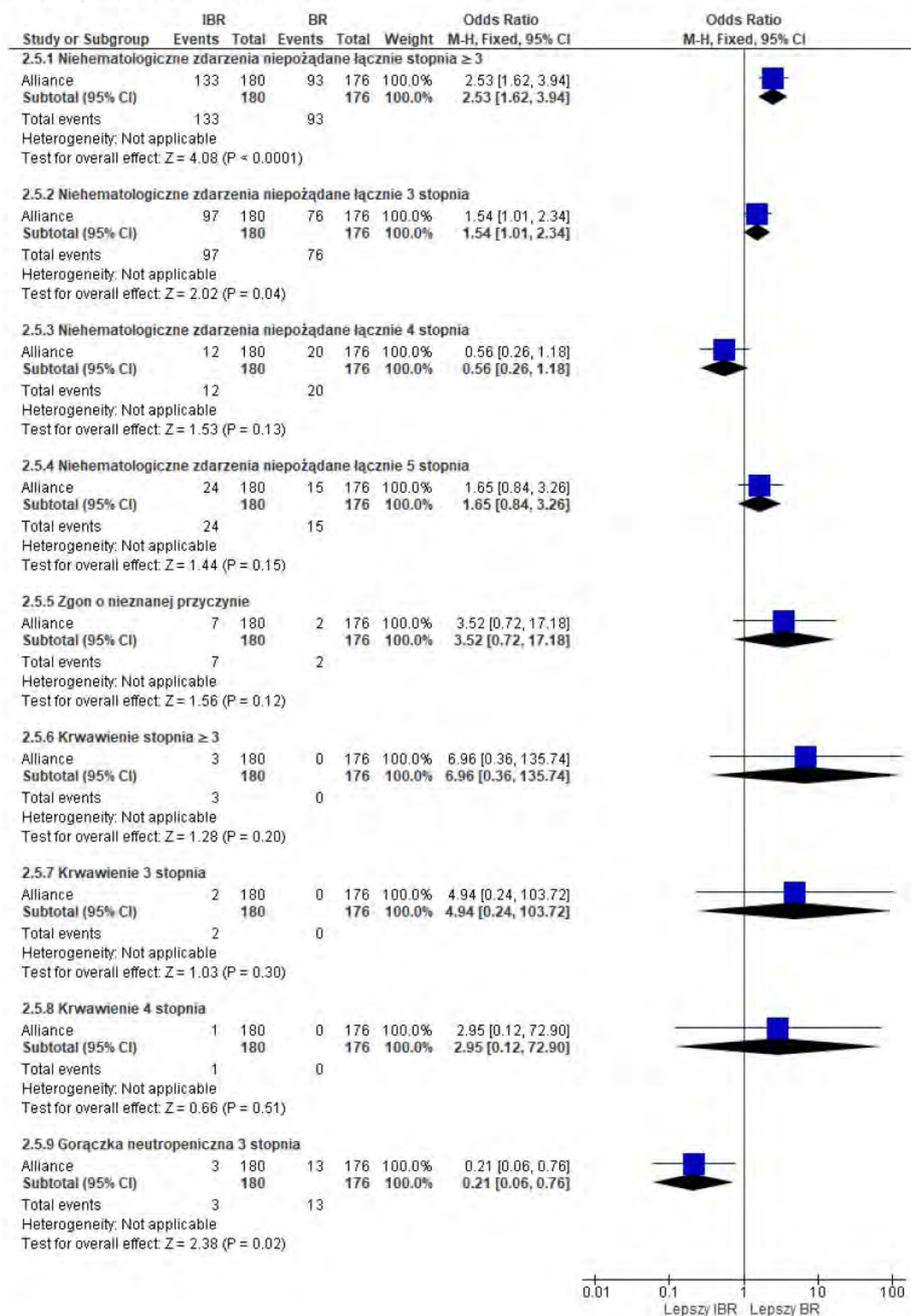
oraz istotnie statystycznie częściej w grupie BR raportowano występowanie

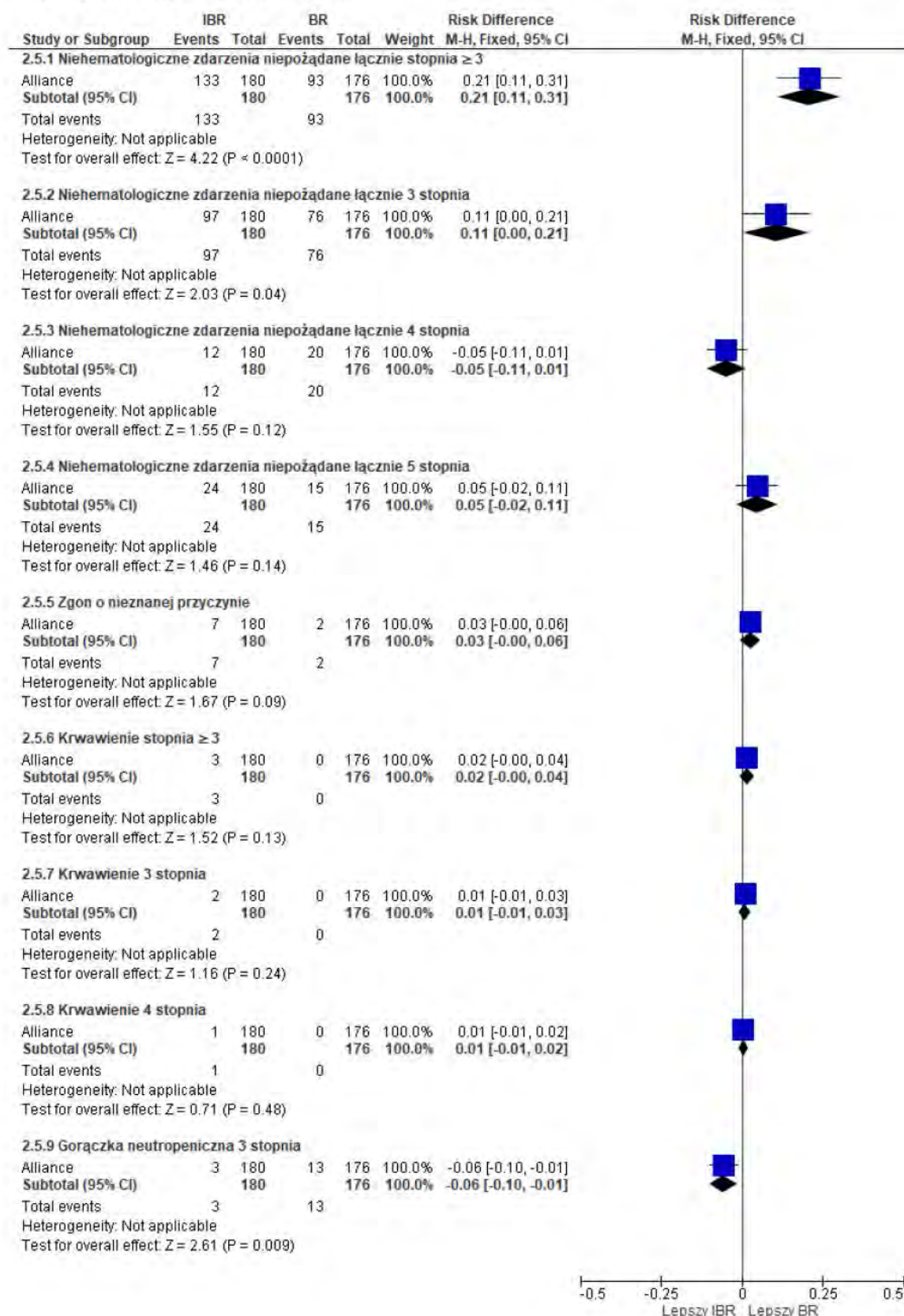
- gorączki neutropenicznej 3 stopnia (OR=0,21 [95%CI: 0,06; 0,76], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01]; p=0,009; NNH_{38 mies.}=na).

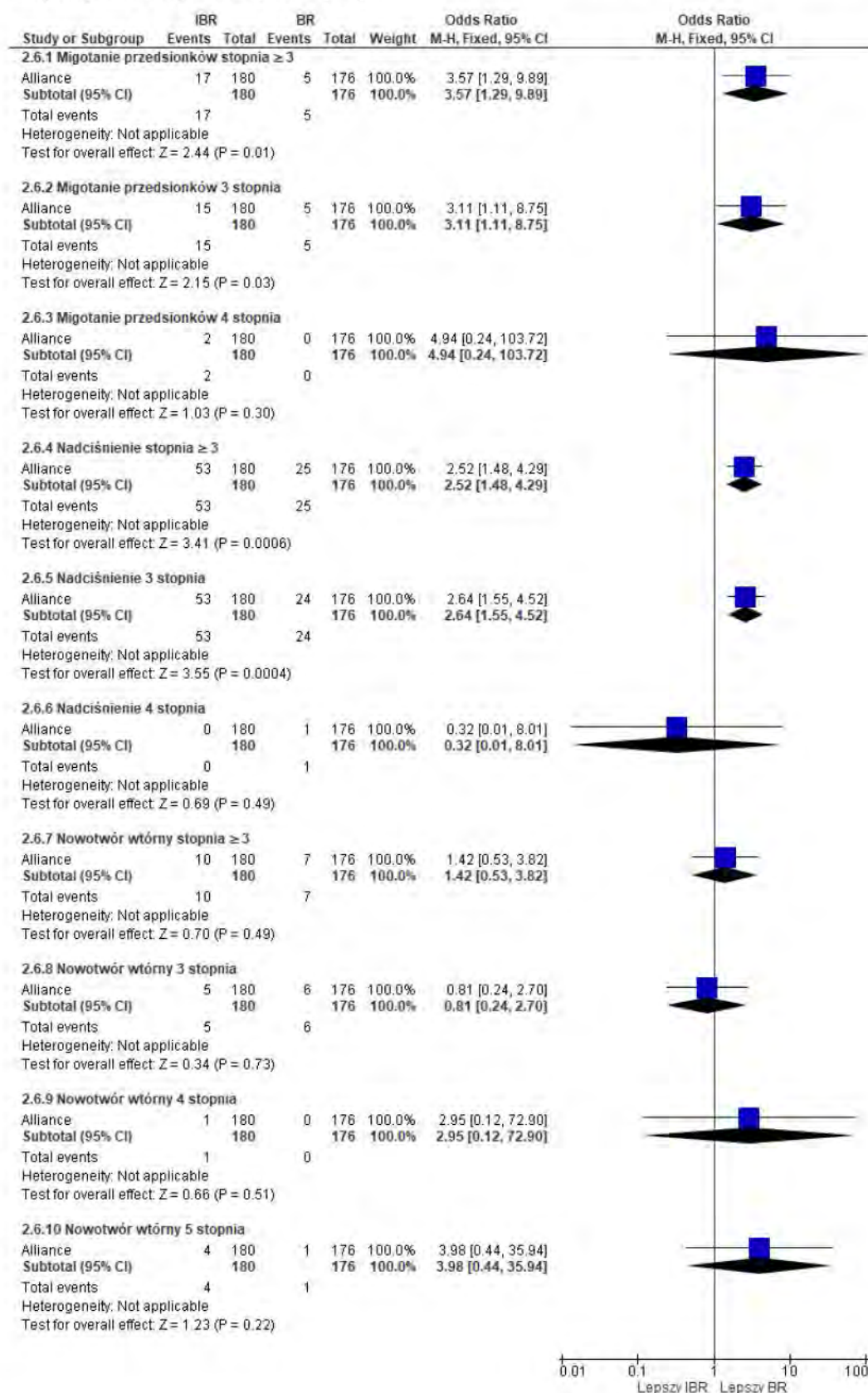
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

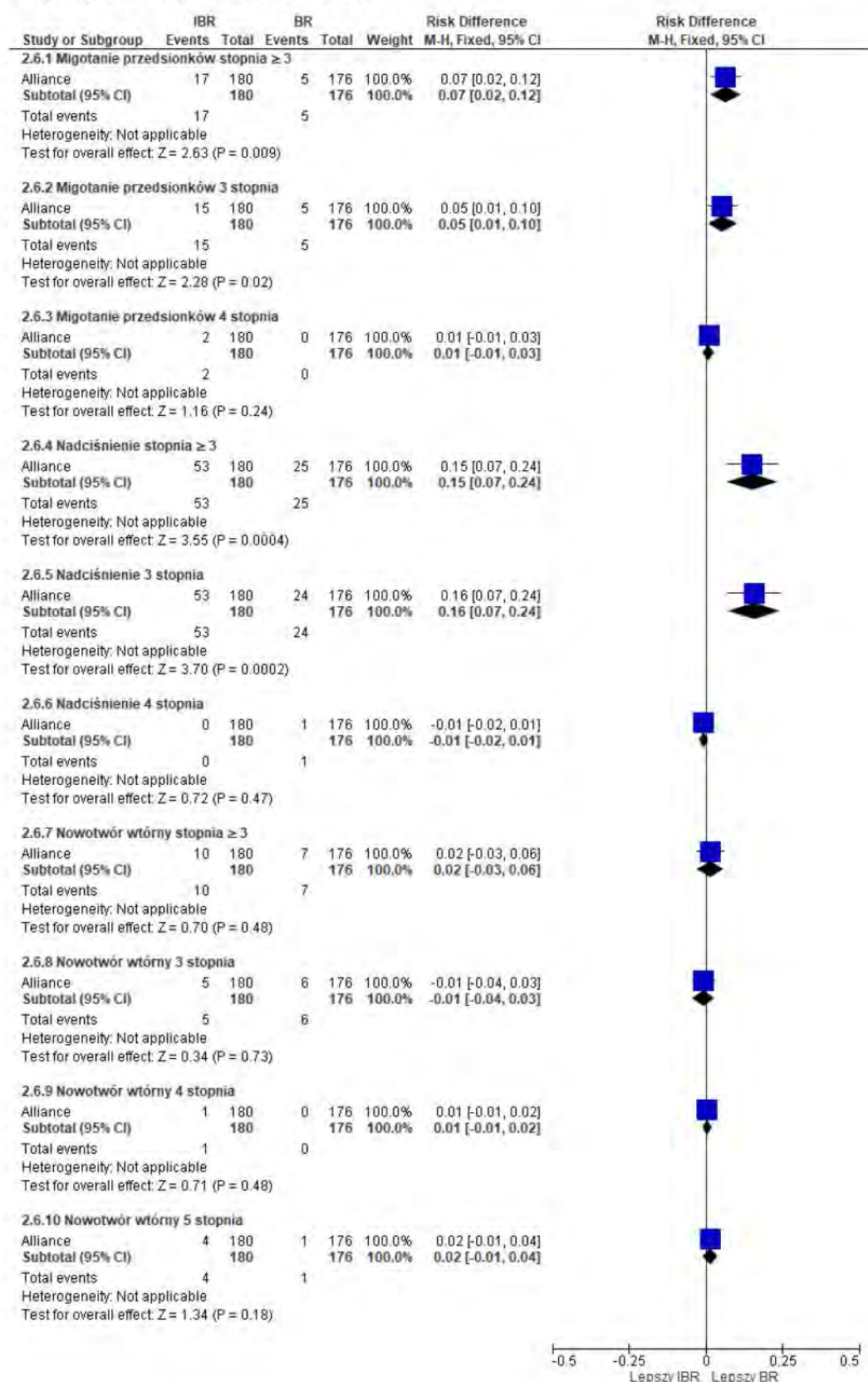
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie stopnia ≥ 3	180/176	2,53 [1,62; 3,94]	<0,0001	0,21 [0,11; 0,31]	<0,0001	4 [3; 8]
3 stopnia	180/176	1,54 [1,01; 2,34]	0,04	0,11 [0,004; 0,21]	0,04	9 [4; 261]
4 stopnia	180/176	0,56 [0,26; 1,18]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na
5 stopnia	180/176	1,65 [0,84; 3,26]	ns	0,05 [-0,02; 0,11]	ns	na
Zgony o nieznanej przyczynie (stopień 5)	180/176	3,52 [0,72; 17,18]	ns	0,03 [-0,005; 0,06]	ns	na
Krwawienie** stopnia ≥ 3	180/176	6,96 [0,36; 135,74]	ns	0,02 [-0,05; 0,04]	ns	na
3 stopnia	180/176	4,94 [0,24; 103,72]	ns	0,01[-0,01; 0,03]	ns	na
4 stopnia	180/176	2,95 [0,12; 72,90]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Gorączka neutropeniczna 3 stopnia	180/176	0,21 [0,06; 0,76]	0,02	-0,06 [-0,10; -0,01]	0,009	na
Migotanie	180/176	3,57	0,01	0,07	0,009	15 [8; 59]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
przedsionków stopnia ≥ 3		[1,29; 9,89]		[0,02; 0,12]		
3 stopnia	180/176	3,11 [1,11; 8,75]	0,03	0,05 [0,01; 0,10]	0,02	18 [9; 130]
4 stopnia	180/176	4,94 [0,24; 103,72]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Nadciśnienie stopnia ≥ 3	180/176	2,52 [1,48; 4,29]	0,0006	0,15 [0,07; 0,24]	0,0004	6 [4; 14]
3 stopnia	180/176	2,64 [1,55; 4,52]	0,0004	0,16 [0,07; 0,24]	0,0002	6 [4; 13]
4 stopnia	180/176	0,32 [0,01; 8,01]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nowotwory wtórne stopnia ≥ 3	180/176	1,42 [0,53; 3,82]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
3 stopnia	180/176	0,81 [0,24; 2,70]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
3 stopnia	180/176	2,95 [0,12; 72,90]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
5 stopnia	180/176	3,98 [0,44; 35,94]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (OR).

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (RD).

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (OR).

Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (RD).

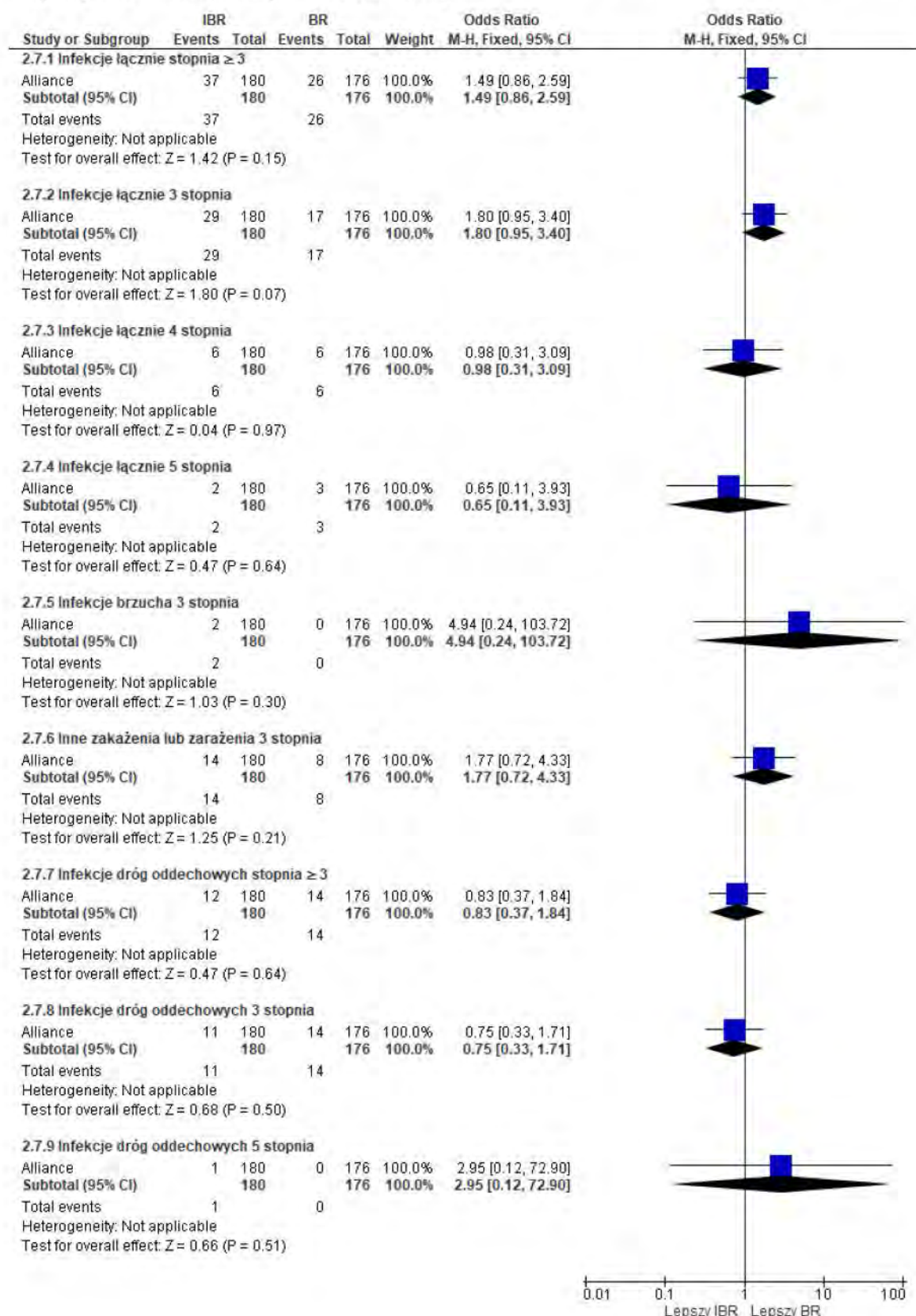
6.1.5 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane - infekcje stopnia ≥ 3

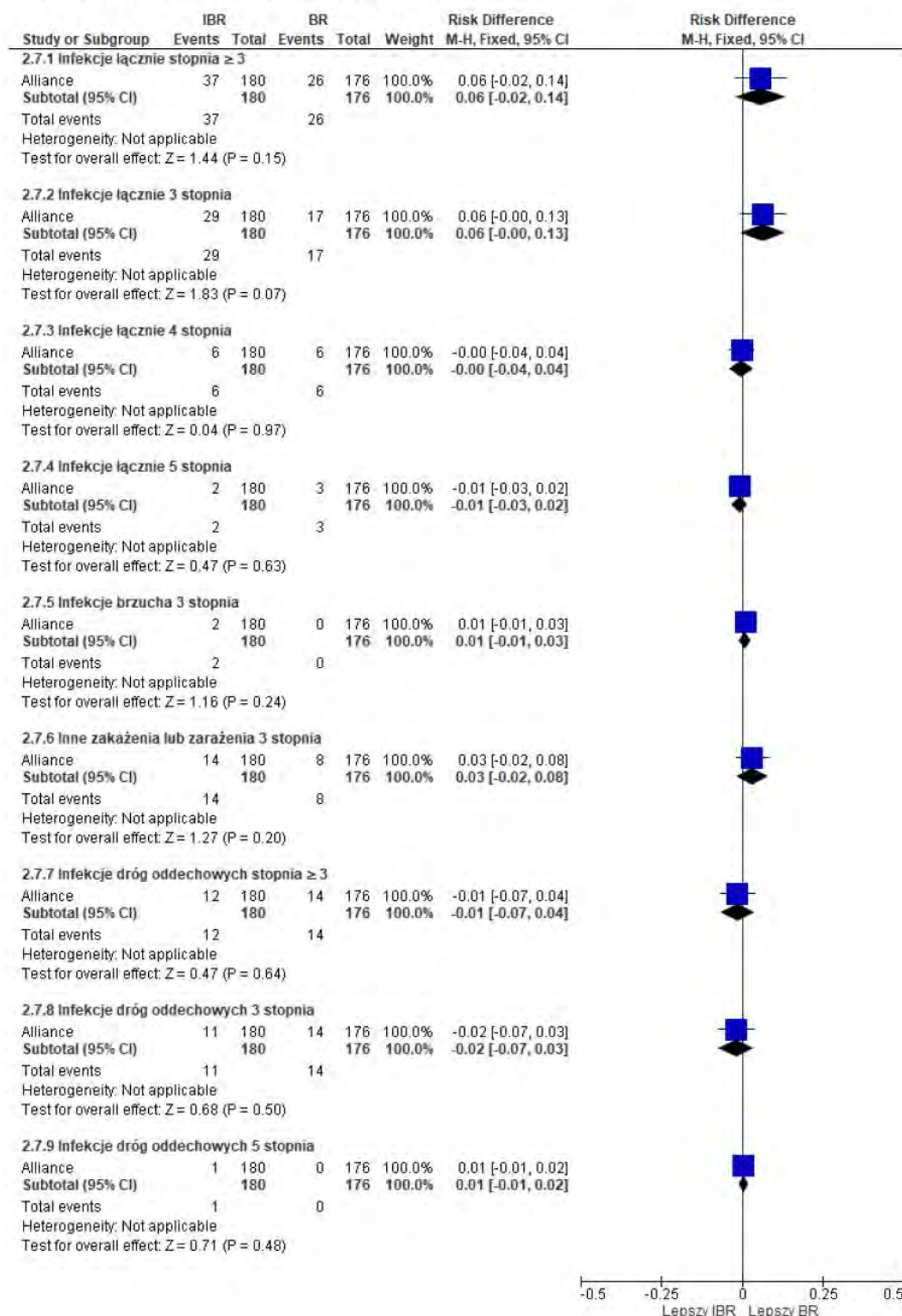
W badaniu Alliance zakażenia stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w grupie IBR i w grupie BR (OR=1,49 [95%CI: 0,86; 2,59], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], p=ns; NNH_{38 mies.}=na). Częstość występowania zakażeń różnego typu była porównywalna w obu analizowanych grupach.

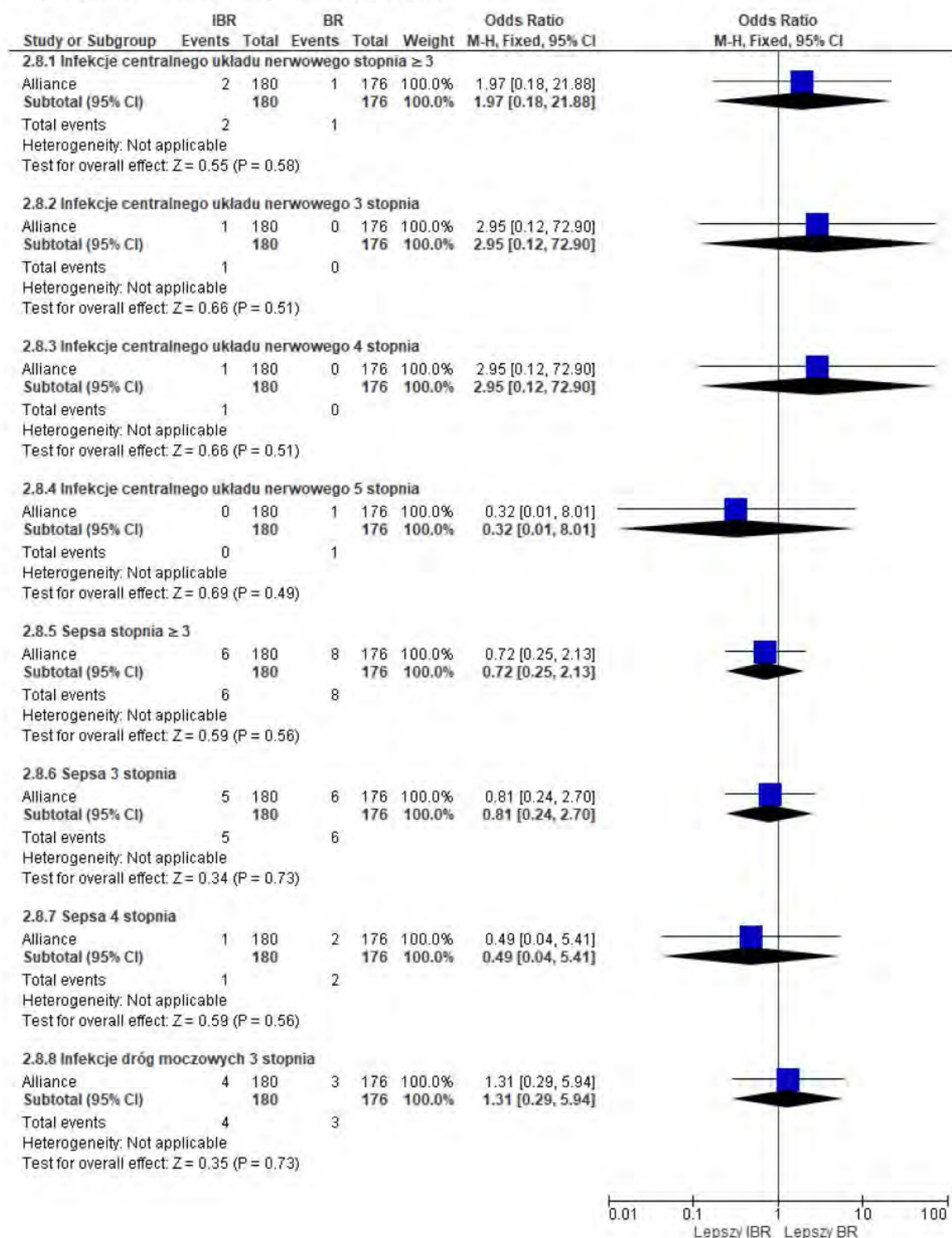
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 .

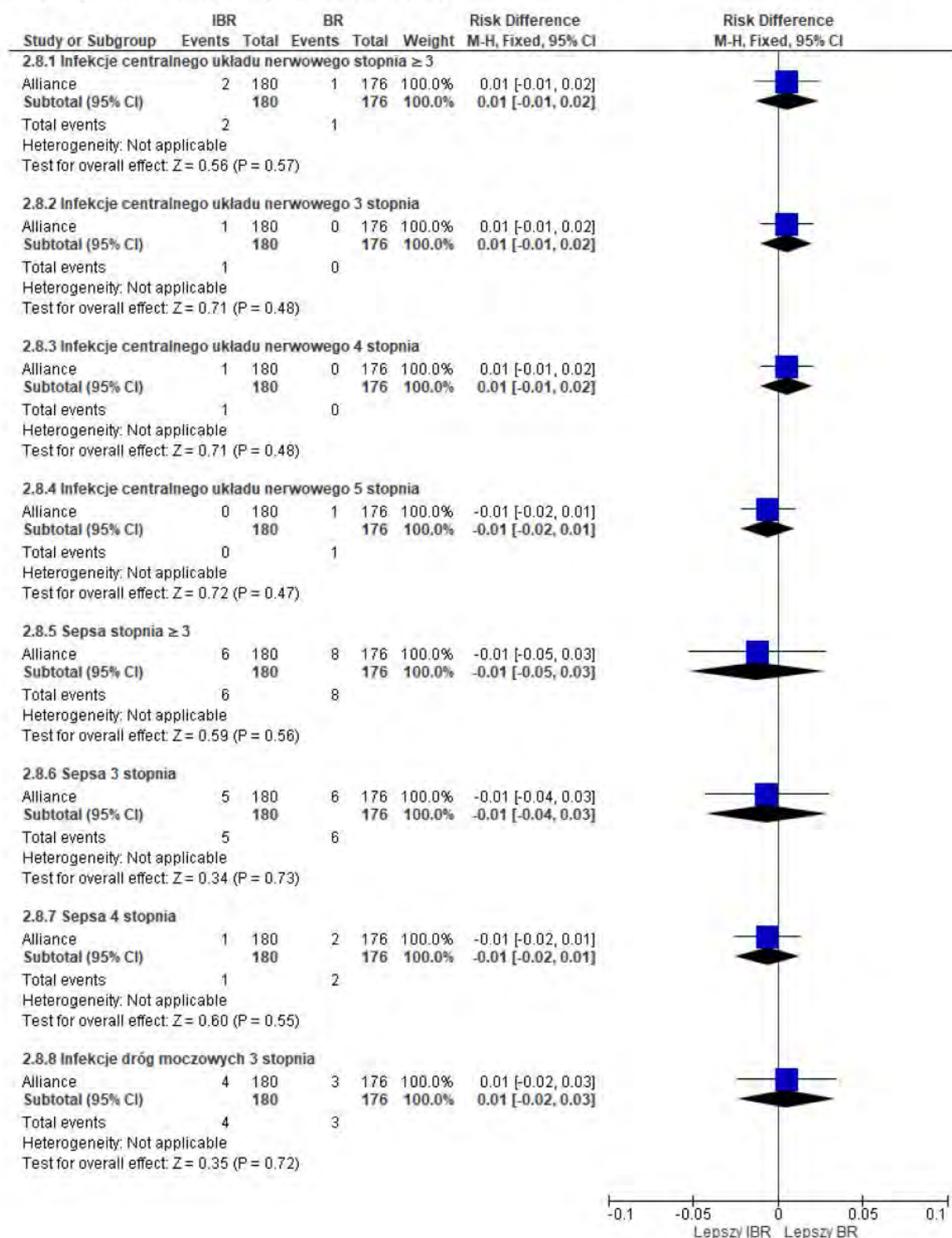
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane - zakażenia łącznie, stopnia ≥ 3	180/176	1,49 [0,86; 2,59]	ns	0,06 [-0,02; 0,14]	ns	na
3 stopnia	180/176	1,80 [0,95; 3,40]	ns	0,06 [0,005; 0,13]	ns	na
4 stopnia	180/176	0,98 [0,31; 3,09]	ns	-0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
5 stopnia	180/176	0,65 [0,11; 3,93]	ns	-0,1 [-0,03; 0,02]	ns	na
Infekcje brzucha, 3 stopnia	180/176	4,94 [0,24; 103,72]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Inne zakażenia lub zarażenia, 3 stopnia	180/176	1,77 [0,72; 4,33]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
Infekcje dróg oddechowych, stopnia ≥ 3	180/176	0,83 [0,37; 1,84]	ns	-0,01 [-0,07; 0,04]	ns	na
3 stopnia	180/176	0,75 [0,33; 1,71]	ns	-0,05 [-0,07; 0,03]	ns	na
5 stopnia	180/176	2,95 [0,12; 72,90]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Infekcje centralnego układu nerwowego, stopnia ≥ 3	180/176	1,97 [0,18; 21,88]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
3 stopnia	180/176	2,95 [0,12; 72,90]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
4 stopnia	180/176	2,95 [0,12; 72,90]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
5 stopnia	180/176	0,31 [0,01; 8,01]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Sepsa, stopnia ≥ 3	180/176	0,72 [0,25; 2,13]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
3 stopnia	180/176	0,81	ns	-0,01	ns	na

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
		[0,24; 2,70]		[-0,04; 0,03]		
4 stopnia	180/176	0,49 [0,04; 5,41]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Infekcje dróg moczowych, w tym infekcja pęcherza moczowego, 3 stopnia	180/176	1,31 [0,29; 5,94]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 1 (OR).

Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 1 (RD)

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 2 (OR).

Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 2 (RD)

6.2 IBR vs CHB

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego ibrutinibu (IBR) oraz chlorambucylu (CHB) na podstawie badania RESONATE-2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 57. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2*: IBR vs CHB.

Zdarzenia niepożądane	IBR (N= 135)	CHB (N=132)
Zgon, n (%)	3 (2)	17 (13)
Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia**, n (%)		
Biegunka	57 (42)	22 (17)
Zmęczenie	41 (30)	50 (38)
Kaszel	30 (22)	20 (15)
Nudności	30 (22)	52 (39)
Anemia	25 (19)	27 (20)
Obrzęk obwodowy	25 (19)	12 (9)
Zespół suchego oka***	23 (17)	6 (5)
Gorączka	23 (17)	19 (14)
Infekcja górnych dróg oddechowych	23 (17)	23 (17)
Ból stawów	22 (16)	9 (7)
Zaparcie	21 (16)	21 (16)
Neutropenia	21 (16)	30 (23)
Wymioty	18 (13)	27 (20)
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ^, n (%)		
Neutropenia	14 (10)	24 (18)
Anemia	8 (6)	11 (18)
Nadciśnienietętnicze	6 (4)	0
Zapalenie płuc	5 (4)	2 (2)
Biegunka	5 (4)	0
Wysypka plamisto-grudkowa	4 (3)	2 (2)
Zmniejszona liczba płytek krwi	4 (3)	1 (1)
Ból brzucha	4 (3)	1 (1)
Hiponatremia	4 (3)	0
Trombocytopenia	3 (2)	8 (6)
Gorączka neutropeniczna	3 (2)	3 (2)
Infekcja górnych dróg oddechowych	3 (2)	2 (2)
Płyn w jamie opłucnej	3 (2)	1 (1)
Zapalenie tkanki łącznej	3 (2)	0
Zmęczenie	1 (1)	7 (5)
Omdlenie	1 (1)	3 (2)
Anemia hemolityczna	0	3 (2)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)		

Zdarzenia niepożądane	IBR (N= 135)	CHB (N= 132)
Zapalenie płuc	5 (4)	2 (2)
Rak podstawnokomórkowy	5 (4)	0
Hiponatremia	3 (2)	0
Gorączka	1 (1)	5 (4)

*mediana okresu obserwacji: 18,4 mies. (publikacja Burger 2015); **wymienione zostały zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych w jednym z ramion; ***z ang. *dry eye*; ^wymieniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 lub ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych w jednym z ramion; w grupie CHB odnotowano jeden zgon, z powodu toksycznego zapalenia wątroby, który został uznany przez badaczy za prawdopodobnie związany z leczeniem; nie odnotowano żadnych innych zgonów związanych z badanym leczeniem.

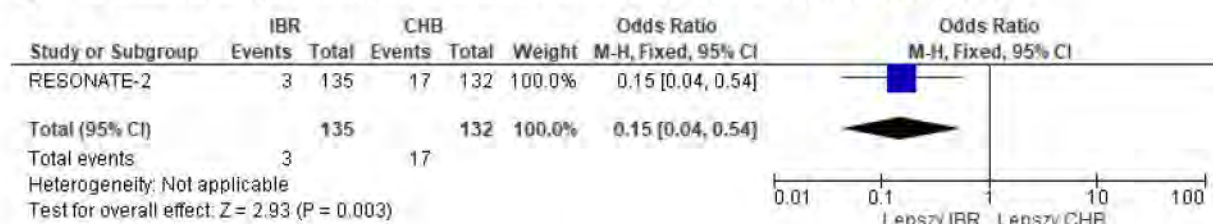
6.2.1 Zgony

W badaniu RESONATE-2 częstość występowania zgonów była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR niż w grupie CHB (OR=0,15 [95%CI: 0,04; 0,54], $p=0,003$; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,04], $p=0,0008$; NNH_{18,4 mies.}=na).

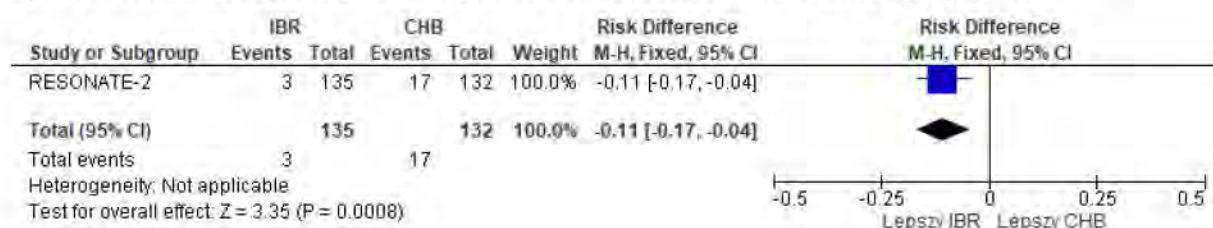
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zgony.

Punkt końcowy	NI/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	135/132	0,15 [0,04; 0,54]	0,003	-0,11 [-0,17; -0,04]	0,0008	na

Ryc. 58 Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zgony (OR).



Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zgony (RD).



6.2.2 Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia

Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2 wykazała istotnie statystycznie większą częstość w grupie IBR występowania następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka (OR=3,65 [95%CI: 2,06; 6,47], $p<0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,36], $p<0,00001$; NNH_{18,4 mies.}=3 [95%CI: 2; 6]);
- obrzęk obwodowy (OR=2,27 [95%CI: 1,09; 4,74], $p=0,03$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,18], $p=0,02$; NNH_{18,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 80]);
- zespół suchego oka (OR=4,31 [95%CI: 1,69; 10,97], $p=0,002$; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,20], $p=0,0008$; NNH_{18,4 mies.}=8 [95%CI: 5; 18]);
- ból stawów (OR=2,66 [95%CI: 1,18; 6,02], $p=0,02$; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], $p=0,01$; NNH_{18,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 52]).

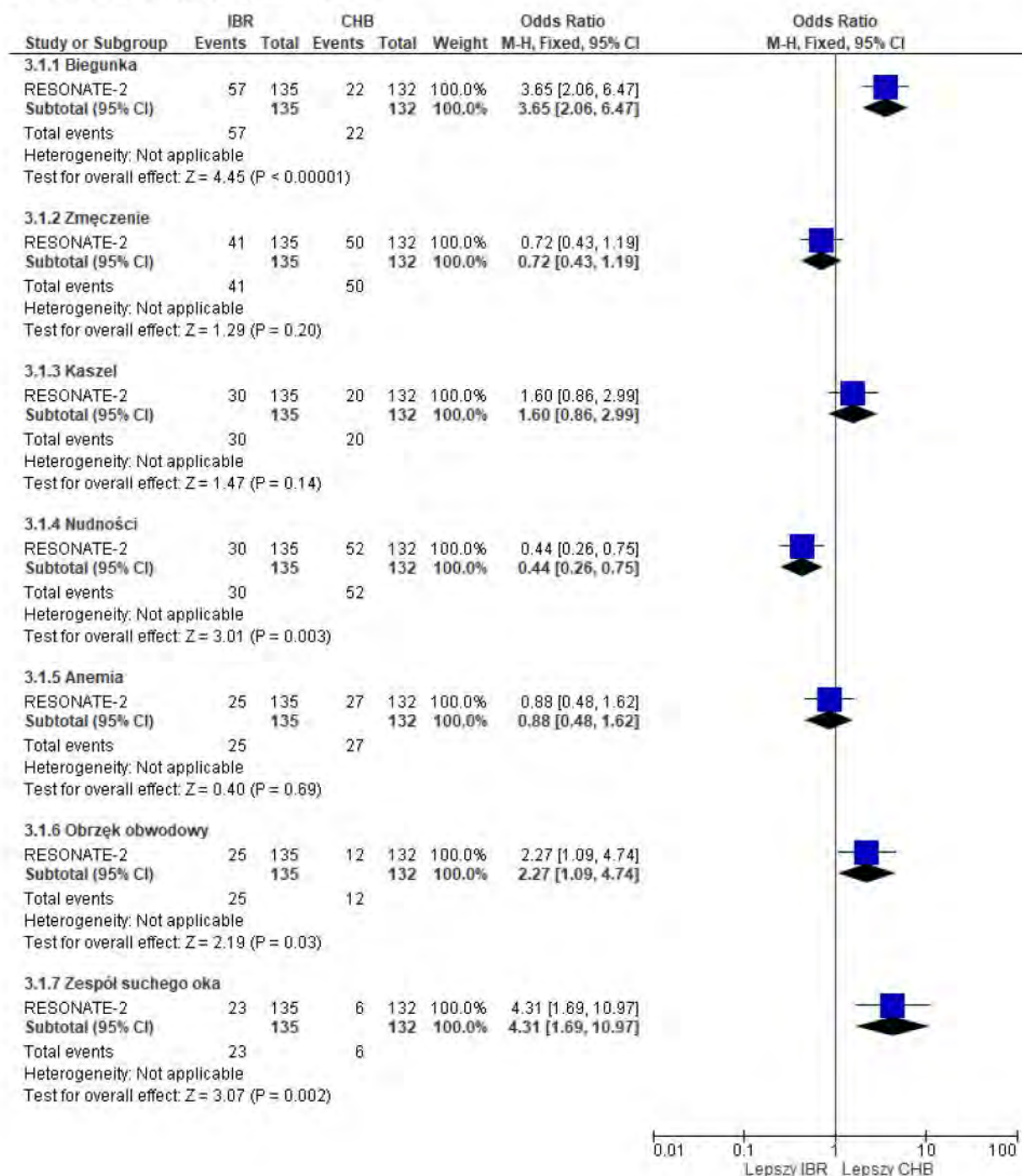
Częstość występowania nudności była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu do CHB (OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], $p=0,003$; RD=-0,17 [95%CI: -0,28; -0,06], $p=0,002$; NNH_{18,4 mies.}=na). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

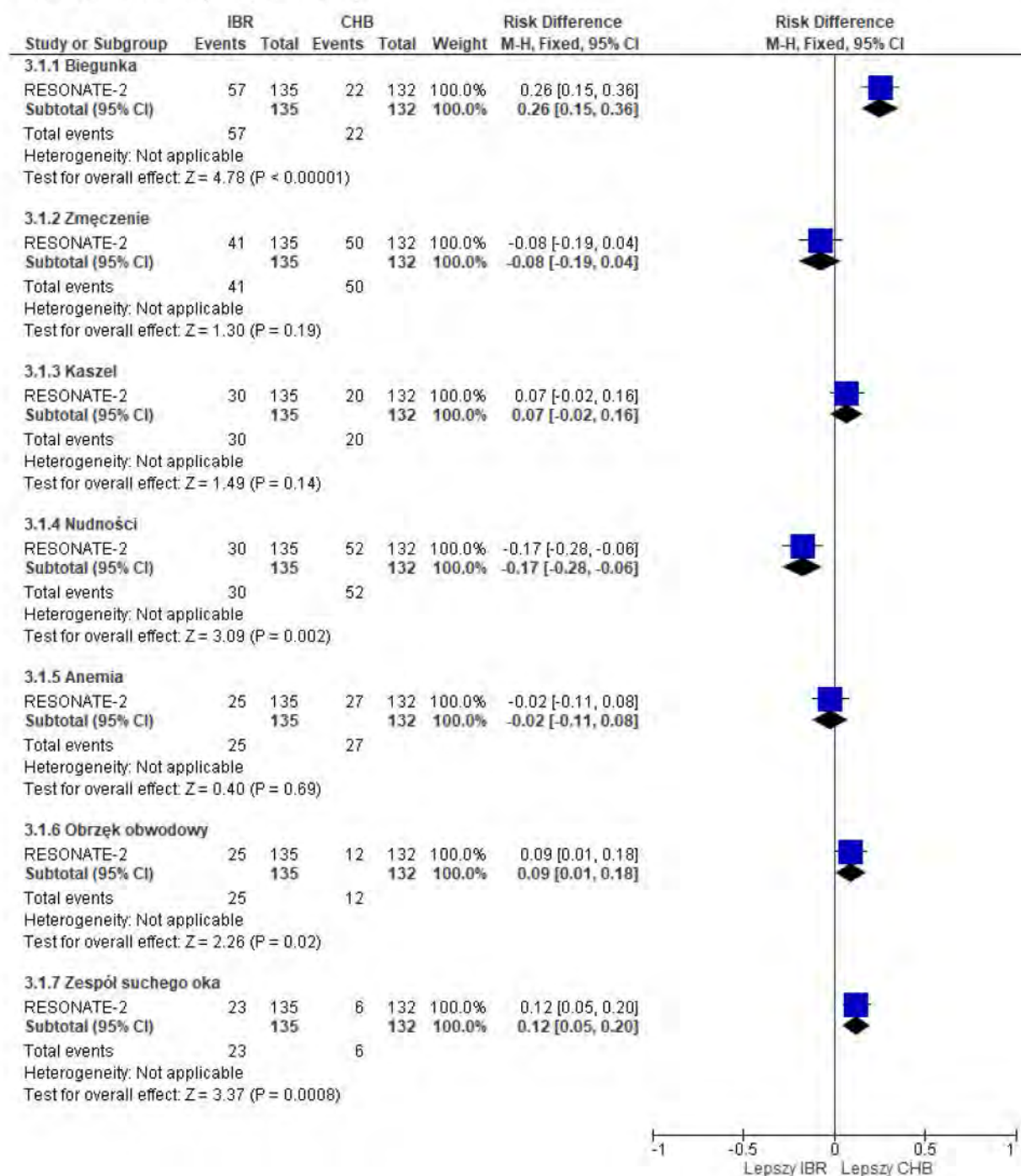
Punkt końcowy	NI/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Biegunka	135/132	3,65 [2,06; 6,47]	<0,00001	0,26 [0,15; 0,36]	<0,00001	3 [2; 6]
Zmęczenie	135/132	0,72 [0,43; 1,19]	ns	-0,08 [-0,19; 0,04]	ns	na
Kaszel	135/132	1,60 [0,86; 2,99]	ns	0,07 [-0,02; 0,16]	ns	na
Nudności	135/132	0,44 [0,26; 0,75]	0,003	-0,17 [-0,28; -0,06]	0,002	na
Anemia	135/132	0,88 [0,48; 1,62]	ns	-0,02 [-0,11; 0,08]	ns	na
Obrzęk obwodowy	135/132	2,27 [1,09; 4,74]	0,03	0,09 [0,01; 0,18]	0,02	10 [5; 80]
Zespół suchego oka	135/132	4,31 [1,69; 10,97]	0,002	0,12 [0,05; 0,20]	0,0008	8 [5; 18]
Gorączka	135/132	1,22 [0,63; 2,37]	ns	0,03 [-0,06; 0,11]	ns	na
Infekcja górnych dróg oddechowych	135/132	0,97 [0,52; 1,84]	ns	-0,004 [-0,09; 0,09]	ns	na
Ból stawów	135/132	2,66 [1,18; 6,02]	0,02	0,09 [0,02; 0,17]	0,01	10 [5; 52]
Zaparcie	135/132	0,97 [0,50; 1,88]	ns	-0,004 [-0,09; 0,08]	ns	na

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Neutropenia	135/132	0,63 [0,34; 1,16]	ns	-0,07 [-0,17; 0,02]	ns	na
Wymioty	135/132	0,60 [0,31; 1,15]	ns	-0,07 [-0,16; 0,02]	ns	na

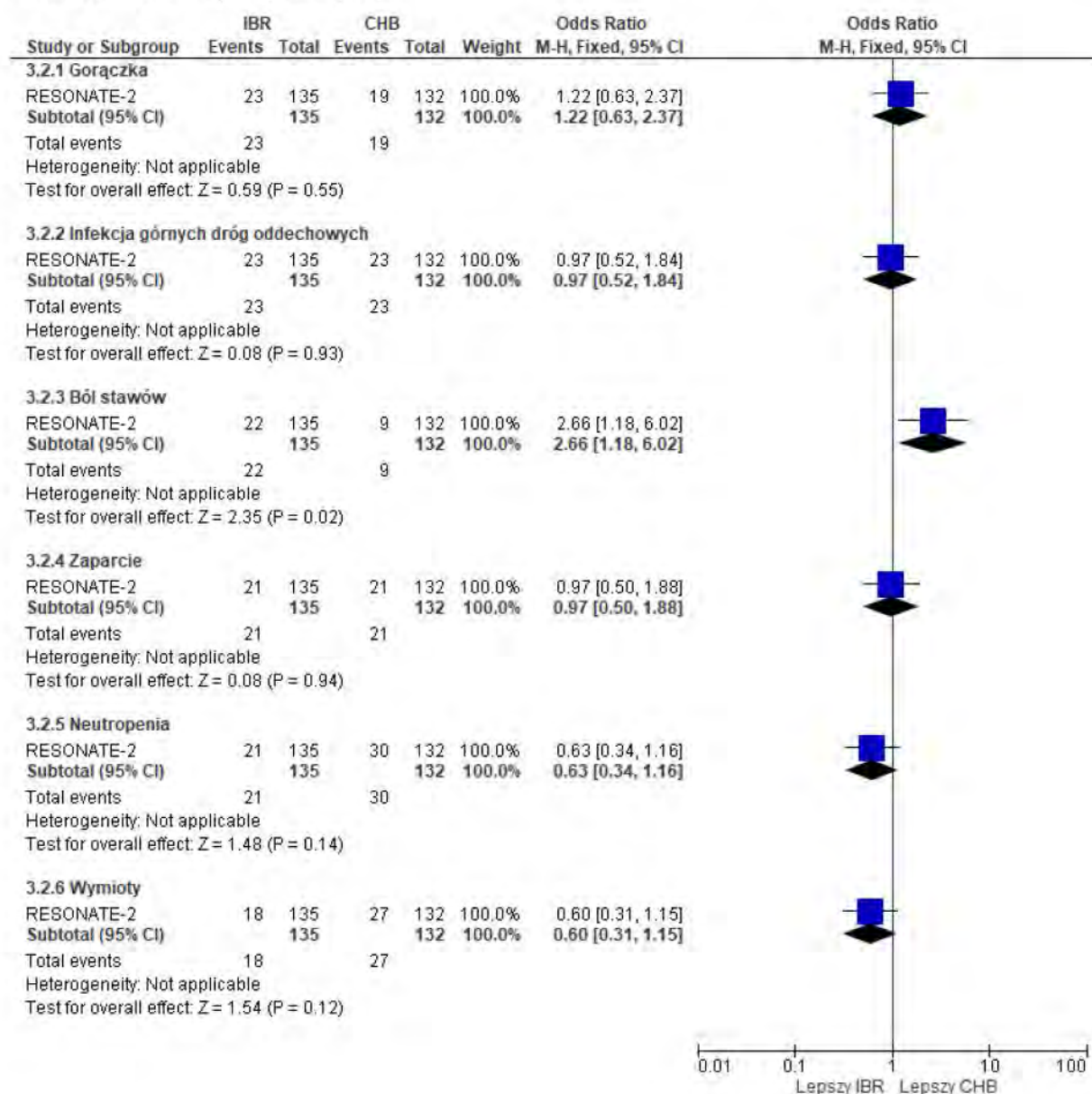
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz.1 (OR).



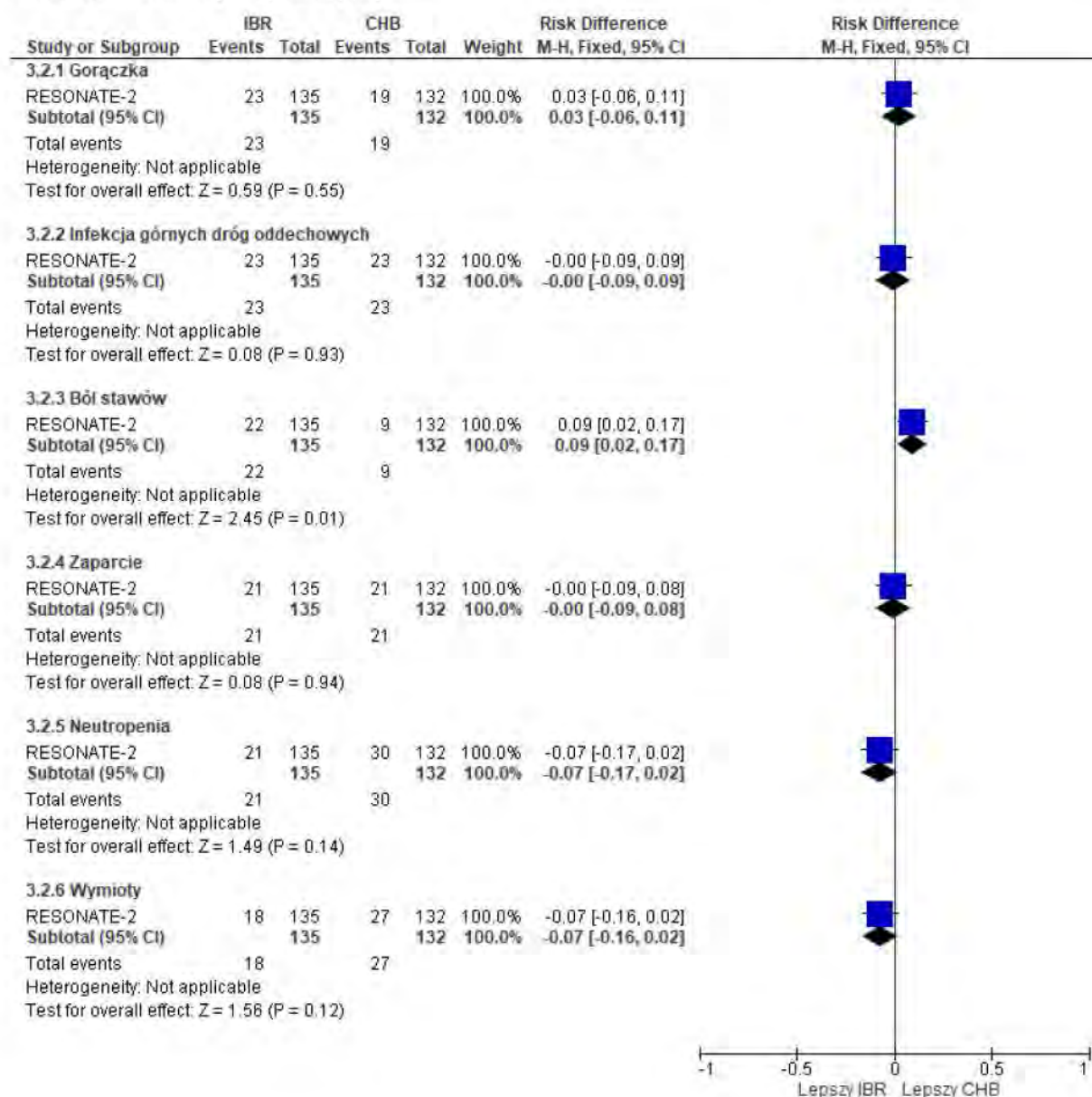
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz. 1 (RD).



Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz.2 (OR).



Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz.2 (RD).



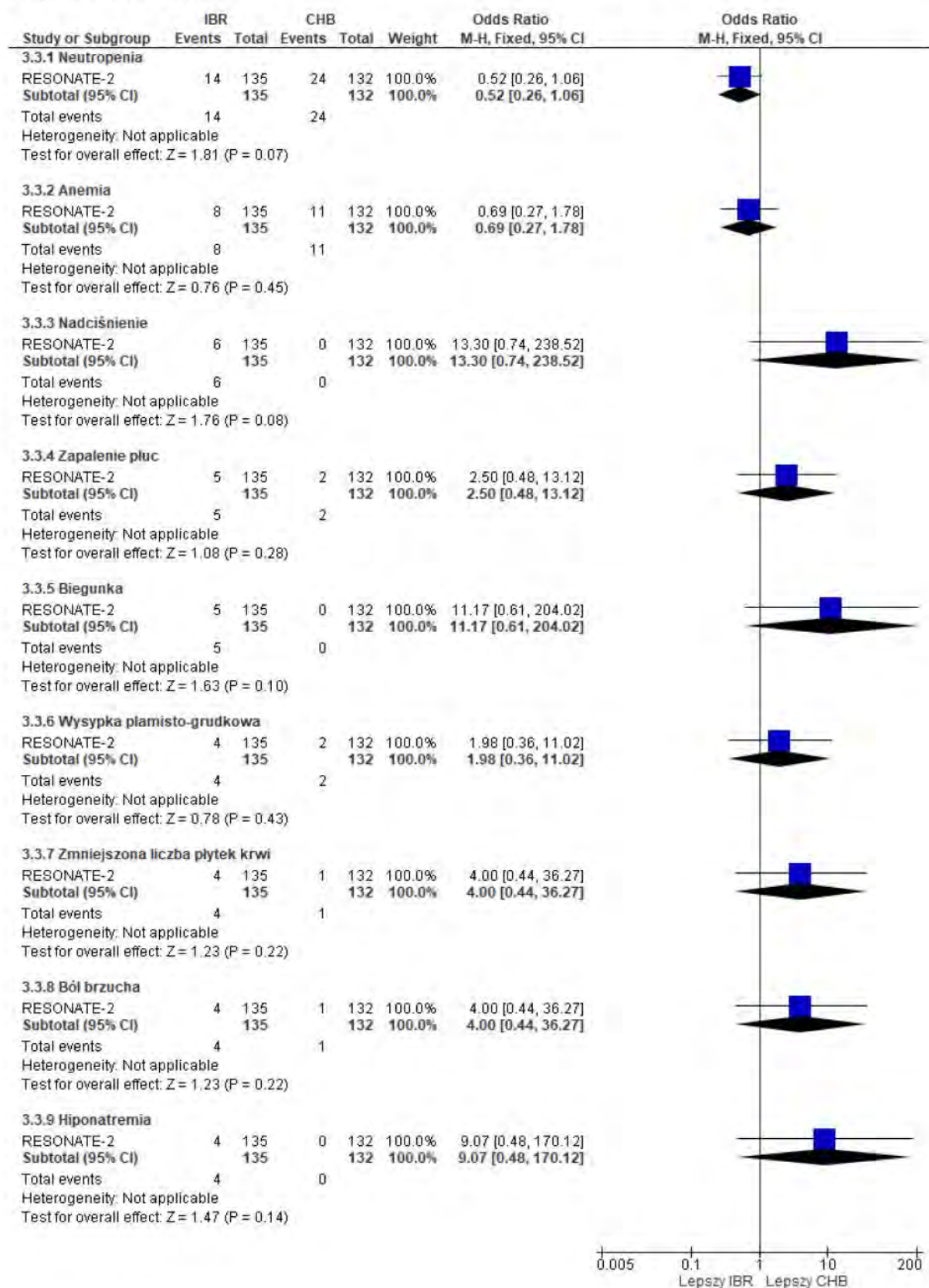
6.2.3 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3

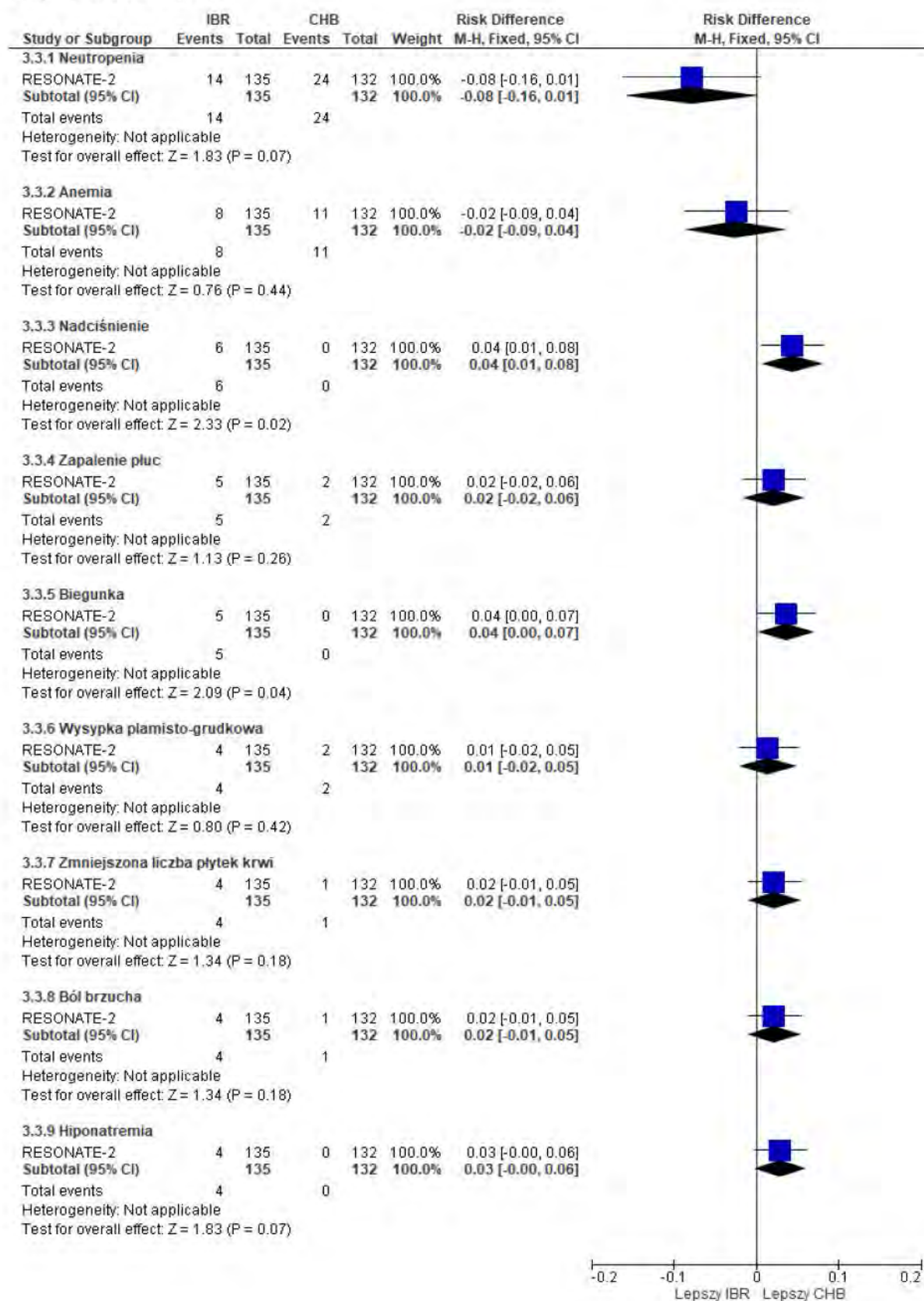
W badaniu RESONATE-2 częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 były porównywalne w obu grupach, z wyjątkiem nadciśnienia, biegunki i zmęczenia. W odniesieniu do parametru bezwzględnego częstości występowania nadciśnienia i biegunki były istotnie statystycznie większe w grupie IBR w porównaniu do CHB, a częstość występowania zmęczenia istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu do CHB. W przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania (nadciśnienie: OR=13,30 [95%CI: 0,74;

238,52], $p=ns$; $RD=0,04$ [95%CI: 0,01; 0,08], $p=0,02$; $NNH_{18,4 \text{ mies.}}=22$ [95%CI: 12; 140]; biegunka: $OR=11,17$ [95%CI: 0,61; 204,02], $p=ns$; $RD=0,04$ [95%CI: 0,002; 0,07], $p=0,04$; $NNH_{18,4 \text{ mies.}}=27$ [95%CI: 13; 428]; zmęczenie: $OR=0,13$ [95%CI: 0,02; 1,10], $p=ns$; $RD=-0,05$ [95%CI: -0,09; -0,005], $p=0,03$; $NNH_{18,4 \text{ mies.}}=na$).

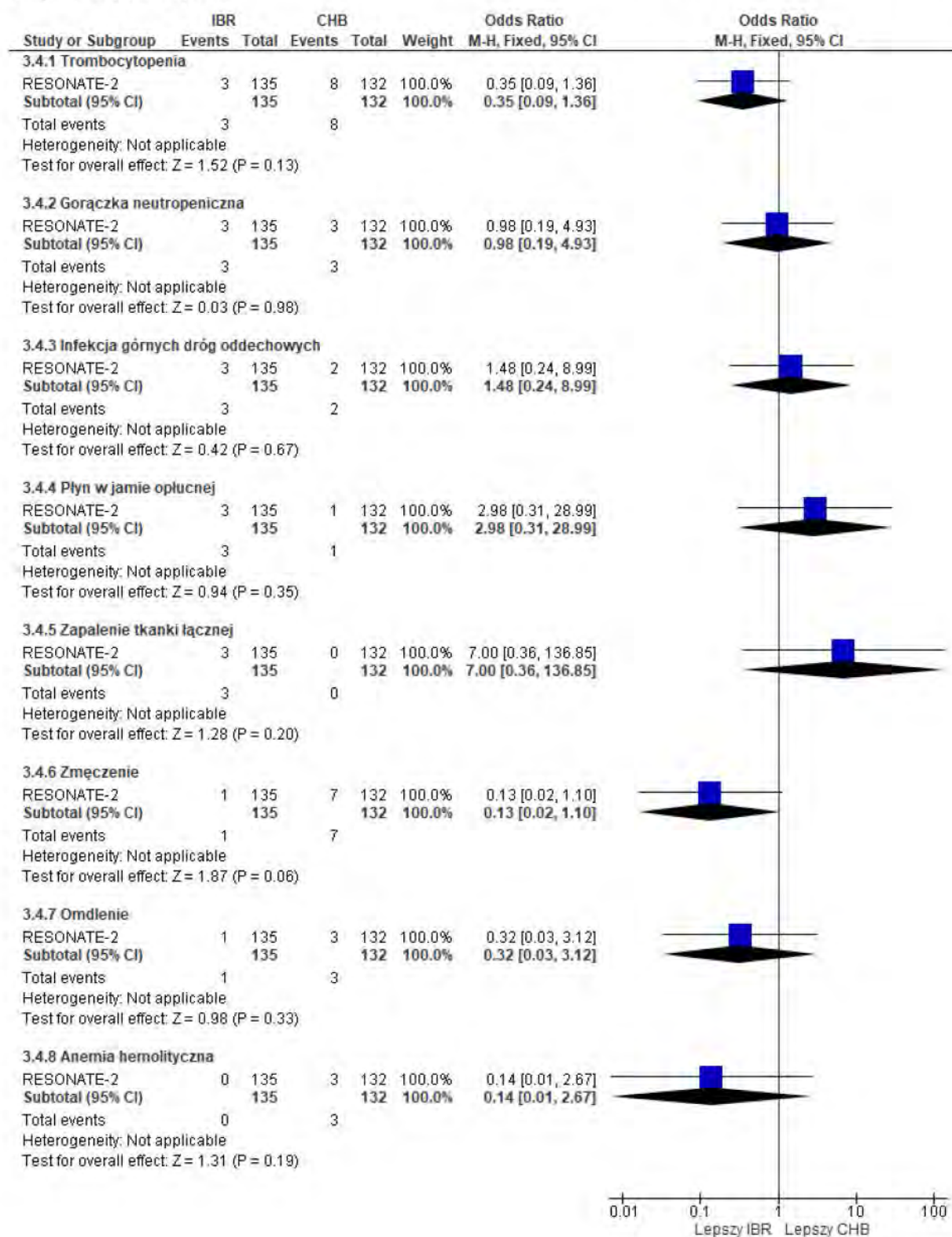
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Neutropenia	135/132	0,52 [0,26; 1,06]	ns	-0,08 [-0,16; 0,01]	ns	na
Anemia	135/132	0,69 [0,27; 1,78]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
Nadciśnienie	135/132	13,30 [0,74; 238,52]	ns	0,04 [0,01; 0,08]	0,02	22 [12; 140]
Zapalenie płuc	135/132	2,50 [0,48; 13,12]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Biegunka	135/132	11,17 [0,61; 204,02]	ns	0,04 [0,002; 0,07]	0,04	27 [13; 428]
Wysypka plamisto-grudkowa	135/132	1,98 [0,36; 11,02]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	135/132	4,00 [0,44; 36,27]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Ból brzucha	135/132	4,00 [0,44; 36,27]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Hiponatremia	135/132	9,07 [0,48; 170,12]	ns	0,03 [-0,002; 0,06]	ns	na
Trombocytopenia	135/132	0,35 [0,09; 1,36]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na
Gorączka neutropeniczna	135/132	0,98 [0,19; 4,93]	ns	-0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
Infekcja górnych dróg oddechowych	135/132	1,48 [0,24; 8,99]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
Płyn w jamie opłucnej	135/132	2,98 [0,31; 28,99]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
Zapalenie tkanki łącznej	135/132	7,00 [0,36; 136,85]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Zmęczenie	135/132	0,13 [0,02; 1,10]	ns	-0,05 [-0,09; -0,005]	0,03	na
Omdlenie	135/132	0,32 [0,03; 3,12]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na
Anemia hemolityczna	135/132	0,14 [0,01; 2,67]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na

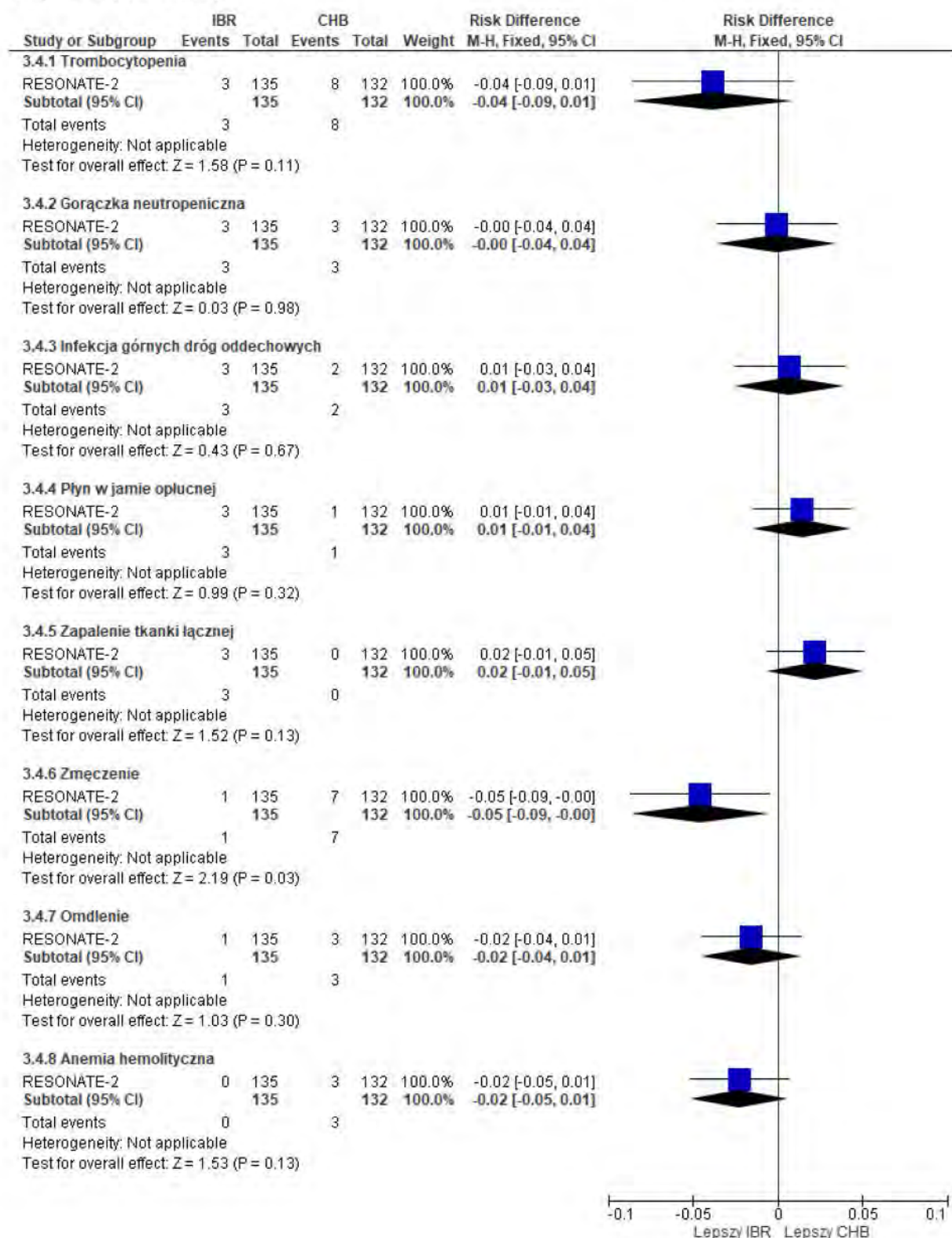
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 1 (OR).

Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 1 (RD).

Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 2 (OR).



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 2 (RD).



6.2.4 Ciężkie zdarzenie niepożądane

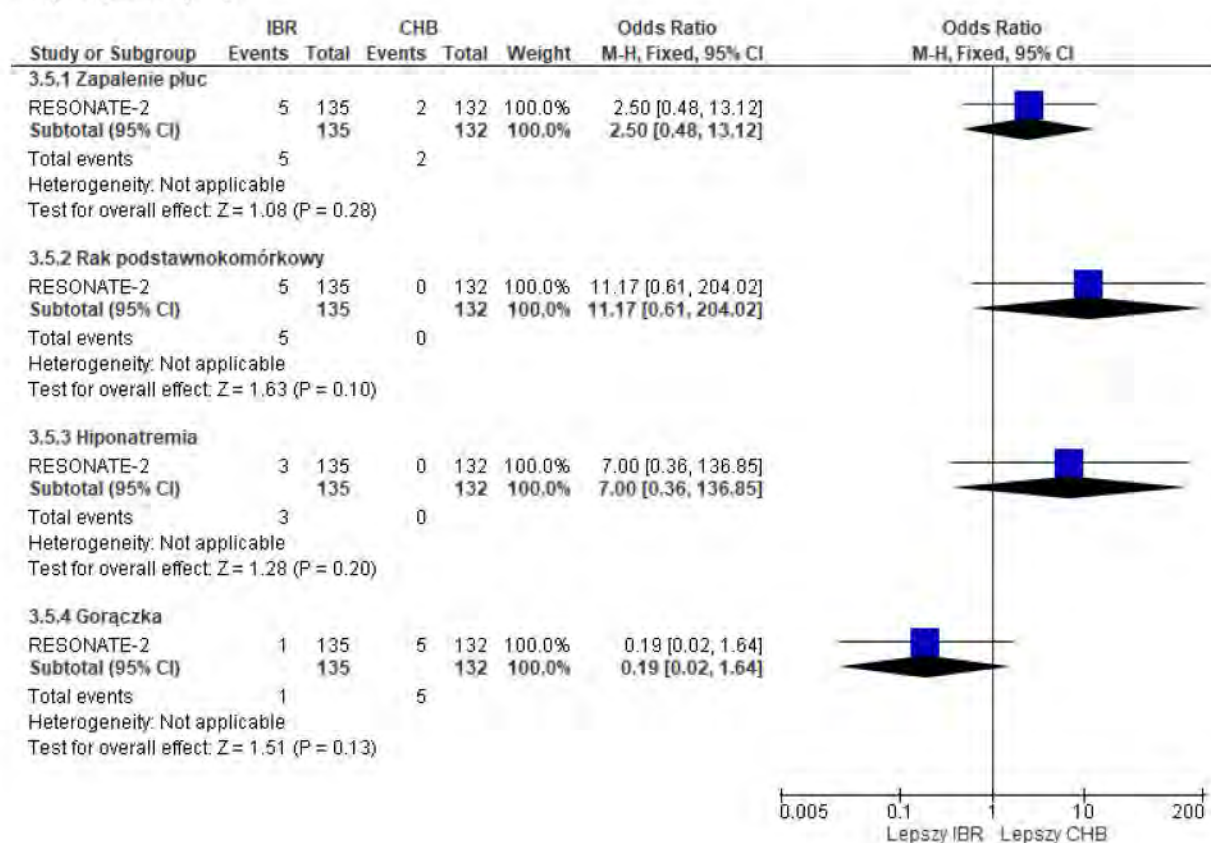
W badaniu RESONATE-2 częstości występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zapalenia płuc, hiponatremii i gorączki) były porównywalne w obu grupach.

W przypadku raka podstawnokomórkowego w odniesieniu do parametru bezwzględnego częstość występowania była istotnie statystycznie większa w grupie IBR w porównaniu do CHB, natomiast w przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania (OR=11,17 [95%CI: 0,61; 204,02], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,002; 0,07], $p=0,004$; $NNH_{18,4 \text{ mies.}}=27$ [95%CI: 13; 428]).

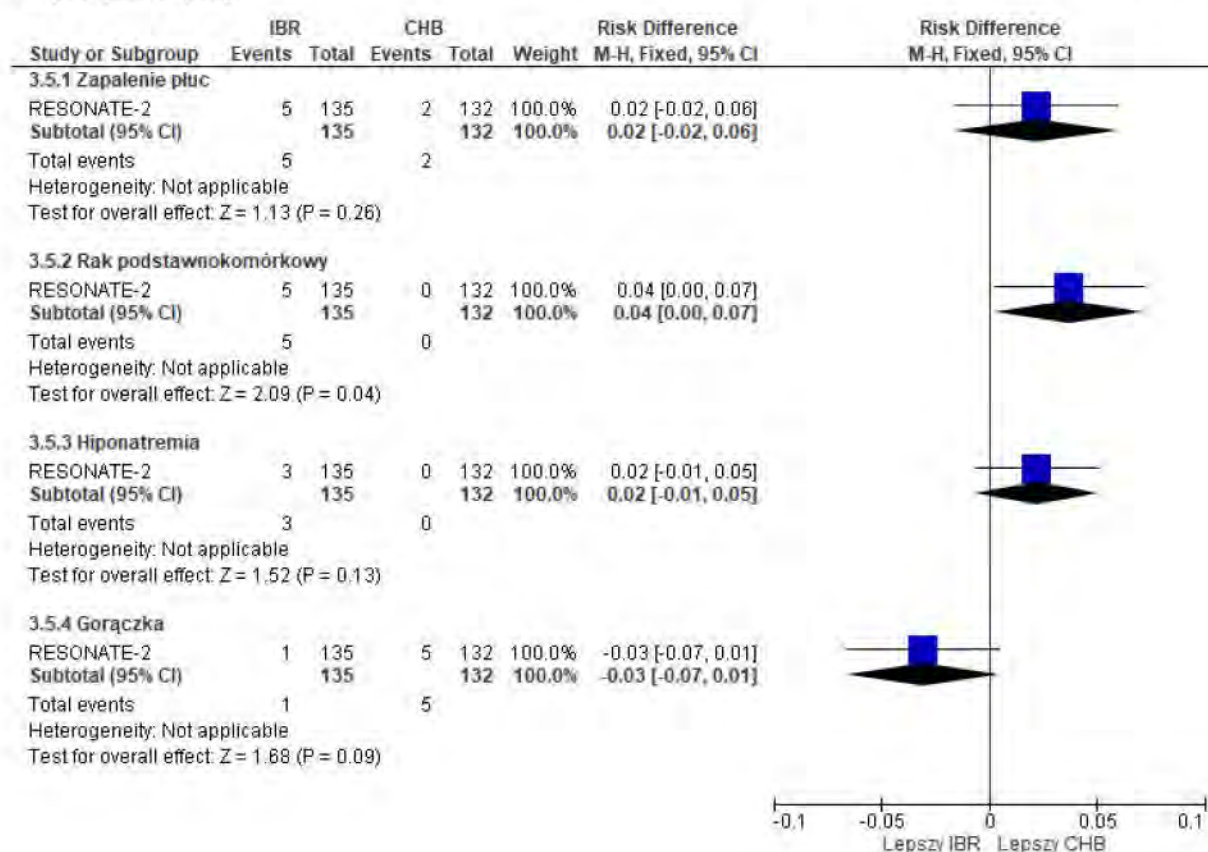
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Ciężkie zdarzenie niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie płuc	135/132	2,50 [0,48; 13,12]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Rak podstawnokomórkowy	135/132	11,17 [0,61; 204,02]	ns	0,04 [0,002; 0,07]	0,004	27 [13; 428]
Hiponatremia	135/132	7,00 [0,36; 136,85]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Gorączka	135/132	0,19 [0,02; 1,64]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na

Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Ciężkie zdarzenie niepożądane (OR).



Ryc. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Ciężkie zdarzenie niepożądane (RD).



6.3 IBR vs CHB+OBI - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie ibrutynibu (IBR) ze schematem CHB+OBI przeprowadzono w oparciu o badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). W tym celu wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.8).

Szczegółowe wyniki porównania IBR z CHB przedstawiono powyżej w rozdz. 6.2.

Wyniki porównań IBR vs CHB oraz CHB vs CHB+OBI (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 62. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Zgony.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon, n (%)
IBR vs CHB		
RESONAT-2*		
IBR	135	3 (2)
CHB	132	17 (13)

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon, n (%)
CHB+OBI vs CHB		
CLL11**		
CHB+OBI	241***	10 (4)^
CHB	116	7 (6)^

W badaniu RESONATE-2 raportowano zgony bez względu na przyczynę; a w badaniu CLL 11 przedstawiono dane dotyczące zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. *mediana okresu obserwacji: 18,4 mies. (publikacja Burger 2015); **mediana okresu obserwacji: 23 mies. (publikacja Goede 2014); ***w analizie bezpieczeństwa w grupie CHB+OBI uwzględniono również 5 chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy CHB+R, ale w trakcie trwania badania przez pomyłkę otrzymali co najmniej jedną dawkę obinutuzumabu zamiast rytuksymabu; ^liczby chorych obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji;

Tab. 63. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Biegunka, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Kaszel, n (%)	Nudności, n (%)	Obrzęk obwodowy, n (%)	Ból stawów, n (%)	Neutropenia, n (%)	Wymioty, n (%)
IBR vs CHB									
RESONAT-2*									
IBR	135	57 (42)	41 (30)	30 (22)	30 (22)	25 (19)	22 (16)	21 (16)	18 (13)
CHB	132	22 (17)	50 (38)	20 (15)	52 (39)	12 (9)	9 (7)	30 (23)	27 (20)
CHB+OBI vs CHB									
CLL11**									
CHB+OBI	241***	25 (10)	17 (7)	23 (10)	32 (13)	7 (3)	11 (5)	98 (41)	13 (5)
CHB	116	13 (11)	12 (10)	8 (7)	29 (25)	4 (3)	3 (3)	21 (18)	14 (12)

*mediana okresu obserwacji: 18,4 mies. (publikacja Burger 2015); **mediana okresu obserwacji: 23 mies. (publikacja Goede 2014); ***w analizie bezpieczeństwa w grupie CHB+OBI uwzględniono również 5 chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy CHB+R, ale w trakcie trwania badania przez pomyłkę otrzymali co najmniej jedną dawkę obinutuzumabu zamiast rytuksymabu.

Tab. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Neutropenia, n (%)	Anemia, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Gorączka neutropeniczna, n (%)
IBR vs CHB						
RESONAT-2*						
IBR	135	14 (10)	8 (6)	3 (2)	5 (4)	3 (2)
CHB	132	24 (18)	11 (8)	8 (6)	2 (2)	3 (2)
CHB+OBI vs CHB						
CLL11**						
CHB+OBI	241***	84 (35)	11 (5)	27 (11)	8 (3)	4 (2)
CHB	116	18 (16)	5 (4)	5 (4)	4 (3)	5 (4)

*mediana okresu obserwacji: 18,4 mies. (publikacja Burger 2015); **mediana okresu obserwacji: 23 mies. (publikacja Goede 2014); ***w analizie bezpieczeństwa w grupie CHB+OBI uwzględniono również 5 chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy CHB+R, ale w trakcie trwania badania przez pomyłkę otrzymali co najmniej jedną dawkę obinutuzumabu zamiast rytuksymabu.

Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zapalenie płuc, n (%)	Rak podstawnokomórkowy, n (%)
IBR vs CHB			
RESONAT-2*			
IBR	135	5 (4)	5 (4)
CHB	132	2 (2)	0
CHB+OBI vs CHB			
CLL11**			
CHB+OBI	241***	10 (4)	3 (1)
CHB	116	4 (3)	0

*mediana okresu obserwacji: 18,4 mies. (publikacja Burger 2015); **mediana okresu obserwacji: 23 mies. (publikacja Goede 2014); ***w analizie bezpieczeństwa w grupie CHB+OBI uwzględniono również 5 chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy CHB+R, ale w trakcie trwania badania przez pomyłkę otrzymali co najmniej jedną dawkę obinutuzumabu zamiast rytuksymabu.

6.3.1 Zgony

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zgonów w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru względnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru bezwzględnego (OR=0,19 [95%CI: 0,05; 0,77], $p<0,05$; RD=-0,05 [95%CI: -0,19; 0,09], $p=ns$).

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zgony.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,78 [0,48; 1,26], $p=ns$ -0,06 [-0,18; 0,06], $p=ns$	
IBR CHB	1	135 132	0,15 [0,04; 0,54], $p=0,003$ -0,11 [-0,17; -0,04], $p=0,0008$	0,19 [0,05; 0,77], $p<0,05$ -0,05 [-0,19; 0,09], $p=ns$

6.3.2 Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia

6.3.2.1 Biegunka

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunki u chorych leczonych ibrutinibem (OR=3,97 [95%CI: 1,59; 9,89], $p<0,05$; RD=0,27 [95%CI: 0,14; 0,40], $p<0,05$).

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Biegunka.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,92 [0,45; 1,87], $p=ns$ -0,01 [-0,08; 0,06], $p=ns$	
IBR CHB	1	135 132	3,65 [2,06; 6,47], $p<0,00001$ 0,26 [0,15; 0,36], $p<0,00001$	3,97 [1,59; 9,89], $p<0,05$ 0,27 [0,14; 0,40], $p<0,05$

6.3.2.2 Zmęczenie

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zmęczenia u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=1,09 [95%CI: 0,43; 2,77], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,18; 0,08], $p=ns$).

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zmęczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,66 [0,30; 1,43], p=ns -0,03 [-0,10; 0,03], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	0,72 [0,43; 1,19], p=ns -0,08 [-0,19; 0,04], p=ns	1,09 [0,43; 2,77], p=ns -0,05 [-0,18; 0,08], p=ns

6.3.2.3 Kaszel

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania kaszlu u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=1,13 [95%CI: 0,40; 3,19], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,07; 0,15], p=ns).

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Kaszel.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	1,42 [0,62; 3,29], p=ns 0,03 [-0,03; 0,09], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	1,60 [0,86; 2,99], p=ns 0,07 [-0,02; 0,16], p=ns	1,13 [0,40; 3,19], p=ns 0,04 [-0,07; 0,15], p=ns

6.3.2.4 Nudności

Porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania nudności u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,96 [95%CI: 0,41; 2,22], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,19; 0,09], p=ns).

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Nudności.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,46 [0,26; 0,81], p=0,007 -0,12 [-0,21; -0,03], p=0,01	
IBR CHB	1	135 132	0,44 [0,26; 0,75], p=0,003 -0,17 [-0,28; -0,06], p=0,002	0,96 [0,41; 2,22], p=ns -0,05 [-0,19; 0,09], p=ns

6.3.2.5 Obrzęk obwodowy

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania obrzęku obwodowego w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego (OR=2,70 [95%CI: 0,63; 11,51], p=ns; RD=0,10 [95%CI: 0,01; 0,19], p<0,05).

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Obrzęk obwodowy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,84 [0,24; 2,92], p=ns -0,01 [-0,04; 0,03], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	2,27 [1,09; 4,74], p=0,03 0,09 [0,01; 0,18], p=0,02	2,70 [0,63; 11,51], p=ns 0,10 [0,01; 0,19], p<0,05

6.3.2.6 Ból stawów

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania bólu stawów u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=1,48 [95%CI: 0,32; 6,85], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,16], p=ns).

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Ból stawów.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	1,80 [0,49; 6,59], p=ns 0,02 [-0,02; 0,06], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	2,66 [1,18; 6,02], p=0,02 0,09 [0,02; 0,17], p=0,01	1,48 [0,32; 6,85], p=ns 0,07 [-0,02; 0,16], p=ns

6.3.2.7 Neutropenia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania neutropenii u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,20 [95%CI: 0,09; 0,46], p<0,05; RD=-0,30 [95%CI: -0,43; -0,17], p<0,05).

Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Neutropenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	3,10 [1,81; 5,31], p<0,0001 0,23 [0,13; 0,32], p<0,0001	
IBR CHB	1	135 132	0,63 [0,34; 1,16], p=ns -0,07 [-0,17; 0,02], p=ns	0,20 [0,09; 0,46], p<0,05 -0,30 [-0,43; -0,17], p<0,05

6.3.2.8 Wymioty

Porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania wymiotów u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=1,43 [95%CI: 0,51; 3,98], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns).

Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Wymioty.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,42 [0,19; 0,92], p=0,03 -0,07 [-0,13; -0,001], p=0,047	
IBR CHB	1	135 132	0,60 [0,31; 1,15], p=ns -0,07 [-0,16; 0,02], p=ns	1,43 [0,51; 3,98], p=ns 0,00 [-0,11; 0,11], p=ns

6.3.3 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3

6.3.3.1 Neutropenia

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większą częstość występowania neutropenii stopnia ≥3 u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,18 [95%CI: 0,07; 0,44], p<0,05; RD=-0,27 [95%CI: -0,39; -0,15], p<0,05).

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Neutropenia.

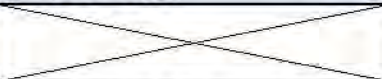
Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	2,91 [1,65; 5,14], p=0,0002 0,19 [0,10; 0,28], p<0,0001	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR	1	135	0,52 [0,26; 1,06] p=ns	0,18 [0,07; 0,44], p<0,05
CHB		132	-0,08 [-0,16; 0,01], p=ns	-0,27 [-0,39; -0,15], p<0,05

6.3.3.2 Anemia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania anemii stopnia ≥ 3 u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,65 [95%CI: 0,16; 2,73], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns).

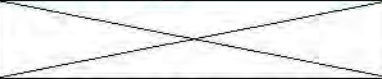
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Anemia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI	1	241	1,06 [0,36; 3,13], p=ns	
CHB		116	0,003 [-0,04; 0,05], p=ns	
IBR	1	135	0,69 [0,27; 1,78], p=ns	0,65 [0,16; 2,73], p=ns
CHB		132	-0,02 [-0,09; 0,04], p=ns	-0,02 [-0,01; 0,06], p=ns

6.3.3.3 Trombocytopenia

Na podstawie porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie większą częstość występowania trombocytopenii stopnia ≥ 3 u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,13 [95%CI: 0,02; 0,67], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,03], p<0,05).

Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Trombocytopenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI	1	241	2,80 [1,05; 7,47], p=0,04	
CHB		116	0,07 [0,01; 0,12], p=0,01	
IBR	1	135	0,35 [0,09; 1,36], p=ns	0,13 [0,02; 0,67], p<0,05
CHB		132	-0,04 [-0,09; 0,01], p=ns	-0,11 [-0,18; -0,03], p<0,05

6.3.3.4 Zapalenie płuc

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalne częstości występowania zapalenia płuc stopnia ≥ 3 u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,60 [95%CI: 0,33; 20,43], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,08], p=ns).

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zapalenie płuc.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,96 [0,28; 3,26], p=ns -0,001 [-0,04; 0,04], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	2,50 [0,48; 13,12], p=ns 0,02 [-0,02; 0,06], p=ns	2,60 [0,33; 20,43], p=ns 0,02 [-0,04; 0,08], p=ns

6.3.3.5 Gorączka neutropeniczna

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnie statystycznie różnic w zakresie częstości występowania gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,65 [95%CI: 0,32; 21,63], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns).

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Gorączka neutropeniczna.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	0,37 [0,10; 1,42], p=ns -0,03 [-0,07; 0,01], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	0,98 [0,19; 4,93], p=ns -0,001 [-0,04; 0,04], p=ns	2,65 [0,32; 21,63], p=ns 0,03 [-0,03; 0,09], p=ns

6.3.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

6.3.4.1 Zapalenie płuc

Porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,07 [95%CI: 0,27; 15,80], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns).

Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zapalenie płuc.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	1,21 [0,37; 3,95], p=ns 0,01 [-0,03; 0,05], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	2,50 [0,48; 13,12], p=ns 0,02 [-0,02; 0,06], p=ns	2,07 [0,27; 15,80], p=ns 0,01 [-0,05; 0,07], p=ns

6.3.4.2 Rak podstawnokomórkowy

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania raka podstawnokomórkowego u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=3,27 [95%CI: 0,05; 206,50], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,07], p=ns).

Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Rak podstawnokomórkowy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs CHB+OBI OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CHB+OBI CHB	1	241 116	3,42 [0,18; 66,75], p=ns 0,01 [-0,01; 0,03], p=ns	
IBR CHB	1	135 132	11,17 [0,61; 204,02], p=ns 0,04 [0,002; 0,07], p=0,004	3,27 [0,05; 206,50], p=ns 0,03 [-0,01; 0,07], p=ns

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ibrutynibu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26 stycznia 2021 r. (patrz rozdz. 3.3). Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 32 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 5 badań (5 publikacji pełnotekstowych + 2 abstrakty), w których oceniano efektywność praktyczną ibrutynibu w analizowanej populacji chorych.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 13.10.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.11.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań efektywności praktycznej włączonych do analizy.

Tab. 82. Charakterystyka badań efektywności praktycznej.

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji i czas obserwacji	Populacja	Interwencje (N)
Cuneo 2020	badanie obserwacyjne kohortowe	BR- wiele ośrodków (bd) IBR - 20 ośrodków	327; median okresu obserwacji w grupie BR 23 mies., w grupie IBR 13 mies.)	chorzy w wieku ≥ 65 lat z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) bez del17p/mutTP53	BR (N=165) IBR (N=162)
Huang 2020	badanie obserwacyjne kohortowe	172 ośrodki i 1 069 miejsc opieki ambulatoryjnej w Stanach Zjednoczonych	1 426, mediana okresu obserwacji w grupie IBR (I linia) 17,6 mies. i 20,2 mies. w grupie CIT (I linia)	weterani z CLL/SLL	IBR I linia (N=614) vs CIT i LINIA (n=614) IBR I linia (N=149) vs IBR linia II+ (N=149)
Mato 2018	badanie obserwacyjne kohortowe	20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	391, mediana okresu obserwacji 13,8 mies.	chorzy z CLL	IBR (N=391)
Rasmussen 2020	badanie obserwacyjne kohortowe	bd	463	weterani z CLL	IBR N=172) BR (N=291)
Ujjani 2020	badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	391, mediana okresu obserwacji 13,8 mies.	chorzy z CLL	IBR (N=391)

bd - brak danych; CIT - chemioimmunoterapia

7.1 Cuneo 2020

Celem badania **Cuneo 2020** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu BR u chorych w słabym stanie zdrowia (unfit) w kohorcie leczonej poza badaniami klinicznymi i przeprowadzenie porównania pośredniego z kohortą chorych starszych leczonych ibrutynibem w I linii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Pacjenci uwzględnieni w tym raporcie zostali wybrani retrospektywnie z kohorty chorych leczonych schematem BR w I linii w latach 2008-2014 w GIMEMA i ośrodkach *European Research Initiative on CLL* (ERIC) oraz z kohorty chorych z CLL przyjmujących ibrutynib w I linii w 20 ośrodkach lokalnych i akademickich w Stanach Zjednoczonych (USA). W celu przeprowadzenia porównania BR vs IBR uzyskano dane z elektronicznej dokumentacji medycznej i pokrewnych baz danych od chorych w wieku ≥ 65 lat włączonych do badania GIMEMA ERIC, którzy przyjmowali schemat BR w I linii oraz od chorych w wieku ≥ 65 lat, którzy otrzymywali ibrutynib w monoterapii. Chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53 zostali wykluczeni z badania.

Ostatecznie do analizy włączono 165 chorych leczonych BR i 162 chorych leczonych ibrutynibem. Mediana okresu obserwacji w grupie BR wyniosła 29 miesięcy [95%CI: 26;31], a w grupie IBR – 13 miesięcy [95%CI: 10;14]. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę chorych w obu grupach.

Tab. 83. Charakterystyka chorych w badaniu Cuneo 2020.

Parametr	BR (N= 165)	IBR (N=162)
Wiek $\leq 70 / > 70$ lat, n (%)	53 (32,1) / 112 (67,9)	53 (32,7) / 109 (67,3)
Mężczyzna/kobieta, n (%)	106 (64,2) / 59 (35,8)	102 (63,0) / 60 (37,0)
czas od diagnozy do leczenia, <36 mies./ ≥ 36 mies.	99 (60,0) / 66 (40,0)	69 (42,6) / 93 (57,4)
RAI 0-2/3-4	79 (63,2) / 46 (36,8)	59 (38,1) / 96 (61,9)
del11q nie/tak	101 (89,4) / 12 (10,6)	125 (87,4) / 18 (12,6)

Czynniki związane z dłuższym PFS w analizie wielowymiarowej w łącznej populacji chorych leczonych BR i IBR były reprezentowane przez wiek jako zmienną ciągłą oraz leczenie ibrutynibem. W analizie uwzględniającej chorych w zaawansowanym stadium choroby (RAI III-IV) istotną przewagę PFS zaobserwowano w grupie chorych leczonych ibrutynibem ($p=0,03$), która wykazywała również tendencję przewagi w zakresie OS ($p=0,08$). U chorych we wczesnym/umiarkowanym stadium choroby (RAI 0-II) nie zaobserwowano żadnych różnic w zakresie PF i OS.

7.2 Huang 2020

Celem badania **Huang 2020** było określenie, czy leczenie ibrutynibem w monoterapii w I linii miało korzystny wpływ na wydłużenie czasu do następnej terapii (TTNT, ang. *time to*

next treatment) w porównaniu z I linią chemioimmunoterapią (CIT, ang. *chemoimmunotherapy*) oraz ibrutinibem w II i III linii wśród weteranów z CLL/SLL. Dodatkowo porównywano również wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty pomiędzy kohortami. W badaniu wykorzystano dane z bazy VHA (ang. *Veterans Health Administration*) z okresu od 1 kwietnia 2013 r. do 31 marca 2018 r.

W analizie uwzględniono pacjentów z CLL/SLL, którym po pierwszej diagnozie CLL/SLL wystawiono co najmniej jedną receptę na ibrutinib (w monoterapii) lub chemioterapię zalecaną przez wytyczne NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), tj. bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, cytarabina, doksorubicyna, fuldarabina, lenalidomid, oksaliplatyna, pentostatyna, winkrystyna i kladrybina, w połączeniu ze środkiem immunoterapeutycznym (alemtuzumab, obinutuzumab, ofatuzumab, rytuksymab).

W badaniu zastosowano analizę *propensity score matching* z rozkładem do grup 1:1 (IBR:CIT)

Celem porównania IBR vs CIT włączono łącznie 1 228 chorych, po 614 chorych w każdej grupie. Średnia długość okresu obserwacji w badaniu wynosiła 19,8 mies. (SD 12,0 mies.; mediana 17,6 mies.) w grupie IBR 1L i 21,5 mies. (SD 12,8 mies.; mediana 20,2 mies.) w grupie CIT 1L. Czas trwania leczenia w I linii aktywne leczenie + brak leczenia przed rozpoczęciem leczenia w II linii wynosił 17,4 mies. (SD 11,6 mies.; mediana 14,4 mies.) w grupie IBR i 15,9 mies. SD 12,1 mies.; mediana 13,0 mies.) w grupie CIT.

Wyniki analizy wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie TTNT na korzyść ibrutinibu w I linii w porównaniu z chemioimmunoterapią. Ryzyko rozpoczęcia nowego leczenia było o 48% mniejsze w grupie chorych stosujących IBR w porównaniu do CIT (HR=0,52 [95%CI: 0,42; 0,65], $p<0,0001$).

7.3 Mato 2018

Badanie **Mato 2018** to wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w populacji chorych z CLL leczonych ibrutinibem w I linii w 20 ośrodkach.

Pacjentów podzielono na kategorie zgodnie z kryteriami włączenia do randomizowanego badania klinicznego RESONATE-2 (badanie uwzględnione w niniejszej analizie): chorzy w wieku <65 lat w momencie diagnozy lub ≥65 lat oraz obecności lub brak delecji 17p13. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było PFS stratyfikowane względem wieku w momencie diagnozy i statusu del17p. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ogólną odpowiedź na leczenie, całkowitą remisję, OS, bezpieczeństwo i przerwanie leczenia.

Do badania włączono 391 chorych przyjmujących IBR w ramach leczenia I linii CLL. Charakterystykę chorych w badaniu Mato 2018 zestawiono w charakterystyką chorych w badaniu RESONATE-2 (poniższa tabeli).

Tab. 84. Charakterystyka chorych w badaniu Mato 2018 w porównaniu z charakterystyką z badania RESONATE-2.

Charakterystyka	Mato 2018 (N=391)		RESONATE-2
	N	Wartość	
Wiek w momencie diagnozy, lata, mediana (zakres)	391	63 (32-96)	bd
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia IBR, lata, mediana (zakres)	391	68 (63-96)	73 (65-89)
Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia, mies.	388	31	31
Wiek <65 lat	39	41%	0%
Mężczyzna	391	62,4%	65%
Rasa kaukaska	384	92,4%	bd
Rai III-IV	383	49,1%	44%
delecja 17p13	369	29,8%	0%
delecja 11q	367	17,1%	21%
mutacja P53	219	20,1%	bd
delecja 17p i mutacja TP53	219	16,0%	bd
brak mutacji IGHV	221	67,4%	43%

bd-brak danych.

W badaniu Mato 2018 30 (7,6%) chorych rozpoczęło leczenie w dawce mniejszej niż 420 mg dziennie (140 mg u 14 chorych i 280 mg u 16 chorych). W grupie chorych ze zmniejszą dawką IBR odsetek chorych przeżywających bez progresji 12 miesiącach był mniejszy niż u chorych przyjmujących standardową dawkę (71% vs 93%, HR=3,3 [95%CI: 1,5; 7,0], p=0,003). Dodatkowo, 86 (22%) miało przerwę w przyjmowaniu IBR ≥ 8 dni, jednak tymczasowe przerywanie leczenia nie wpłynęło na wynik PFS po 12 miesiącach.

Odpowiedź na leczenie w całej populacji chorych stosujących IBR wystąpiła u 81,8% oraz u 85,3% chorych w wieku <65 lat i u 82,3% chorych z delecją 17p. Dla okresu obserwacji 13,8 mies. (mediana), zarówno mediana PFS, jak i OS nie została osiągnięta. Odsetki chorych przeżywających/przeżywających bez progresji po roku w populacji wszystkich chorych leczonych IBR wyniosły odpowiednio 92% i 95%.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych IBR był: ból stawów (21,2%), zmęczenie (18,7%), wysypka (17,9%), siniaki (17,9%) i biegunka (17,4%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały rzadko (częstość występowania <5%). Częstości występowania najistotniejszych klinicznie zdarzeń niepożądanych (migotanie przedsionków, krwawienie, infekcja), opisano szczegółowo w poniższej tabeli.

Tab. 85. Zdarzenia niepożądane w badaniu Mato 2018.

Zdarzenie niepożądane	IBR (N=391)	
	Wszystkie stopnie	Stopnia 3-4
Ból stawów	21,2%	1,5%
Zmęczenie	18,7%	1,8%
Wysypka	17,9%	1,8%

Zdarzenie niepożądane	IBR (N=391)	
Siniaki	17,9%	-
Biegunka	17,4%	0,3%
Infekcja	14,8%	3,8%
Krwawienia	13,2%	1,8%
Cytopenie łącznie	10,9%	2,5%
Migotanie przedsionków	10,2%	4,1%
Nadciśnienie tętnicze	7,7%	0,5%
Obrzęk obwodowy	4,3%	1%
Zapalenie płuc	2,3%	1%
Niewydolność nerek	1,8%	1,3%
Neuropatia obwodowa	1,3%	0,5%
Zaburzenia czynności wątroby	1,3%	0,3%
Zastoinowa niewydolność serca	0,7%	0,3%

W badaniu Mato 2018 leczenie przerwało 24% chorych. Toksyczność była najczęstszą przyczyną przerywania leczenia. W subpopulacjach chorych w wieku <65 lat oraz z delecją 17p progresja i/lub transformacja CLL stanowiły wysoki odsetek u chorych przerywających leczenie.

Autorzy badania wskazują, że ibrutinib w warunków praktyki klinicznej był często stosowany u chorych nie włączonych do badania RESONATE-2 w szczególności u chorych w wieku <65lat lub z delecją 17p. Wyniki badania Mato 2018 wskazują na podobne wyniki w zakresie przeżycia i odpowiedzi na leczenie u chorych młodszych w porównanie do starszych chorych, co podkreśla znaczenie wykorzystania ibrutinibu również u chorych niskiego ryzyka.

7.4 Rasmussen 2020

Badanie **Rasmussen 2020** to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone z wykorzystaniem danych demograficznych i chorób współistniejących, które mogą wpływać na krwawienie, stosowane leki przeciwzakrzepowe i przeciplatekcyjne u chorych z CLL leczonych ibrutinibem w *Veterans Health Administration* (VHA).

Na podstawie elektronicznych danych medycznych zidentyfikowano chorych z CLL zdiagnozowanych i leczonych w VHA w latach 2010-2014. Wybrano chorych, którzy przyjmowali ibrutinib lub BR w oparciu o informacje dotyczące wydawania leków.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 172 chorych z CLL leczonych ibrutinibem i dodatkowo 291 chorych otrzymujących schemat BR. Większość w obu kohortach stanowili mężczyźni (97%), a mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła 37 i 69 lat odpowiednio w grupie BR i IBR.

Krwawienie wystąpiło u 14 (8,1%) chorych w grupie IBR i 8 (2,7%) chorych w grupie BR ($p=0,008$). U chorych, u których wystąpiło krwawienie u 1 chorego w grupie IBR i BR

wystąpiło wcześniej krwawienie. 3 chorych z 14, u których wystąpiło krwawienie przyjmowali wcześniej antykoagulanty. Częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 8% u chorych leczonych IBR oraz 4% u chorych stosujących BR ($p=0,003$).

Autorzy badania wskazują, że przedstawione wyniki są zgodne z wcześniejszymi ustaleniami dotyczącymi stosowania ibrutynibu u chorych z CLL.

7.5 Ujjani 2020

Badanie **Ujjani 2020** to wieloośrodkowa, retrospektywna analiza przeprowadzona przez badaczy w 20 ośrodkach, którego celem była ocena wpływu wieku na przeżycie chorych z CLL leczonych ibrutynibem w I linii.

Pacjentów kwalifikowano do badania, jeśli otrzymywali ibrutynib w I linii leczenia CLL. Dokonano przeglądu kart medycznych za pomocą kodów diagnostycznych, aby zidentyfikować wszystkich chorych z CLL w każdej instytucji. Badacze korzystali z elektronicznej dokumentacji medycznej i powiązanych baz danych celem uzyskania wymaganych informacji. Odpowiedź na leczenie i progresję choroby określono zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 r. Pierwszorzędowy punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia ibrutynibem do zgonu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przerwanie leczenia.

Ostatecznie do analizy włączono 391 chorych, z czego 59% chorych było w wieku powyżej 65 lat. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia IBR wyniosła 63 lata (zakres: 39; 96). Mediana czasu od momentu diagnozy do rozpoczęcia leczenia ibrutynibem wyniosła 35 miesięcy u chorych w wieku ≥ 65 lat i 25 miesięcy u chorych w wieku < 65 lat. 11 chorych w starszym wieku (≥ 65 lat) rozpoczynało leczenie ibrutynib w niższej dawce niż standardowa (420 mg dziennie) w porównaniu do 2% chorych w młodszym wieku (< 65 lat). W grupie chorych starszych, 20% chorych wymagało redukcji dawki, w porównaniu do 13% chorych w grupie chorych młodszych. Przerwanie leczenia występowało z porównywalną częstością w obu grupach (25% vs 22%).

W badaniu Ujjani 2020 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie PFS i OS u chorych w wieku ≥ 65 lat i < 65 lat (PFS: HR=1,13, $p=0,069$; OS: HR=2,1, $p=0,097$).

Wyniki badania Ujjani 2020 w zakresie częstości występowania ogólnej/całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz zgonów w zależności od wieku przedstawiono w tabeli.

Tab. 86. Wyniki badania Ujjani 2020.

Punkt końcowy	Wiek < 65 lat (N=160)	Wiek ≥ 65 lat (N= 231)
Ogólna odpowiedź na leczenie, %	85%	79%
Całkowita odpowiedź na leczenie, %	20%	15%
Zgon, %	4%	9%
Wczesny zgon*, n (%)	3%	6%

*wczesny zgon zdefiniowano jako zgon występujący w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Wyniki badania Ujjani 2020 wskazują, że wiek chorych nie koreluje z częstością występowania odwiedzi na leczenie, PFS lub OS.

7.6 Ocena jakości badań efektywności praktycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS, natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej ibrutynibu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 87. Ocena jakości badań wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Cuneo 2020	pacjenci w wieku $\geq$ 18 lat, leczeni ibrutinibem w monoterapii w I linii (a*)	dobrani w inny sposób	dane z dokumentacji elektronicznej (a*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem zaawansowania choroby (a*) oraz innych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak, mediana okresu obserwacji 29 i 13 mies. w zależności od grupy (a*)	tak (a*)	7/9
Huang 2020	weterani z CLL/SLL, leczenie ibrutinibem w I linii (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z dokumentacji elektronicznej (a*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku i warunków klinicznych (a*) oraz innych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak, mediana okresu obserwacji 17,6 mies. i 20,2 mies. w zależności od grupy (a*)	tak (a*)	8/9
Mato 2018	pacjenci z CLL, leczeni	dobrani w inny sposób	dane z dokumentacji	nie (b)	grupy o zbliżonej	łączenie rekordów	tak, mediana okresu	tak (a*)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
	ibrutynibem w I linii (a*)		elektroniczne j (a*)		charakterystyce pod względem czynników genetycznych (a*) oraz innych czynników zakłócających (b*)	(b*)	obserwacji 13,2 mies.		
Rasmussen 2020	pacjenci z CLL leczeni ibrutynibem (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z dokumentacji elektronicznej (a*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem innych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	nie (b)	tak (a*)	6/9
Ujjani 2020	w sposób właściwy reprezentuje średni wiek w populacji chorych z CLL leczonych ibrutynibem (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z dokumentacji elektronicznej (a*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem czynników genetycznych (a*) oraz innych czynników zakłócających	łączenie rekordów (b*)	tak, mediana okresu obserwacji 13,8 mies. (a*)	tak (a*)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
					h (b*)				

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania ibrutynibu (URPL) – dostęp 04.01.2021 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ibrutynibu (EMA) - dostęp 04.01.2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutynib odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2020) prowadzonej przez EMA - dostęp 04.01.2021 r.

Tab. 88. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutynibu.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 555	157	1 712
Zaburzenia serca	1 725	348	2 073
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	22	3	25
Zaburzenia ucha i błędnika	86	38	124
Zaburzenia endokrynologiczne	41	10	51
Zaburzenia oka	248	126	374
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 332	437	1 769
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 446	830	3 276
Zaburzenia wątroby	225	24	249
Zaburzenia układu immunologicznego	197	51	248
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 595	676	3 271
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 427	709	2 136

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Nieprawidłowe wyniki badań	1 053	444	1 497
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	506	140	646
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	673	264	937
Choroby nowotworowe	1 228	284	1 512
Zaburzenia układu nerwowego	1 114	366	1 480
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1	0	1
Problemy związane z produktem	22	24	46
Zaburzenia psychiczne	546	99	345
Zaburzenia nerek i układu moczowego	507	136	643
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	55	26	81
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 187	291	1 478
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 121	282	1 403
Sytuacje społeczne	17	3	20
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	175	269	444
Zaburzenia naczyniowe	643	194	837
Łącznie	10 148	2 825	12 973

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 04.01.2021 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ibrutinibu (FDA) - dostęp 04.01.2020 r.

FDA wskazuje jednak na możliwość wystąpienia: hepatotoksyczności, arytmii komorowej (FDA 2018), zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (FDA 2017), krwotoku do ośrodkowego układu nerwowego, niewydolności wątroby oraz zaburzeń widzenia (FDA 2016).

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib odnalezione w bazie *VigiAccess*™ (WHO-UMC 2020) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 04.01.2021 r.

Tab. 89. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 119
Zaburzenia serca	4 666
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	71
Zaburzenia ucha i błędnika	546
Zaburzenia endokrynologiczne	168
Zaburzenia oka	1 577
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 579
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	11 994
Zaburzenia wątroby	522
Zaburzenia układu immunologicznego	714
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	8 552
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	8 428
Nieprawidłowe wyniki badań	6 564
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 304
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 693
Choroby nowotworowe	2 589
Zaburzenia układu nerwowego	5 44
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	13
Problemy związane z produktem	110
Zaburzenia psychiczne	1 649
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 973
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	459
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 198
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 665
Sytuacje społeczne	66
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2 440
Zaburzenia naczyniowe	2 933
Łącznie	85 592

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 04.01.2021 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR, z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Jako komparatory dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto: bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) i chlorambucyl w monoterapii (CHB). Wybór terapii podyktowany był wytycznymi praktyki klinicznej oraz częstością stosowania poszczególnych terapii w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich zgodnie z opinią ekspertów klinicznych; patrz *Analiza problemu decyzyjnego*.

Do analizy włączono dwa opublikowane randomizowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu: badanie Alliance, w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR), oraz badanie RESONATE-2 bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem chlorambucylu (CHB).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ze schematem CHB+OBI było możliwe poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). Pomimo różnic w kryteriach włączenia w zakresie wieku w analizowanych badaniach (w badaniu RESONATE-2 ≥ 65 lat, a w badaniu CLL11 ≥ 18 lat), mediana wieku chorych była porównywalna i wynosiła 72-74 lata (w zależności od ramienia).

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- Alliance: 30 miesięcy (abstrakt Woyach 2018) lub 38 miesięcy (publikacja Woyach 2018)
- RESONATE-2: 18,4 miesięcy (publikacja Burger 2015), 29 miesięcy (publikacja Barr 2018), 4 lata (abstrakty Burger 2018a i Burger 2018b) lub 60 miesięcy (publikacja Burger 2020),
- CLL11: CHB vs CHB+OBI - 13,6 mies. vs 14,5 mies. (etap I analizy¹²), 23 mies. (publikacja Goede 2014¹³), przedłużona obserwacja¹⁴ (publikacja Goede 2015a), 42,4 mies. (abstrakty Follows 2016 i Goede 2015b), 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018).

¹² Wyniki badania CLL11 dla I etapu analizy przedstawiono w suplemencie do badania CLL11 (publikacja Goede 2014) - data odcięcia: lipiec 2012.

¹³ W publikacji Goede 2014 przedstawiono wyniki dla daty odcięcia Maj 2013 (brak informacji odnośnie okresu obserwacji). Zgodnie z danymi w publikacji Goede 2013 (abstrakt konferencyjny do

W analizie w ramach oceny skuteczności uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie badania Alliance, uwzględniono wyniki z najdłuższego okresu obserwacji, natomiast dla badania RESONATE-2 uwzględniono wyniki dla okresu obserwacji równego 18,4 mies. na podstawie publikacji Burger 2015, w której zestawiono wyniki dla ibrutinibu i chlorambucylu. W pozostałych publikacjach do badania RESONATE-2, tj. dla dłuższych okresów obserwacji, przedstawione zostały jedynie zdarzenia niepożądane występujące u chorych leczonych ibrutinibem, a sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w publikacjach uniemożliwiało przeprowadzenie porównania.

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

Wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte). Warto jednak zaznaczyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a więc zaślepienie lub jego brak nie ma wpływu na jej przeprowadzenie. Wydaje się również, że brak zaślepienia próby nie zmniejsza wiarygodności wyników w przypadku progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji choroby).

Ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI stanowią różnice w schematach leczenia chlorambucylem w poszczególnych badaniach - pod względem długości trwania leczenia (w badaniu RESONATE-2: stosowanie CHB do momentu progresji choroby, stwierdzenia braku skuteczności, tj. brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi, określonej przez badacza, lub rozwoju niedopuszczalnego poziomu toksyczności; maksymalnie 12 28-dniowych cykli; w badaniu CLL11: 6 28-dniowych cykli) oraz dawkowania (w badaniu RESONATE-2 0,5 mg/kg masy ciała, z możliwością zwiększenia do max 0,8 mg/kg jeżeli nie wystąpiła niedopuszczalna toksyczność; w badaniu CLL11: 0,5 mg/kg masy ciała, bez możliwości zwiększenia dawki). Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizowanych badaniach, mediana czasu trwania leczenia w grupie CHB w badaniu RESONATE-2 wyniosła 7,1 miesięcy, a mediana liczby podanych cykli CHB w badaniu CLL11 wyniosła 6, co po uwzględnieniu długości cyklu w badaniu (28 dni) oraz średniej liczby dni w miesiącu (30 dni) daje czas trwania leczenia równy około 5,6 miesięcy. Zbliżone czasy trwania leczenia CHB w obu badaniach podnoszą wiarygodność przeprowadzonej analizy.

Ograniczenie porównania pośredniego stanowią również różnice w raportowaniu i definiowaniu odpowiedzi na leczenie. W badaniu CLL11 raportowano częstość

badania CLL11) mediana okresu obserwacji dla II etapu analizy dla porównania CHB+OBI vs CHB wynosiła 23 miesiące.

¹⁴ Data odcięcia: kwiecień 2014; brak danych odnośnie mediany okresu obserwacji.

występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (z uwzględnieniem całkowitej odpowiedzi na leczenie z niepełną regeneracją szpiku kostnego) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, która obejmowała również węzłową częściową odpowiedź na leczenie. Nie przedstawiono wyników dla ogólnej odpowiedzi na leczenie (w analizie odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie przyjęto jako sumę odsetków dla całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie). Z kolei w badaniu RESONATE-2 raportowano wyniki w zakresie częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (z uwzględnieniem całkowitej odpowiedzi na leczenie z niepełną regeneracją morfologii krwi), częściową odpowiedź na leczenie i węzłową częściową odpowiedź na leczenie (oddzielnie).

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach RESONATE-2 i CLL11 została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a w badaniu Alliance zgodnie z protokołem badania ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji, natomiast ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT. W badaniu RESONATE-2 ocenę skuteczności w zakresie zmiennych hematologicznych przeprowadzono również w populacji oceny bezpieczeństwa, tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W ocenie bezpieczeństwa we wszystkich badaniach włączonych do analizy uwzględniono chorych, którzy otrzymali leczenie.

W badanie RESONATE-2 w grupie ibrutinibu było więcej chorych z mutacją TP53 niż w grupie chlorambucylu (10% vs 3%) - obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach w obu grupach w odniesieniu do parametru bezwzględnego. Poza wymienioną różnicą proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną ibrutinibu w analizowanej populacji chorych, tj. dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do stosowania schematu FCR. W analizie uwzględniono zatem publikacje dotyczące stosowania ibrutinibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową.

10 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość opracowań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Do dnia 26 stycznia 2020 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR; badanie Alliance) w populacji dorosłych chorych (wiek ≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) oraz jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem chlorambucylu (CHB; badanie RESONATE-2) w populacji dorosłych chorych (wiek ≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL).

Populacja uwzględniona we wniosku obejmuje dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR, z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji regionu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV). Należy zaznaczyć, że populacja wnioskowana nie do końca pokrywa się z populacją w badaniu RESONATE-2, w którym oprócz chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (93%) uwzględniono również chorych chłoniakiem z małych limfocytów (7%). Jednak zgodnie z definicją *National Cancer Institute* (NCI CLL/SLL) CLL i SLL to ta sama choroba, przy czym komórki nowotworowe CLL znajdują się głównie we krwi i szpiku kostnym, a w SLL - w węzłach chłonnych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ze schematem CHB+OBI było możliwe poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). Pomimo różnic w kryteriach włączenia w zakresie wieku w analizowanych badaniach (w badaniu RESONATE-2 ≥ 65 lat, a w badaniu CLL11 ≥ 18 lat), mediana wieku chorych była porównywalna i wynosiła 72-74 lata (w zależności od ramienia).

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją prowadzonymi metodą otwartej próby. Badanie RESONATE-2, Alliance i CLL11 oceniono na 2 punkty w skali Jadad. Obniżona ocena wynika

z braku opisu procesu randomizacji oraz z braku zaślepienia próby (badania otwarte). Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku oceny punktów końcowych związanych z progresją i przeżyciem, zaślepienie nie ma istotnego wpływu na obiektywną ocenę.

W badaniu Alliance wykazano, że stosowanie ibrutynibu związane jest z istotnie statystycznie dłuższym niż stosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem przeżyciem wolnym od progresji choroby (median PFS: nie osiągnięto vs 43 mies. [95%CI: 38; nie osiągnięto]; HR=0,39 [95%CI: 0,26; 0,58], $p<0,001$). W grupie chorych leczonych ibrutynibem wykazano również istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych stosujących bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (87% vs 74%; OR=2,27 [95%CI: 1,32; 3,92], $p=0,03$; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,21], $p=0,03$; NNT_{38 mies.}=8 [95%CI: 5; 23]). Odsetki chorych przeżywających po 2 latach były porównywalne w grupie IBR i w grupie BR (OR=0,50 [95%CI: 0,22; 1,10], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], $p=ns$; NNT_{38 mies.}=na).

Terapia ibrutynibem związana była z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z terapią BR (OR=3,07 [95%CI: 1,57; 6,03], $p=0,001$; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], $p=0,0006$; NNT_{38 mies.}=9 [95%CI: 6; 20]).

Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance wykazała istotnie statystycznie większą w grupie IBR w porównaniu do BR częstość występowania zgonów (raportowanych w trakcie leczenia lub 30 dni po przerwaniu leczenia). Istotna różnica w częstościach raportowania zgonów wynika z długości leczenia w obu grupach. Dla analizowanego okresu obserwacji (mediana: 38 mies.) 67% chorych w grupie BR otrzymało 6 pełnych cykli leczenia, a mediana czasu leczenia w grupie IBR wyniosła 32 miesiące, co po uwzględnieniu długości cyklu (28 dni) oraz średniej liczby dni w miesiącu (30 dni) daje ok. 34 cykle IBR. Należy również zaznaczyć, że częstość występowania zgonów (raportowanych w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia lub 30 dni po 6 cyklu, w tym 30 dni po przerwaniu leczenia w przypadku nieukończenia 6 cykli) była porównywalna w obu analizowanych grupach.

Ocena bezpieczeństwa dla porównania IBR vs BR wykazała również istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania w grupie IBR w porównaniu z BR częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥ 3 oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie 4 stopnia. U chorych leczonych ibrutynibem raportowano częściej niż u chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem występowanie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3 stopnia. Profil bezpieczeństwa obu terapii był porównywalny pod względem występowania nowotworów wtórnych, zakażeń stopnia ≥ 3 oraz zakażeń stopnia ≥ 3 różnego typu, m. in. brzucha, dróg oddechowych, centralnego układu nerwowego, dróg moczowych, w tym pęcherza moczowego, czy sepsy.

Wyniki bezpośredniego porównania ibrutynibu z chlorambucylem na podstawie badania RESONATE-2 wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść ibrutynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (niezależna ocena: HR=0,16 [95%CI: 0,09; 0,28], $p<0,01$; ocena badacza: HR=0,09 [95%CI: 0,04; 0,17]) oraz przeżycia całkowitego (HR=0,16 [95%CI: 0,05; 0,56], $p=0,001$) (Burger 2015). Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 60 miesięcy) potwierdziła otrzymane wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,146 [95%CI: 0,098; 0,218], $p<0,05$) oraz przeżycia

całkowitego (HR= HR=0,450 [95%CI: 0,266; 0,761], $p<0,05$) (Burger 2020). Dla analizowanego okresu obserwacji w grupie chorych leczonych ibrutinibem nie została jednak osiągnięta mediana PFS i OS. W grupie chorych leczonych ibrutinibem obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 5 latach (OR=16,94 [95%CI: 8,95; 32,07], $p<0,00001$; RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,67], $p<0,00001$; NNT_{60 mies.}=1 [95%CI: 1; 2]) oraz odsetki chorych przeżywających po 5 latach (OR=2,35 [95%CI: 1,32; 4,18], $p=0,004$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,26], $p=0,003$; NNT_{60 mies.}=6 [95%CI: 3; 18]), a także odsetki chorych ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR=19,48 [95%CI: 9,58; 36,92], $p<0,00001$; RD=0,55 [95%CI: 0,46; 0,64], $p<0,00001$; NNT_{60 mies.}=1 [95%CI: 1; 2]).

Leczenie ibrutinibem chorych z wcześniej nieleczoną CLL związane jest również z poprawą jakości życia mierzonej według kwestionariusza EQ-5D-5L (OR=1,90 [95%CI: 1,17; 3,09], $p=0,009$; RD=0,16 [95%CI: 0,04; 0,28], $p=0,008$; NNT_{60 mies.}=6 [95%CI: 3; 24]) oraz EQ-5D-5L VAS (OR=1,70 [95%CI: 1,04; 2,77], $p=0,03$; RD=0,13 [95%CI: 0,01; 0,25], $p=0,03$; NNT_{60 mies.}=7 [95%CI: 4; 87]).

Profil bezpieczeństwa ibrutinibu i chlorambucylu był porównywalny w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych takich jak zmęczenie, kaszel, anemia, gorączka, infekcja górnych dróg oddechowych, zaparcie, neutropenia, wymioty, oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (zapalenia płuc, hiponatremii i gorączki). W grupie chorych leczonych ibrutinibem istotnie statystycznie częściej niż w grupie chorych otrzymujących chlorambucyl raportowano zdarzenia niepożądane takiej jak: biegunka, obrzęk obwodowy, zespół suchego oka, czy ból stawów.

Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego opracowania wtórne, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu w porównaniu z innymi terapiami w głównej mierze koncentrują się na występowaniu nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków oraz krwawienia. Wyniki przedstawione w badaniach wtórnych wskazują na większe ryzyko nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków u chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu do BR (na podstawie badania Alliance), większe ryzyko nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu do chlorambucylu oraz porównywalną częstość występowania migotania przedsionków i dużego krwawienia u chorych leczonych IBR i CHB (na podstawie badania RESONATE-2).

Pośrednie porównanie ibrutinibu oraz schematu CHB+OBI przeprowadzone na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (RESONATE-2 i CLL1) wykazało różnicę na korzyść ibrutinibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (PFS: HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], $p=ns$; OS: HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], $p=ns$). [REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawione w ramach analizy skuteczności wyniki porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI potwierdzają wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej na podstawie 5 randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną w pełnej dawce w opracowaniu wtórnym Xu 2018, w której wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie niezależnej komisji lub badacza) u chorych leczonych IBR i CHB+OBI (HR=0,85 [95%CI: 0,44; 1,61]; HR=0,48 [95%CI: 0,2; 1,03]) oraz przeżycia całkowitego (HR=0,40 [95%CI: 0,10; 1,51]), przy numerycznej przewadze na korzyść ibrutynibu.

Wyniki porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI na podstawie badań RESONATE-2 i CLL11 w zakresie bezpieczeństwa wskazują brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia, takich jak: zmęczenie, kaszel, nudności, ból stawów, wymioty, stopnia ≥ 3 , takich jak: anemia, zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, oraz ciężkiego zapalenia płuc, czy raka podstawnkomórkowego. Pośrednia ocena bezpieczeństwa wykazała również istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunki u chorych leczonych ibrutynibem, istotnie statystycznie większą częstość występowania obrzęku obwodowego w grupie chorych leczonych ibrutynibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego (brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego) oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zgonów w grupie chorych leczonych ibrutynibem w odniesieniu do parametru względnego (brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru bezwzględnego).

Ibrutinib w leczeniu chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową jest zalecany zarówno w wytycznym zarówno polskich (wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. [PTOK 2020], wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

[PTHiT i PALG-CLL 2016]) , jak i zagranicznych (wytyczne *European Society for Medical Oncology* [ESMO 2020], wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN 2020], wytyczne *National Cancer Institute* [NCI 2020], wytyczne *National Institute of Health and Care Excellence* [NICE 2020], wytyczne *British Society for Haematology* [BSH 2018]).

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 26 stycznia 2021 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR; badanie Alliance) w populacji dorosłych chorych (wiek ≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową oraz jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem chlorambucylu (CHB; badanie RESONATE-2) w populacji dorosłych chorych (wiek ≥ 65 lat) z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ibrutynibu (IBR) ze schematem CHB+OBI przeprowadzono w oparciu o badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11).

IBR vs BR

Analiza skuteczności ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem na podstawie wyników badania Alliance w populacji wszystkich chorych randomizowanych z wykluczeniem chorych którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji wykazała:

- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych ibrutynibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (HR=0,39 [95%CI: 0,26; 0,58], $p<0,001$);
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutynibem niż w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (OR=2,27 [95%CI: 1,32; 3,92], $p=0,03$; RD=0,13 [95%CI: 0,04; 0,21], $p=0,03$; NNT_{38 mies.}=8 [95%CI: 5; 23]);
- brak istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych przeżywających po 2 latach w grupie IBR i w grupie BR (OR=0,50 [95%CI: 0,22; 1,10], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,01], $p=ns$; NNT_{38 mies.}=na).
- istotnie statystycznie większą częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie podczas stosowania ibrutynibu niż podczas stosowania bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (OR=3,07 [95%CI: 1,57; 6,03], $p=0,001$; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], $p=0,0006$; NNT_{38 mies.}=9 [95%CI: 6; 20]).

Wyniki w subpopulacji chorych z delecją 17p lub 11q wskazują na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych

ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (HR=0,26 [95%CI: 0,12; 0,56]), co jest spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji.

Analiza bezpieczeństwa ibrutinibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem na podstawie wyników badania Alliance w populacji oceny bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali leczenia) wykazała:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania zgonów (raportowanych w trakcie leczenia lub 30 dni po przerwaniu leczenia) w grupie IBR w porównaniu do BR (OR=6,77 [95%CI: 1,51; 30,47], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10]; p=0,004; NNH_{38 mies.}=16 [95%CI: 9; 50]);
- porównywalną częstością występowania zgonów (raportowanych w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia lub 30 dni po 6 cyklu, w tym 30 dni po przerwaniu leczenia w przypadku nieukończenia 6 cyklu) w obu grupach (OR=1,47 [95%CI: 0,24; 8,93], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNH_{6,6 mies.}=16 [95%CI: 9; 50]);
- porównywalną częstość występowania nowotworów wtórnych w obu analizowanych grupach (OR=0,97 [95%CI: 0,52; 1,81], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,07; 0,07]; p=ns; NNH_{38 mies.}=na);
- istotnie statystycznie mniejszą w grupie IBR w porównaniu z BR częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥3 oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie 4 stopnia (hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 łącznie: OR=0,45 [95%CI: 0,29; 0,69], p=0,0002; RD=-0,20 [95%CI: -0,30; -0,10]; p=0,0002; NNH_{38 mies.}=na; hematologiczne zdarzenia niepożądane 4 stopnia łącznie: OR=0,26 [95%CI: 0,14; 0,50], p<0,0001; RD=-0,17 [95%CI: -0,25; -0,10]; p<0,00001; NNH_{38 mies.}=na);
- istotnie statystycznie większą w grupie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) częstość występowania poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych: zmniejszonej liczba neutrofilii stopnia ≥3 (OR=0,26 [95%CI: 0,16; 0,43], p<0,0001; RD=-0,25 [95%CI: -0,34; -0,16]; p<0,00001; NNH_{38 mies.}=na), w tym zmniejszonej liczba neutrofilii 3 stopnia (OR=0,32 [95%CI: 0,17; 0,60], p=0,0004; RD=-0,14 [95%CI: -0,21; -0,06]; p=0,0002; NNH_{38 mies.}=na) oraz 4 stopnia (OR=0,32 [95%CI: 0,16; 0,65], p=0,001; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,05]; p=0,0008; NNH_{38 mies.}=na); zmniejszonej liczba płytek krwi stopnia ≥3 (OR=0,41 [95%CI: 0,20; 0,85], p=0,02; RD=-0,08 [95%CI: -0,14; -0,02]; p=0,01; NNH_{38 mies.}=na).
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych IBR w porównaniu z BR częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 łącznie (OR=2,53 [95%CI: 1,62; 3,94], p<0,0001; RD=0,21 [95%CI: 0,11; -0,31]; p<0,0001; NNH_{38 mies.}=4 [95%CI: 3;8]); niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3 stopnia łącznie (OR=1,54 [95%CI: 1,01; 2,34], p=0,04; RD=0,11 [95%CI: 0,004; 0,21]; p=0,04; NNH_{38 mies.}=9 [95%CI: 4;261]);

- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych IBR częstość występowania poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych: migotania przedsionków stopnia ≥ 3 (OR=3,57 [95%CI: 1,29; 9,89], $p=0,01$; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], $p=0,009$; NNH_{38 mies.}=15 [95%CI: 8; 59]); migotania przedsionków 3 stopnia (OR=3,11 [95%CI: 1,11; 8,75], $p=0,03$; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,10], $p=0,02$; NNH_{38 mies.}=18 [95%CI: 9; 130]); nadciśnienia stopnia ≥ 3 (OR=2,52 [95%CI: 1,48; 4,29], $p=0,0006$; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,24], $p=0,0004$; NNH_{38 mies.}=6 [95%CI: 4; 14]); nadciśnienia 3 stopnia (OR=2,64 [95%CI: 1,55; 4,52], $p=0,0004$; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,24], $p=0,0002$; NNH_{38 mies.}=6 [95%CI: 4; 13]); istotnie statystycznie większą w grupie BR częstość występowania gorączki neutropenicznej 3 stopnia (OR=0,21 [95%CI: 0,06; 0,76], $p=0,02$; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01], $p=0,009$; NNH_{38 mies.}=na);
- porównywalną częstość występowania zakażeń stopnia ≥ 3 w grupie IBR i w grupie BR (OR=1,49 [95%CI: 0,86; 2,59], $p=ns$; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,14], $p=ns$; NNH_{38 mies.}=na) oraz porównywalną częstość występowania zakażeń różnego typu w obu analizowanych grupach.

IBR vs CHB

Analiza skuteczności ibrutynibu w porównaniu z chlorambucylem na podstawie wyników populacji ITT badania RESONATE-2 (publikacja Burger 2020 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji 60 mies.) wykazała:

- istotną statystycznie różnicę na korzyść ibrutynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,146 [95%CI: 0,098; 0,218], $p<0,05$);
 - istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutynibem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 5 latach (OR=16,94 [95%CI: 8,95; 32,07], $p<0,00001$; RD=0,58 [95%CI: 0,48; 0,67], $p<0,00001$; NNT_{60 mies.}=1 [95%CI: 1; 2]);
 - istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych ibrutynibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem (HR=0,450 [95%CI: 0,266; 0,761], $p<0,05$);
 - istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutynibem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem odsetki chorych przeżywających po 5 latach (OR=2,35 [95%CI: 1,32; 4,18], $p=0,004$; RD=0,15 [95%CI: 0,05; 0,26], $p=0,003$; NNT_{60 mies.}=6 [95%CI: 3; 18]);
 - istotnie statystycznie większą u chorych leczonych ibrutynibem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR=19,48 [95%CI: 9,58; 36,92], $p<0,00001$; RD=0,55 [95%CI: 0,46; 0,64], $p<0,00001$; NNT_{60 mies.}=1 [95%CI: 1; 2]);
 - istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutynibem odsetki chorych uzyskujących poprawę jakości życia mierzonej według kwestionariusza EQ-5D-5L (OR=1,90 [95%CI: 1,17; 3,09], $p=0,009$; RD=0,16 [95%CI: 0,04; 0,28], $p=0,008$; NNT_{60 mies.}=6 [95%CI: 3; 24]) oraz EQ-5D-5L VAS (OR=1,70 [95%CI: 1,04; 2,77], $p=0,03$; RD=0,13 [95%CI: 0,01; 0,25], $p=0,03$; NNT_{60 mies.}=7 [95%CI: 4; 87]);
-

- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem odsetki chorych uzyskujących poprawę jakości życia mierzonej według kwestionariusza FACIT-F, jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (OR=1,55 [95%CI: 0,95; 2,52], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,01; 0,22], p=ns; NNT_{60 mies.}=na).

Wyniki w subpopulacji chorych z cechami prognostycznymi wysokiego ryzyka (mutacja TP53, delecja 11q i/lub brak mutacji IGHV) oraz w subpopulacji chorych bez mutacji IGHV wskazują na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem (odpowiednio: HR₁=0,083 [95%CI: 0,047; 0,145], p<0,05; HR₂=0,105 [95%CI: 0,058; 0,190], p<0,05), co jest spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji ITT. W subpopulacji chorych z mutacją TP53 lub „typem dzikim” TP53 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,866 [95%CI: 0,264; 2,846], p=ns).

Analiza skuteczności ibrutinibu w porównaniu z chlorambucylem na podstawie wyników populacji ITT badania RESONATE-2 (publikacja Burger 2015 - mediana okresu obserwacji 18,4 mies.) wykazała dodatkowo:

- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutinibem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=6,62 [95%CI: 3,87; 11,34], p<0,00001; RD=0,43 [95%CI: 0,33; 0,54], p<0,00001; NNT_{18,4 mies.}=2 [95%CI: 1; 3]);
 - porównywalną częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (OR=2,50 [95%CI: 0,48; 13,12], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns; NNT_{18,4 mies.}=na) i węzłowej częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=2,96 [95%CI: 0,12; 73,20], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNT_{18,4 mies.}=na);
 - istotnie statystycznie większe w grupie IBR niż w grupie CHB odsetki chorych uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie z limfocytozą w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego (OR=11,17 [95%CI: 0,61; 203,98], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,002; 0,007], p=0,04; NNT_{18,4 mies.}=27 [95%CI: 14; 432]);
 - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych chlorambucylem częstość występowania stabilizacji choroby (OR=0,12 [95%CI: 0,06; 0,24], p<0,00001; RD=-0,36 [95%CI: -0,46; -0,27], p<0,00001; NNT_{18,4 mies.}=na), jak również progresji choroby (OR=0,02 [95%CI: 0,00; 0,41], p=0,01; RD=-0,13 [95%CI: -0,19; -0,07], p<0,0001; NNH_{18,4 mies.}=na);
 - istotnie statystycznie większe odsetki chorych uzyskujących poprawę parametrów hematologicznych: liczby płytek krwi (OR=2,94 [95%CI: 1,52; 5,67], p=0,001; RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,25], p=0,0007; NNH_{18,4 mies.}=6 [95%CI: 3; 14]); hemoglobiny (OR=3,43 [95%CI: 1,99; 5,90], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,37], p<0,00001; NNH_{18,4 mies.}=3 [95%CI: 2; 6]); liczby neutrofilii (OR=4,35 [95%CI: 2,25; 8,41], p<0,0001; RD=0,23 [95%CI: 0,14; 0,33], p<0,00001; NNH_{18,4 mies.}=4 [95%CI: 3; 7]).
-

Analiza bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z chlorambucylem na podstawie wyników badania RESONATE-2 (mediana okresu obserwacji: 18,4 mies., publikacja Burger 2015) w populacji oceny bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali leczenia) wykazała:

- istotnie statystycznie mniejszą w grupie IBR niż w grupie CHB częstość występowania zgonów (OR=0,15 [95%CI: 0,04; 0,54], $p=0,003$; RD=-0,11 [95%CI: -0,17; -0,04], $p=0,0008$; NNH_{18,4 mies.}=na);
- istotnie statystycznie większą częstość w grupie IBR występowania następujących zdarzeń niepożądanych: biegunka (OR=3,65 [95%CI: 2,06; 6,47], $p<0,00001$; RD=0,26 [95%CI: 0,15; 0,36], $p<0,00001$; NNH_{18,4 mies.}=3 [95%CI: 2; 6]); obrzęk obwodowy (OR=2,27 [95%CI: 1,09; 4,74], $p=0,03$; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,18], $p=0,02$; NNH_{18,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 80]); zespół suchego oka (OR=4,31 [95%CI: 1,69; 10,97], $p=0,002$; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,20], $p=0,0008$; NNH_{18,4 mies.}=8 [95%CI: 5; 18]); ból stawów (OR=2,66 [95%CI: 1,18; 6,02], $p=0,02$; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], $p=0,01$; NNH_{18,4 mies.}=10 [95%CI: 5; 52]);
- istotnie statystycznie mniejszą w grupie IBR w porównaniu do CHB częstość występowania nudności (OR=0,44 [95%CI: 0,26; 0,75], $p=0,003$; RD=-0,17 [95%CI: -0,28; -0,06], $p=0,002$; NNH_{18,4 mies.}=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych: zmęczenie, kaszel, anemia, gorączka, infekcja górnych dróg oddechowych, zaparcie, neutropenia, wymioty;
- porównywalną częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 w obu analizowanych grupach, z wyjątkiem nadciśnienia, biegunki i zmęczenia:
 - w odniesieniu do parametru bezwzględnego częstości występowania nadciśnienia i biegunki były istotnie statystycznie większe w grupie IBR w porównaniu do CHB, a częstość występowania zmęczenia istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu do CHB; w przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania (nadciśnienie: OR=13,30 [95%CI: 0,74; 238,52], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,08], $p=0,02$; NNH_{18,4 mies.}=22 [95%CI: 12; 140]; biegunka: OR=11,17 [95%CI: 0,61; 204,02], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,002; 0,07], $p=0,04$; NNH_{18,4 mies.}=27 [95%CI: 13; 428]; zmęczenie: OR=0,13 [95%CI: 0,02; 1,10], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,005], $p=0,03$; NNH_{18,4 mies.}=na).
- porównywalną częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zapalenia płuc, hiponatremii i gorączki) w obu grupach;
 - w przypadku raka podstawonokomórkowego w odniesieniu do parametru bezwzględnego częstość występowania była istotnie statystycznie większa w grupie IBR w porównaniu do CHB, natomiast w przypadku parametru względnego nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania (OR=11,17 [95%CI: 0,61; 204,02], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: 0,002; 0,07], $p=0,004$; NNH_{18,4 mies.}=27 [95%CI: 13; 428]).

IBR vs CHB+OBI

Pośrednia ocena skuteczności ibrutynibu w porównaniu z chlorambucylem w połączeniu obinutuzumabem na podstawie badań RESONATE-2 (IBR vs CHB) i CLL11 (CHB+OBI vs CHB) wykazała:

- różnicę na korzyść ibrutynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], p=ns);
- różnicę na korzyść ibrutynibu w zakresie przeżycia całkowitego, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], p=ns);
- istotnie statystycznie większe w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI odsetki chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w odniesieniu do parametru względnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru bezwzględnego (OR=2,61 [95%CI: 1,13; 6,02], p<0,05; RD=0,09 [95%CI: -0,05; 0,23], p=ns);
- porównywalną częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR i w grupie CHB+OBI (OR=0,21 [95%CI: 0,01; 4,90], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,15; 0,03], p=ns);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR w porównaniu z CHB+OBI (OR=2,67 [95%CI: 1,30; 5,47], p<0,05; RD=0,21 [95%CI: 0,06; 0,36], p<0,05).

Pośrednia ocena bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z chlorambucylem w połączeniu obinutuzumabem na podstawie badań RESONATE-2 (IBR vs CHB) i CLL11 (CHB+OBI vs CHB) wykazała:

- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zgonów w grupie chorych leczonych ibrutynibem w odniesieniu do parametru względnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru bezwzględnego (OR=0,19 [95%CI: 0,05; 0,77], p<0,05; RD=-0,05 [95%CI: -0,19; 0,09], p=ns);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunki u chorych leczonych ibrutynibem (OR=3,97 [95%CI: 1,59; 9,89], p<0,05; RD=0,27 [95%CI: 0,14; 0,40], p<0,05);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zmęczenia u chorych leczonych ibrutynibem i chlorambucylem w połączeniu

z obinutuzumabem (OR=1,09 [95%CI: 0,43; 2,77], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,18; 0,08], p=ns);

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania kaszlu u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=1,13 [95%CI: 0,40; 3,19], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,07; 0,15], p=ns);
- porównywalne częstości występowania nudności u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,96 [95%CI: 0,41; 2,22], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,19; 0,09], p=ns);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania obrzęku obwodowego w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego (OR=2,70 [95%CI: 0,63; 11,51], p=ns; RD=0,10 [95%CI: 0,01; 0,19], p<0,05);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania bólu stawów u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=1,48 [95%CI: 0,32; 6,85], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,16], p=ns);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania neutropenii u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,20 [95%CI: 0,09; 0,46], p<0,05; RD=-0,30 [95%CI: -0,43; -0,17], p<0,05);
- porównywalne częstości występowania wymiotów u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=1,43 [95%CI: 0,51; 3,98], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,18 [95%CI: 0,07; 0,44], p<0,05; RD=-0,27 [95%CI: -0,39; -0,15], p<0,05);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania anemii stopnia ≥ 3 u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,65 [95%CI: 0,16; 2,73], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania trombocytopenii stopnia ≥ 3 u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=0,13 [95%CI: 0,02; 0,67], p<0,05; RD=-0,11 [95%CI: -0,18; -0,03], p<0,05);
- porównywalne częstości występowania zapalenia płuc stopnia ≥ 3 u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,60 [95%CI: 0,33; 20,43], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,08], p=ns);
- brak istotnie statystycznie różnic w zakresie częstości występowania gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem

w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,65 [95%CI: 0,32; 21,63], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns);

- porównywalne częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,07 [95%CI: 0,27; 15,80], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania raka podstawnokomórkowego u chorych leczonych ibrutinibem i chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=3,27 [95%CI: 0,05; 206,50], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,07], p=ns).

12 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu (IBR) ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR; badanie Alliance) oraz 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem chlorambucylu (CHB; badanie RESONATE-2).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ibrutinibu (IBR) ze schematem CHB+OBI możliwe było poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania ibrutinibu ze schematem chlorambucyl + obinutuzumab.

Wyniki porównań bezpośrednich ibrutinibu z chlorambucylem i bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR) wskazują na przewagę ibrutinibu w kontekście większości zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u dorosłych pacjentów z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową, w szczególności w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na przewagę ibrutinibu nad schematem CHB+OBI w zakresie zarówno przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Ze względu na typ porównania wyniki analizy powinny być interpretowane z ostrożnością biorąc pod uwagę ograniczenia takiego porównania.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, ibrutinib w porównaniu z chlorambucylem i schematem BR może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Biorąc pod uwagę porównywalne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania IBR vs CHB+OBI, pośrednio można również wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności obu terapii.

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności m. in. w odniesieniu do zwiększania długości życia w analizowanej populacji chorych i zalecanej zarówno w wytycznych polskich (wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. [PTOK 2020], wytyczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych [PTHt i PALG-CLL 2016]), jak i zagranicznych (wytyczne *European Society for Medical Oncology* [ESMO 2020], wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN 2020], wytyczne *National Cancer Institute* [NCI 2020], wytyczne *National Institute of Health and Care Excellence* [NICE 2020], wytyczne *British Society for Haematology* [BSH 2018]).

13 Aneks

13.1 Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla ibrutinibu

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla ibrutinibu w zakresie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania RESONATE-2 (publikacja Burger 2020).

Tab. 90. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla ibrutinibu. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w trakcie trwania badania RESONATE-2 (publikacja Burger 2020).

Zdarzenia niepożądane, n (%)	IBR (N=135*)					
	lata 0-1, N = 135	lata 1-2, N = 123	lata 2-3, N = 111	lata 3-4, N = 100	lata 4-5, N=89	łącznie ^{^,^^} , N=135
Zdarzenia niepożądane** łącznie	133 (99)	118 (96)	104 (94)	97 (97)	87 (98)	135 (100)
Biegunka	57 (42)	11 (9)	13 (12)	8 (8)	8 (9)	67 (50)
Zmęczenie	38 (28)	27 (22)	21 (19)	19 (19)	18 (20)	48 (36)
Kaszel	26 (19)	13 (11)	12 (11)	10 (10)	11 (12)	49 (36)
Obrzęk obwodowy	23 (17)	17 (14)	13 (12)	12 (12)	11 (12)	37 (27)
Anemia	22 (16)	12 (10)	9 (8)	9 (9)	6 (7)	35 (26)
Nudności	27 (20)	9 (7)	5 (5)	3 (3)	3 (3)	35 (26)
Gorączka	20 (15)	8 (7)	7 (6)	6 (6)	6 (7)	36 (27)
Ból stawów	19 (14)	13 (11)	10 (9)	6 (6)	13 (15)	35 (26)
Infekcja górnych dróg oddechowych	17 (13)	8 (7)	10 (9)	10 (10)	7 (8)	35 (26)
Nadciśnienie	16 (12)	12 (10)	15 (14)	16 (16)	17 (19)	31 (23)
Zaparcie	16 (12)	14 (11)	11 (10)	6 (6)	7 (8)	28 (21)
Wymioty	16 (12)	5 (4)	7 (6)	3 (3)	1 (1)	27 (20)
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3*** łącznie	75 (58)	48 (39)	30 (27)	39 (39)	32 (36)	112 (83)
Neutropenia	11 (8)	4 (3)	1 (1)	1 (1)	0	17 (13)
Zapalenie płuc	7 (5)	3 (2)	3 (3)	4 (4)	2 (2)	16 (12)
Nadciśnienie	6 (4)	2 (2)	0	3 (3)	4 (4)	11 (8)
Anemia	8 (6)	1 (1)	1 (1)	0	0	10 (7)
Hiponatremia	3 (2)	4 (3)	0	0	1 (1)	8 (6)
Migotanie	2 (1)	0	4 (4)	1 (1)	0	7 (5)

Zdarzenia	IBR (N=135*)					
przedśionków						
Zaćma	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	7 (5)
Biegunka	5 (4)	0	1 (1)	0	0	6 (4)

*jeden chory nie otrzymał leku; **uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 20% chorych; ****występujące u co najmniej 4% chorych; ^median okresu obserwacji - 5 lat; ^^uwzględniono dane za okres od 5 do 6 lat.

13.2 Strategia wyszukiwania badań - porównanie pośrednie

Tab. 91. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 26.01.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia [MeSH]	234 944
#2	leukemia	338 243
#3	leukem*	340 956
#4	leukaemia	338 243
#5	leukaem*	41 532
#6	leucaemia	70
#7	leucaem*	152
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	353 883
#9	lymphocytic	742 338
#10	#8 AND #9	73 348
#11	Lymphocytic Leukemia [MeSH]	74 857
#12	Lymphocytic Leukemia	92 752
#13	#10 OR #11 OR #12	119 661
#14	chronic	1 463 052
#15	#13 AND #14	35 518
#16	CLL	15 807
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	16 524
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	25 311
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	37 659
#20	chlorambucil [NM]	3 735
#21	chlorambucil	5 184
#22	NSC-3088	5 184
#23	NSC 3088	5 184
#24	NSC3088	5 184
#25	CB-1348	5 185
#26	CB 1348	5 185

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#27	CB1348	5 184
#28	Leukeran	5 195
#29	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	5 196
#30	obinutuzumab [NM]	289
#31	obinutuzumab	574
#32	Gazyvaro	574
#33	#30 OR #31 OR #32	574
#34	#29 AND #33	127
#35	#19 AND #34	125

Tab. 92. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy EMBASE (*Elsevier*); dane na dzień 26.01.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'leukemia'/exp	381 484
#2	leukemia	505 703
#3	leukem*	515 348
#4	leukaemia	50 981
#5	leukaem*	55 409
#6	leucaemia	110
#7	leucaem*	224
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	525 323
#9	lymphocytic	106 412
#10	#8 AND #9	45 405
#11	'lymphocytic leukemia'/exp	134 211
#12	'lymphocytic leukemia'	35 402
#13	#10 OR #11 OR #12	142 368
#14	chronic	2 045 471
#15	#13 AND #14	57 894
#16	CLL	29 179
#17	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	45 627
#18	'chronic lymphocytic leukemia'	27 176
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	68 929
#20	'chlorambucil'/exp	18 930
#21	'chlorambucil'	19 493
#22	'NSC-3088'	18
#23	'NSC 3088'	18
#24	'NSC3088'	3
#25	'CB-1348'	34
#26	'CB-1348'	34

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#27	'CB 1348'	7
#28	Leukeran	1 103
#29	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	19 529
#30	'obinutuzumab'/exp	2 477
#31	'obinutuzumab'	2 563
#32	Gazyvaro	58
#33	#30 OR #31 OR #32	2 564
#34	#29 AND #33	714
#35	#19 AND #34	669
#36	#35 AND [embase]/lim	659

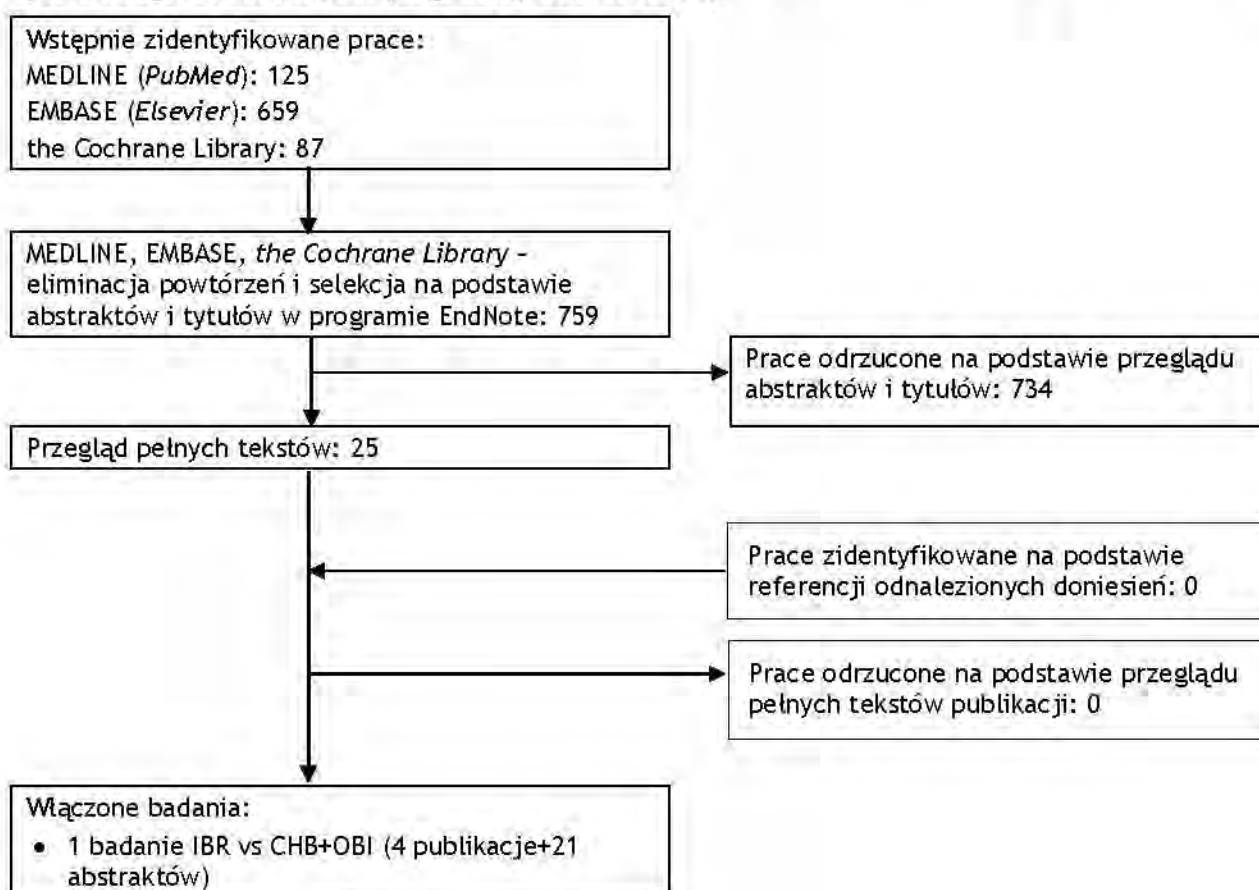
Tab. 93. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 26.01.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	4 689
#2	leukemia	14 929
#3	leukem*	14 332
#4	leukaemia	14 933
#5	leukaem*	2 352
#6	leucaemia	65
#7	leucaem*	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15 165
#9	lymphocytic	2 558
#10	#8 AND #9	1 938
#11	lymphocytic leukemia	1 978
#12	#10 OR #11	1 983
#13	chronic	151 685
#14	#12 AND #13	1 661
#15	CLL	1 428
#16	chronic lymphocytic leukemia	1 661
#17	#14 OR #15 OR #16	1 972
#18	MeSH descriptor: [Chlorambucil] explode all trees	279
#19	chlorambucil	733
#20	CB-1348	1
#21	CB1348	2
#22	CB 1348	20
#23	leukeran	30
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	772

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#25	obinutuzumab	339
#26	Gazyvaro	31
#27	#25 OR #26	339
#28	#24 AND #27	87
#29	#17 AND #28	87
#30	#29 in Cochrane Reviews	1
#31	#29 in Cochrane Protocols	1
#32	#29 in Trials	84
#33	#29 in Clinical Answers	1

13.3 Wyniki wyszukiwania badań - porównanie pośrednie

Ryc. 70. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI (diagram QUOROM/PRISMA).



13.4 Ocena jakości badań wtórnych

Tab. 94. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Ball 2020	CADTH 2016	Caldeira 2019	Davids 2020	Farooqui 2020	Leong 2016
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	częściowo tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak	tak	nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	nie	nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu	tak	nie	tak	tak	nie	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Ball 2020	CADTH 2016	Caldeira 2019	Davids 2020	Farooqui 2020	Leong 2016
stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?		przeprowadzono metaanalizy			przeprowadzono metaanalizy	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	nie	tak	tak	nie	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	nie	tak	nie	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie	nie przeprowadzono metaanalizy	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	nie	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska	niska	niska	niska	niska

Tab. 95. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2, cd.

Ocena jakości badań wtórnych	Sardar 2019	Vidal 2016	Wang 2020	Xu 2018	Yun 2017	Zhou 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Sardar 2019	Vidal 2016	Wang 2020	Xu 2018	Yun 2017	Zhou 2019
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	częściowo tak	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	nie	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie	nie	nie	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie	tak	nie	nie	nie	nie

Ocena jakości badań wtórnych	Sardar 2019	Vidal 2016	Wang 2020	Xu 2018	Yun 2017	Zhou 2019
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie	tak	nie	nie	nie	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak	nie	tak	tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	umiarkowana	niska	niska	niska	niska

13.5 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 96. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996,17:1-12.

13.6 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.7 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 97. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

Ocena jakości badań wtórnych
• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Ocena jakości badań wtórnych
Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizi. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizi. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

Ocena jakości badań wtórnych
• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

Ocena jakości badań wtórnych

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 02.02.2021 r.]

13.8 Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

13.8.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. >1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)¹⁵ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

¹⁵ łączenie danych zawartych w różnych zbiorach, np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

13.8.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji □
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji □
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji □
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ☐
 - b. ustrukturyzowany wywiad ☐
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak ☐
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ☐
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ☐ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ☐
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ☐
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ☐
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak ☐
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie >____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ☐
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie <____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano.

13.9 Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu ze schematem CHB+OBI korzystano z metody Buchera, wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru OR):

1. oszacowanie ilorazu szans (OR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ilorazu szans;
3. oszacowanie wyników OR przy użyciu funkcji eksponentyjnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{((1/n_{\text{INTERWENCJA}} - 1/N_{\text{INTERWENCJA}}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1}))}$$
;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:

$$\sqrt{((1/n_{\text{KOMPARATOR}_2} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_2}) + (1/n_{\text{KOMPARATOR}_1} - 1/N_{\text{KOMPARATOR}_1}))}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;
7. 95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości $1,96 \cdot SE^{16}$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

13.10 Spis badań włączonych

Tab. 98. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośrednie		
1	Alliance	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379(26):2517-2528. <u>Abstrakt:</u> Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Lozanski G, Nattam S, , Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Atkins J, Abramson JS, , Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Alone or in Combination with Rituximab Produces Superior Progression Free Survival (PFS) Compared with Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Older Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of Alliance North American Intergroup Study A041202. <i>Blood</i>, 2018; 132 (Supplement 1):6.
2	RESONATE-2	<u>Publikacje pełnotekstowe</u> Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M,

¹⁶ SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ. Ibru-tinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373(25):2425-2437. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, Burger JA, Hillmen P, Coutre S, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Li J, Simpson D, Offner F, Moreno C, Zhou C, Styles L, James D, Kipps TJ, Ghia P. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. <i>Haematologica</i>, 2018; 103(9):1502-1510. Burger JA, Barr PM, Robak T et. al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study, <i>Leukemia</i>, 2020, 34:787-798. Coutre, S., A. Tedeschi, et al. Survival adjusting for crossover: phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Haematologica</i>, 2018, 103(6): e249-e251. <u>Abstrakty</u> Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, Burger JA, Hillmen P, Coutre S, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Li J, Simpson D, Offner F, Moreno C, Zhou C, Styles L, James D, Kipps TJ, Ghia P., Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, <i>Blood</i>, 2016, 128 (22): 234. Barr, P. M., A. Tedeschi, et al., Prolonged improvement in patient-reported outcomes and well-being in older patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: 3-year follow-up of the resonate-2 study. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i>, 2018, 24 :2 Supplement 1 (4). Burger, J., M. Keating, et al., Ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-Naïve CLL/SLL (RESONATE-2TM): an international randomized phase 3 study. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i>, 2016, 22, 2 (Supplement), 15-16. Burger, J., A. Tedeschi, et al., Phase 3 Study of Ibrutinib versus Chlorambucil in Patients ≥65 Years with Treatment-Naïve Chronic lymphocytic leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i>, 2016, 16 Supplement 2 (S45 - S46). Burger, J., A. Tedeschi, et al., International, randomized phase 3 study results: Ibrutinib versus Chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL (RESONATE-2™), <i>Oncology Research and Treatment</i>, 2016, 39, Supplement 3 (6). Burger JA, Barr PM, Robak T et. al. Phase 3 study of ibrutinib as first-line treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): a 4-year follow-up from the RESONATE-2 study. <i>Oncology Research and Treatment</i>, 2018;41(suppl 4):1-358. Abstract V123. Burger J., Barr P., Robak T. et. al. Ibrutinib for first-line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): A 4-year experience from the Resonate-2 study. <i>HemaSphere</i> 2018 2 Supplement 2 (123-124). Burger, J., A. Tedeschi, et al., Five-Year Follow-Up After Ibrutinib Therapy for First-Line Treatment of Chronic lymphocytic leukemia. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i>, 2019, 19 Supplement 1 (S274). Ghia, P., A. Tedeschi, et al., Improvement in quality of life and well-being in older patients with treatment-naïve (TN) CLL: results from the randomized phase 3 study of ibrutinib (IBR) versus chlorambucil (CLB) (resonate-2(TM)). <i>Haematologica</i>, 2016, 101 Supplement 1 (55 - 56).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Hillmen, P., A. Tedeschi, et al., Results from the international, randomized phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 Years and older with treatment-naïve (TN) CLL/SLL (RESONATE-2TM). British Journal of Haematology, 2016, 173 Supplement 1 (7). Kipps, T., P. Ghia, et al., Analysis of Quality of Life and Well-being from the Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Older Patients with Treatment-naïve CLL (RESONATE-2TM). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2016, 16, S46. Owen, C., A. Tedeschi, et al., Older patients (pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ibrutinib (IBR): Prolonged improvement in patient-reported outcomes (PROs) and wellbeing in resonate-2. Journal of the American Geriatrics Society, 2018, 66, S127. Tedeschi, A., P. M. Barr, et al., Results from the international, randomized phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (resonate-2TM). Blood, 2015, 126 :23 (495). Tedeschi, A., J. Burger, et al., Five-year follow-up of first-line ibrutinib for treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia//small lymphocytic lymphoma. Hematological Oncology, 2019, 37, 103-104. Tedeschi, A., C. J. Owen, et al., Prolonged improvement in patient-reported outcomes (PROs) and well-being in older patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib (ibr): 3-Year Follow-up of the RESONATE-2 Study. Blood, 2017, 130, Supplement 1. Woyach, J. A., P. Hillmen, et al., Outcomes of ibrutinib therapy by age in patients with CLL/SLL: Analyses from phase 3 trial data (RESONATE and RESONATE-2), Blood, 2016, 128(22).
Badania włączone do porównania pośredniego		
1	CLL11	<u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. New England Journal of Medicine, 2014, 370(12): 1101-1110. Molica, S., Progress in the treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: results of the German CLL-11 trial. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(1): 9-15. Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia, 2015, 29(7): 1602-1604. Goede, V., K. Fischer, et al., Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. Leukemia, 2013, 27(5): 1172-1174. <u>Abstrakty:</u> Bazeos, A., C. Gower, et al., Progression by lymphocytosis correlates with favourable long-term clinical outcomes in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood, 2016, 128 :22. Chelliah Jebaraj, B. M., A. Scheffold, et al., Short telomeres are independent prognostic factors associated WITH poor outcome IN chronic lymphocytic leukemia (CLL) Treated WITH chlorambucil with or without the addition of rituximab or obinutuzumab: Results from CLL11 Trial of the Gcllsg. Blood, 2017, 130, Supplement 1. Estenfelder, S., A. K. Holland-Letz, et al., RPS15 mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia-results from the CLL11 Phase III Trial (Chlorambucil (Clb) with or without the Addition of Rituximab (R) or Obinutuzumab (GA101, G) of the German CLL Study Group. Blood, 2017, 130,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		(Supplement 1): 1738. Estenfelder, S., E. Tausch, et al., Gene mutations and treatment outcome in the context of chlorambucil (Clb) without or with the addition of rituximab (R) or obinutuzumab (GA-101, G)-results of an extensive analysis of the phase III study CLL11 of the German CLL study group. <i>Blood</i>, 2016, 128(22): 3227. Follows, G., K. Fischer, et al., An updated survival analysis from the CLL11 study in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with obinutuzumab or rituximab in combination with chlorambucil versus chlorambucil alone. <i>British journal of haematology</i>, 2016, 173 Supplement 1 (95). Freeman, C., M. Dixon, et al., Risk factors associated with the development of infusion-related reactions (IRRs) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) treated with anti-CD20 monoclonal antibodies (mAbs) in combination with chlorambucil: Analysis of the prospective, randomised phase III CLL11 study dataset. <i>British Journal of Haematology</i>, 2015, 169, Supplement 1, 63. Freeman, C. L., M. Dixon, et al., Risk factors associated with the development of infusion-related reactions in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with anti-CD20 monoclonal antibodies: Analysis of the CLL11 study dataset. <i>Blood</i>, 2014, 124(21): 3339. Goede, V., A. Engelke, et al., Salvage therapy with obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) after treatment failure of Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and comorbidities: Results of the CLL11 study. <i>Blood</i>, 2014, 124(21). Goede, V., J. Bahlo, et al., Evaluation of the international prognostic index for chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI) in elderly patients with comorbidities: Analysis of the CLL11 study population. <i>Blood</i>, 2016, 128(22). Goede, V., K. Fischer, et al., Updated survival analysis from the CLL11 study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i>, 2015, 126 :23 (1733). Goede, V., K. Fischer, et al., Head-to-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (CLB) versus rituximab plus CLB in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 2 results of the CLL11 trial, <i>Blood</i>, 2013, 122(21). Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and comorbidities: Recently published results of the CLL11 trial. <i>British Journal of Haematology</i>, 2014, 165 SUPPL. 1 (19). Goede, V., K. Fischer, et al., Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: Final survival analysis of the CLL11 study. <i>HemaSphere</i>, 2018, 2, 30. Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab (GA101) or rituximab (R) + chlorambucil (CLB) versus clb alone in patients with cll and pre-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 phase 3 trial. <i>Haematologica</i>, 2013, 98: 237. Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2013, 31(15). Goede, V., K. Fischer, et al., Chemoimmunotherapy with chlorambucil and the type II CD20-antibody GA101 in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: Results of the run-in phase of the CLL11 (BO21004) trial. <i>Blood</i>,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		2010, 116(21). Goede, V., P. C. Trask, et al., Evaluation of fatigue in previously untreated CLL patients with comorbidities treated with obinutuzumab (GA101) + chlorambucil (GCLb) or rituximab + chlorambucil (RCLb). Blood, 2016, 128(22). Hallek, M., K. Fischer, et al., Obinutuzumab (GA101)+chlorambucil (CLB) or rituximab (r) + CLB versus CLB alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and pre-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (bo21004) phase 3 trial. Hematological Oncology, 2013, 31, 114-115. Ritgen, M., A. Langerak, et al., Quantitative mrd is prognostic for progression-free & overall survival in elderly patients receiving chlorambucil alone or with obinutuzumab/rituximab: A prospective analysis of the GCLLSG CLL11 study. Haematologica, 2016, 101, Supplement 1 (149 - 150). Terszowski, G., N. Crompton, et al., Association between kir/HLA genotype and outcome in the CLL11 study of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients receiving chlorambucil alone or in combination with obinutuzumab or rituximab. Haematologica, 2016, 101, 54-55. Wenk Andres, S., U. Becker, et al., Disappearance of B-symptoms in comorbid patients receiving first-line obinutuzumab (GA101)-chlorambucil (G-CLB) or rituximab-chlorambucil (R-CLB) for chronic lymphocytic leukemia (CLL). Value in Health, 2014, 17(7): A522.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Ball 2020	Ball, S., A. Das, et al., Risk of Infection Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(2): 87-97 e85.
2	CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ibrutinib (Imbruvica) for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously untreated). November 3, 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_cgr.pdf [dostęp:28.01.2021 r.]
3	Caldeira 2019	Caldeira, D., D. Alves, et al., Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2019, 14(2): e0211228.
4	Davids 2020	Davids, M. S., C. Waweru, et al., Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic lymphocytic leukemia: A Systematic review and Network Meta-analysis. Clin Ther, 2020, 42(10): 1955-1974 e1915.
5	Farooqui 2020	Farooqui, A. A., A. Ashraf, et al., Novel Targeted Therapies for Chronic lymphocytic leukemia in Elderly Patients: A Systematic review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(7): e414-e426.
6	Leong 2016	Leong, D. P., F. Caron, et al., The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: A systematic review and meta-analysis. Blood, 2016, 128(1): 138-140.
7	Sardar 2019	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Sardar, M., S. U. Malik, et al., Efficacy of Ibrutinib-Based Regimen in Chronic lymphocytic leukemia: A Systematic review. J Hematol, 2019, 8(1): 1-10. <u>Abstrakt:</u> Sardar, M., S. U. Malik, et al., Role of ibrutinib based regimen in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2018, 132 (Supplement 1): 5563.
8	Vidal 2016	Vidal, L., R. Gurion, et al., Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Leukemia and Lymphoma, 2016, 57(9): 2047-2057.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
9	Wang 2020	Wang, J., A. Zhao, et al., Risk of Bleeding Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Frontiers in Pharmacology</i> , 2020, 11, Article 580622.
10	Xu 2018	Xu, Y., K. Fahrback, et al., Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. <i>J Comp Eff Res</i> , 2018, 7(5): 421-441.
11	Yun 2017	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Yun, S., N. D. Vincelette, et al., Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> , 2017, 17(1): 31-37 e13. <u>Abstrakt:</u> Yun, S., N. D. Vincelette, et al., Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: A pooled-analysis of four randomized trials. <i>Blood</i> , 2016, 128(22).
12	Zhou 2019	Zhou, Y., H. Lu, et al., Adverse drug events associated with ibrutinib for the treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Medicine (United States)</i> , 2019, 98(33).
Efektywność praktyczna		
1	Cuneo 2020	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Cuneo, A., A. R. Mato, et al., Efficacy of bendamustine and rituximab in unfit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Indirect comparison with ibrutinib in a real-world setting. A GIMEMA-ERIC and US study. <i>Cancer Med</i> , 2020, 9(22): 8468-8479 <u>Abstrakt:</u> Cuneo, A., A. Piciocchi, et al, Efficacy and safety of bendamustine and rituximab as first salvage treatment in chronic lymphocytic leukemia: Results of the GIMEMA-ERIC LLC1315 study. <i>Blood</i> , 2017, 130, Supplement 1.
2	Huang 2020	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Huang, Q., S. Borra, et al. (2020). Time to Next Treatment, Health Care Resource Utilization, and Costs Associated with Ibrutinib Use Among U.S. Veterans with Chronic lymphocytic leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: A Real-World Retrospective Analysis. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> , 2020, 26(10): 1266-1275. <u>Abstrakt:</u> Huang, Q., L. Ellis, et al., First-line Ibrutinib Treatment is Associated with Longer Time to Next Treatment in a Real-World US Veterans Population. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2019, 19, S285.
3	Mato 2018	Mato, A. R., L. E. Roeker, et al., Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. <i>Am J Hematol</i> , 2018, 93(11): 1394-1401.
4	Rasmussen 2020	Rasmussen, K. M., V. Patil, et al., Atrial Fibrillation and Bleeding in Patients With Chronic lymphocytic leukemia Treated with Ibrutinib in the Veterans Health Administration. <i>Fed Pract</i> , 2020, 37(Suppl 2): S44-S49.
5	Ujjani 2020	Ujjani, C., A. Mato, et al., The Impact of Age on Survival in CLL Patients Receiving Ibrutinib as Initial Therapy. <i>Blood Lymphat Cancer</i> , 2020, 10: 1-5.

13.11 Spis badań wykluczonych

Tab. 99. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Howard, S. C., S. Trifilio, et al., Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. <i>Ann Hematol</i> , 2016, 95(4): 563-573.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
2	Lee, C. H., P. H. Chen, et al., A network meta-analysis of maintenance therapy in chronic lymphocytic leukemia. <i>PLoS One</i> , 2020, 15(1): e0226879.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
3	Molica, S., D. Giannarelli, et al., Ibrutinib as initial therapy in chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Haematology</i> , 2020, 104(5): 512-515.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
4	Molica, S., D. Giannarelli, et al., Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPi) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Annals of Hematology</i> , 2018, 97(10): 2005-2008.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
Efektywność praktyczna		
1	Aarup, K., E. C. Rotbain, et al., Real-world outcomes for 205 patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib, <i>Eur J Haematol</i> , 2020, 105(5): 646-654.	zbyt mała liczebność (<50 w grupie IBR)
2	Akhtar, O. S., K. Attwood, et al., Dose reductions in ibrutinib therapy are not associated with inferior outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), <i>Leuk Lymphoma</i> , 2019, 60(7): 1650-1655.	Niewłaściwa populacja.
3	Ali, N., F. Malik, et al., Analysis of Efficacy and Tolerability of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Various B-cell Malignancies in the General Community: A Single-center Experience. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> , 2017, 17S: S53-S61	Niewłaściwa populacja.
4	Allouchery, M., C. Tomowiak, et al., Patterns of use and safety of ibrutinib in real-life practice., <i>Br J Clin Pharmacol.</i> , 2020.	Niewłaściwa populacja.
5	Bond, D. A., Y. Huang, et al., Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. <i>Leukemia</i> , 2020, 34(12): 3197-3205.	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji.
6	Demitrova, L., E. Mikuskova, et al., Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia- a retrospective analysis: single institution experience. <i>Neoplasma</i> , 2017, 64(3): 474-481.	Brak wyników w analizowanej populacji.
7	Dimou, M., T. Iliakis, et al., Safety and efficacy analysis of long-term follow up real-world data with ibrutinib monotherapy in 58 patients with CLL treated in a single-center in Greece. <i>Leuk Lymphoma</i> , 2019, 60(12): 2939-2945.	zbyt mała liczebność (<50 w grupie IBR)
8	Fradley, M. G., M. Gliksman, et al., Rates and Risk of Atrial Arrhythmias in Patients Treated With Ibrutinib Compared With Cytotoxic Chemotherapy. <i>Am J Cardiol</i> , 2019, 124(4): 539-544.	Niewłaściwa populacja.
9	Gordon, M. J., A. Sitlinger, et al., A simplified prognostic index for	Niewłaściwa

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: Results from a multicenter retrospective cohort study. Leuk Res, 2020, 89: 106302.	populacja.
10	Göçer, M. and Kurtoğlu E., Safety and efficacy analysis of ibrutinib in 32 patients with CLL and various B-cell lymphomas: real-world data from a single-center study in Turkey. Blood Res, 2020, 55(4): 206-212.	Niewłaściwa populacja.
11	Hampel, P. J., M. C. Larson, et al., Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. Br J Haematol, 2018, 183(3): 421-427.	Niewłaściwa populacja.
12	Iberri, D. J., B. Y. Kwong, et al., Ibrutinib-associated rash: a single-centre experience of clinicopathological features and management. British Journal of Haematology, 2018, 180(1): 164-166.	Niewłaściwa populacja, niewłaściwa interwencja.
13	Kander, E. M., Q. Zhao, et al., Venous and arterial thrombosis in patients with haematological malignancy during treatment with ibrutinib. Br J Haematol, 2019, 187(3): 399-402.	Niewłaściwa populacja.
14	Maddocks, K. J., A. S. Ruppert, et al., Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic lymphocytic leukemia. JAMA Oncol, 2015, 1(1): 80-87.	Niewłaściwa populacja.
15	Masternak, M., B. Puła, et al., Mean Platelet Volume Has Prognostic Value in Chronic lymphocytic leukemia. Cancer Manag Res, 2020, 12: 9977-9985.	Niewłaściwa populacja (brak informacji dotyczących linii leczenia).
16	Mato, A., C. Nabhan, et al., The Connect CLL Registry: final analysis of 1494 patients with chronic lymphocytic leukemia across 199 US sites. Blood Adv, 2020, 4(7): 1407-1418.	Niewłaściwa populacja.
17	Mato, A. R., S. Clasen, et al., Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer Biol Ther, 2018, 19(1): 1-2.	Niewłaściwa populacja.
18	Mato, A. R., J. C. Samp, et al., Drivers of treatment patterns in patients with chronic lymphocytic leukemia stopping ibrutinib or idelalisib therapies. Cancer Biol Ther, 2018, 19(7): 636-643.	zbyt mała liczebność (<50 w grupie IBR)
18	Mato, A. R., B. T. Hill, et al., Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Ann Oncol, 2017, 28(5): 1050-1056.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
19	Mato, A. R., C. Nabhan, et al., Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience, Blood, 2016, 128(18): 2199-2205.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
20	Mato, A. R., C. Nabhan, et al., Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica, 2018, 103(5): 874-879.	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji.
21	Mock, J., P. R. Kunk, et al. (2018). Risk of Major Bleeding with Ibrutinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 18(11): 755-761.	Niewłaściwa populacja, niewłaściwa interwencja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
22	Rhodes, J. M., V. A. LoRe, et al., Ibrutinib-associated Arthralgias/Myalgias in Patients With Chronic lymphocytic leukemia: Incidence and Impact on Clinical Outcomes. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2020, 20(7): 438-444.e431.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
23	Salles, G., E. Bachy, et al., Single-agent ibrutinib in RESONATE-2™ and RESONATE™ versus treatments in the real-world PHEDRA databases for patients with chronic lymphocytic leukemia., <i>Ann Hematol</i> , 2019, 98(12): 2749-2760.	Brak wyników efektywności praktycznej dla analizowanej interwencji.
24	Salem, J. E., A. Manouchehri, et al. (2019). Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. <i>J Am Coll Cardiol</i> 74(13): 1667-1678.	Niewłaściwa populacja.
25	Thompson, P. A., S. M. O'Brien, et al., B2 -microglobulin normalization within 6 months of ibrutinib-based treatment is associated with superior progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> , 2016, 122(4): 565-573.	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji.
26	Yin, Q., M. Sivina, et al., Ibrutinib therapy increases T cell repertoire diversity in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Journal of Immunology</i> , 2017, 198(4): 1740-1747.	Niewłaściwa populacja.
27	Ysebaert, L., A. Quinquenel, et al., Overall survival benefit of symptom monitoring in real-world patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib: a FiLO group study. <i>Eur J Cancer</i> , 2020, 135: 170-172.	Niewłaściwa populacja.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Farooqui, M. Z., J. Valdez, et al., Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2015, 16(2): 169-176.	zbyt mała liczebność (<50 w grupie IBR)
2	O'Brien, S., R. R. Furman, et al., Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2014, 15(1): 48-58.	zbyt mała liczebność (<50 w grupie IBR)

13.12 Kwestionariusze oceny jakości życia w badaniu RESONATE-2

13.12.1 EQ-5D

Kwestionariusz EQ-5D

służy do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz komponentu wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia) (Bernert 2009). Wynik zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, wartość 0 -

zgon, a wartości ujemne - stany zdrowotne gorsze od zgonu. MID, tj. minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*) wynosi 0,074 pkt (Walters 2005).

13.12.2 FACIT-F

Kwestionariusz FACIT-F (*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) to 40-elementowy kwestionariusz oceniający zgłaszane przez chorego zmęczenie i jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie. Kwestionariusz FACIT-F stosowany jest u dorosłych (wiek ≥ 18 lat) chorych z rakiem, którzy doświadczają zmęczenia. Stanowi podskalę dłuższej wersji (47 pozycji) kwestionariusza FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia*) (FACIT Overview).

13.13 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 100. Krytyczna ocena badania RESONATE-2.

RESONATE-2					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i>	108* ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Polsce, Włoszech, Australii, Izraelu, Nowej Zelandii, Belgii, Hiszpanii, Kanadzie, Chinach, Czechach, Turcji, Irlandii, Rosji i na Ukrainie	Dorośli chorzy w wieku powyżej 65 lat z wcześniej nieleczoną, kwalifikującą się do leczenia CLL lub SLL (mediana: publikacja Burger 2015 - 18,4 mies., publikacja Barr 2018 - 29 mies., publikacja Burger 2018 - 55 mies., publikacja Burger 2020 - 60 mies.)	IBR (420 mg dziennie**), N=136 CHB (0,5 mg/kg, max 0,8 mg/kg***), N=133	• przeżycie wolne od progresji (PF5)^ • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie, • wskaźnik trwałej poprawy zmiennych hematologicznych^^, • jakość życia^^^ • bezpieczeństwo	AOTMiT: IIA Jadad: 2
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• wiek ≥65 lat, • wcześniej nieleczona CLL lub SLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 r., • ECOG ≤2#, • całkowita liczba neutrofilii ≥1 000 komórek/m³, • liczba płytek krwi ≥50 000/m³, • prawidłowe funkcje wątroby i nerek, • pisemna zgoda			• delecja chromosomu 17p13.1		
Komentarz:					
-					

IWCLL-International Workshop on CLL; CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; SLL- chłoniak z małych limfocytów; IBR-ibrutinib; CHB-chlorambucyl; *na podstawie danych na stronie clinicaltrials.gov; **do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności; ***0,8 mg/kg jeżeli nie wystąpiła niedopuszczalna toksyczność; chlorambucyl podawany w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu do momentu progresji choroby, stwierdzenia braku skuteczności (tj. brak całkowitej lub częściowej odpowiedzi, określonej przez badacza) lub rozwoju niedopuszczalnego poziomu toksyczności (max 12 cykli); ^ ocena niezależnej komisji zgodnie z kryteriami IWCLL z modyfikacją pod kątem limfocytozy związanej z leczeniem - izolowana limfocytoza związana z leczeniem (w przypadku braku innych dowodów klinicznych wskazujących na postęp choroby potwierdzonych za pomocą tomografii komputerowej lub laboratoryjnie) nie została uznana za wskazującą na progresję choroby; ^^trwała poprawa hematologiczna zdefiniowana jako wzrost parametrów hematologicznych, który utrzymywał się nieprzerwanie przez 56 dni bez transfuzji lub czynników wzrostu, mierzona jako $\geq 50\%$ poprawa w stosunku do wartości wyjściowej (lub dla hemoglobiny poprawa o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej) lub hemoglobina > 11 g/dl, liczba płytek krwi $> 100\ 000/\text{mm}^3$ lub liczba neutrofilii $> 1\ 500$ komórek/ mm^3 ; ^^w publikacji Burger 2020 (przedłużona obserwacja) przedstawiono wyniki jakości życia; # w skali od 0 do 5, gdzie 0 wskazuje brak objawów, a wyższe objawy wskazują większą niesprawność.

Tab. 101. Krytyczna ocena badania Alliance.

Alliance					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label*	219 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	Dorośli chorzy w wieku powyżej 65 lat z wcześniej nieleczoną CLL kwalifikujący się do leczenia zgodnie z kryteriami IWCLL (mediana - 38 mies.)	IBR (420 mg**) N=182 IBR+R***, N=182 BR****, N=183	• przeżycie wolne od progresji (PFS)^ • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie ^^, • całkowita odpowiedź na leczenie ^^, • ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym^^^, • bezpieczeństwo	AOTMIT: IIA Jadad: 2
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• wiek ≥65 lat, • wcześniej nieleczona# CLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 r., • umiarkowane lub wysokie ryzyko wg skali Rai, • ECOG ≤2##, • całkowita liczba neutrofilii ≥1 000 komórek/μl, • aminotransferaza asparaginowa lub alaninowa ≤2,5xgórna granica • bilirubina ≤1,5xgórna granica, • klirens kreatyniny ≥40 ml/min • liczba płytek krwi ≥30 000/μl			• wirusowe zapalenie wątroby typu B określone przez dodatni poziom antygenu powierzchniowego lub rdzeniowego zapalenia wątroby typu B w obecności DNA wirusowego###, • stosowanie ogólnoustrojowych leków przeciwzakrzepowych (heparyna i warfaryna), • niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, niestabilna dławica piersiowa lub niekontrolowana arytmia, • HIV (jeśli nie są spełnione kryteria: liczba CD4≥350 komórek/m3 i niestosowanie zakazanych leków), • transformacja Richtera lub białaczka prolimfocytowa, • stosowanie prednizonu w dawce większej niż 20 mg dziennie lub odpowiadającej dawki kortykosteroidów, • niekontrolowana czynna infekcja ogólnoustrojowa wymagająca podania dożylnego antybiotyku, • alergia na mannitol, • nadwrażliwość na rytuksymab, • poważna operacja w ciągu 10 dni lub drobne zabiegi# w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania		
Komentarz:					
-					

IWCCL-International Workshop on CLL; CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; SLL- chłoniak z małych limfocytów; IBR-ibrutinib; R-rytuksymab; BR-bendamustyna+rytuksymab; CHB-chlorambucyl; *na podstawie danych na stronie clinicaltrial.gov; **do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności; ***ibrutinib (jak ibrutinib w monoterapii, podawany przed rytuksymabem w dniach kiedy oba leki przyjmowane są razem) + rytuksymab (375 mg/m² powierzchni ciała raz na tydzień zaczynając pierwszego dnia 2 cyklu i następnie pierwszego dnia cykli 3-6; **** 6 28-dniowych cykli bendamustyny (w dawce 90 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego cyklu) i rytuksymabu (w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w dzień poprzedzający 1. dzień 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała w 1. dnia cykli 2-6); według uznania badacza, dawka bendamustyny w 1 cyklu mogła wynosić 70 mg/m² powierzchni ciała; ^ zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do pierwszej progresji (zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IWCCL) lub zgonu bez względu na przyczynę; ^^tomografia komputerowa i badanie fizykalne; ^^^poprowadzono w 9 cyklu z użyciem standardowego testu przepływowego, który jest w stanie wykryć 1 komórkę guza na 10 000 komórek; #z wyjątkiem steroidów paliatywnie lub leczenia autoimmunologicznych powikłań CLL rytuksymabem lub steroidami; leczenie rytuksymabem i (lub) kortykosteroidami w dużych dawkach w przypadku powikłań autoimmunologicznych CLL musiało być ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją; sterydy paliatywne musiały być w dawce nie większej niż 20 mg/dobę prednizonu lub równoważnego kortykosteroidu w czasie rejestracji; ##w skali od 0 do 5, gdzie 0 wskazuje brak objawów, a wyższe objawy wskazują większą niesprawność; ###pacjenci z dodatni poziomem antygenu rdzeniowego bez obecności DNA wirusowego mogą uczestniczyć w badaniu, ale muszą mieć okresowe badania prowadzone przez lekarza prowadzącego; &np.: chirurgia dentystryczna, biopsja skóry, aspiracja stawu.

Tab. 102. Krytyczna ocena badania CLL11.

CLL11					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label	269 ośrodków w 26 krajach*	Dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z wcześniej nieleczoną, wymagającą leczenia CLL (stopień C w skali Bineta lub obecność objawów) (mediana: publikacja Goede 2014 - 23 mies., abstrakt Goede 2018 - 62,5 mies.)	CHB (0,5 mg/kg**), N=118 CHB (0,5 mg/kg \$)+OBI***, N=238/333# CHB (0,5 mg/kg \$)+R^, N=233/330#	• przeżycie wolne od progresji (PFS)^^, • odpowiedź na leczenie^^^, • ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym, • przeżycie wolne od zdarzeń, • czas do nowego leczenia, • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, • bezpieczeństwo	AQMTIT: IIA Jadad: 2
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• wiek ≥18 lat, • udokumentowana wcześniej nieleczona, wymagająca leczenia CLL z pozytywną ekspresją antygenu CD20 (CD20+), • CIRS>6 i/lub klirens kreatyniny <70 ml/min, • liczba neutrofilii ≥1,5*10⁹/l i liczba płytek krwi ≥75*10⁹/l, jeśli nie wystąpiła cytopenia spowodowana chorobą podstawową, tj. nie ma dodatkowych dowodów na dysfunkcję szpiku kostnego, • oczekiwana długość życia >6 miesięcy, • pisemna zgoda i przestrzeganie protokołu			• stosowanie innej terapii CLL, • transformacja Richtera (transformacja CLL w agresywnego chłoniaka nieziarnicznego), • CIRS=4 dla co najmniej jednego organu, z wykluczeniem oczu, uszu, nosa, gardła i krtani, • nieprawidłowe funkcjonowanie nerek: klirens kreatyniny <30 ml/min, • nieodpowiednia czynność wątroby, • występowanie w przeszłości innych nowotworów złośliwych, które mogą mieć wpływ na zgodność z protokołem i interpretację wyników, • aktywna infekcja bakteryjna, wirusowa lub grzybicza wymagająca leczenia systemowego, • zakażenie HIV lub HTLV, • dodatni wynik serologiczny w kierunku zapalenia wątroby#,		

CLL11	
	- wystąpienie w przeszłości ciężkiej alergii lub reakcji anafilaktycznej na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne; wrażliwość lub alergia na produkty pochodzenia mysiego, - nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze, - kobiety w ciąży lub karmiące piersią, - kobiety i mężczyźni płodni, z wyjątkiem: 1) osób po sterylizacji chirurgicznej lub ≥ 2 lata po wystąpieniu menopauzy, 2) stosowania wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych w trakcie leczenia oraz przez 12 miesięcy od zakończenia leczenia przeciwciałami u kobiet i 6 miesięcy po zakończeniu leczenia chlorambucylem u mężczyzn, - szczepienie (żywą szczepionką) minimum 28 dni przed randomizacją
Komentarz:	
-	

*wg danych z suplementu; w publikacji podano, że pacjentów kwalifikowano do badania w 189 ośrodkach w 26 krajach: Wielkiej Brytanii, Holandii, Rumunii, Bułgarii, Chorwacji, Estonii, Włoszech, Czechach, Francji, Rosji, Danii, Hiszpanii, Egipcie, Niemczech, Austrii, Szwajcarii, Kandy, Meksyku, Stanach Zjednoczonych, Brazylii, Argentynie, Hong Kongu, Chinach, Tajlandii, Australii, Nowej Zelandii i na Słowacji; **chlorambucyl podawany w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (łącznie 6 cykli); ***OBI dożylnie w dawce 1000 mg w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. każdego 28-dniowego cyklu (cykle 2-6), po zmianie protokołu pierwszy wlew obinutuzumabu podano w okresie dwóch dni; ^ RIT dożylnie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała raz 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia cykli 2-6); #w badaniu CLL22 przeprowadzono 2 etapy randomizacji (badanie dwuetapowe), w pierwszej chorych randomizowano do CHB, CHB+OBI i CHB+R (w stosunku 1:2:2), w 2 randomizowano chorych do CHB+OBI i CHB+R (w stosunku 1:1); ^^PFS zgodnie z oceną badacza i w ocenie niezależnej komisji; ^^zgodnie z wytycznymi iwCLL; #pacjenci z dodatnim wynikiem serologicznym w kierunku zapalenia wątroby typu B mogli zostać włączeni do badania, jeśli DNA wirusa zapalenia wątroby typu B nie było wykrywalne, pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C byli wykluczani z badania jeśli wynik obecności RNA nie był negatywny.

BADANIA WTÓRNE

Tab. 103. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ball 2020.

Ball 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	chorzy z nowotworami B-komórkowymi	ibrutinib, inne terapie stosowane w nowotworach B-komórkowych, placebo	częstość występowania infekcji związanych z leczeniem
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Embase, Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, European Union Clinical Trials Register i Clinical Trials.gov z datą odcięcia do 15 stycznia 2019 r.		Do przeglądu włączono 7 badań RCT, w tym badanie RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w niniejszym przeglądzie.		

Tab. 104. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2020.

CADTH 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny	randomizowane badania kliniczne	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną CLL/SLL niekwalifikujących się do stosowania terapii opartej na fludarabinie	ibrutinib, chlorambucyl, chlorambucyl+obinutuzumab, bendamustyna	- OS, - PFS, - ogólna odpowiedź na leczenie. - jakość życia, - zdarzenia niepożądane / ciężkie zdarzenia niepożądane, - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
OVID, MEDLINE, EMBASE, PubMed, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>			Do przeglądu włączono 1 badanie RCT spełniające kryteria włączenia (badanie RESONATE-2).	

SLL - chłoniak z małych limfocytów.

Tab. 105. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Caldeira 2019.

Caldeira 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	CLL, MCL, WM	ibrutinib, grupą kontrolną (placebo, brak leczenia, standardowa opieka, interwencje niefarmakologiczne, terapia aktywna	częstość występowania nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i Clinical Trials.gov z datą odcięcia do grudnia 2018 r.			Do przeglądu włączono 8 badań RCT, w tym badania RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w niniejszym przeglądzie.	

MCL - chłoniak z komórek płaszczu (ang. *mantle-cell lymphoma*), WM - makroglobulinemia Waldenströma (ang. *Waldenstrom's macroglobulinemia*).

Tab. 106. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Davids 2020.

Davids 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	badania kliniczne fazy I-IV	chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką niekwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie	akalabutyrib, inne terapie stosowane w I linii CLL, w tym: ibrutynib, chlorambucyl+obinutuzumab, bedmaustyna+rytuksymab	- PFS, - OS
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia do 19 sierpnia 2019 r.		Do przeglądu włączono 8 badań klinicznych, w tym badania RESONATE-2, Alliance i CLL11 uwzględnione w niniejszej analizie.		

Tab. 107. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Farooqui 2015.

Farooqui 2015				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny	badania kliniczne fazy II i III	chorzy z wcześniej nieleczoną lub opomą/nawrotową CLL	ibrutynib, idelalizyb, entospletynib, wenetoklaks, lenalidomid, obinutuzumab, ofatumumab	- OS, - PFS, - odpowiedź na leczenie, - zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, Embase, Web of Science i Clinical Trials.gov z datą odcięcia do 23 września 2019 r. (aktualizacja)		Do przeglądu włączono 36 badań: 17 badań u chorych wcześniej nieleczonych (w tym badanie RESONATE-2), 14 u chorych z chorobą opomą/nawrotową (R/R) i 5 obejmujących chorych nieleczonych i z R/R.		

Tab. 108. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Leong 2016.

Leong 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT, badania jednoramienne i badania obserwacyjne	chorzy z wcześniej nieleczoną/nieleczonym CLL/SLL, MCL lub WM lub chorobą opomą/nawrotową	ibrutynib, chlorambucyl, ofatumumab, temsirolimus, placebo	migotanie przedsionków

Leong 2016	
Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Włączone badania
MEDLINE i EMBASE; przeszukiwano również materiały konferencyjne	Do przeglądu włączono 20 badań, w tym 4 badania RCT, 10 badań II fazy i 6 badań obserwacyjnych (1 prospektywne kohortowe i 5 retrospektywnych kohortowych).

Tab. 109. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Sardar 2019.

Sardar 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny	prospektywne badania kliniczne	chorzy z CLL/SLL	ibrutynib	- PFS, - OS, - ogólna odpowiedź na leczenie - CR
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Pub Med/Medline, Elsevier/Embase, Elsevier/Scopus, Wiley/Cochrane Library, Thomas Reuters/Web of Science, EBSCO/CINAHL i ClinicalTrials.gov z datą odcięcia do 8 maja 2018 r.			Zidentyfikowano łącznie 16 badań, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu.	

SLL - chłoniak z małych limfocytów.

Tab. 110. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Vidal 2016.

Vidal 2016				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	chorzy z CLL/SLL ze szczególnym naciskiem na pacjentów w złym stanie zdrowia (<i>unfit</i>)	chlorambucyl, inne terapie	- OS, - PFS, - jakość życia, - odpowiedź na leczenie, - toksyczność
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
The Cochrane Central Register of Controlled Trials (wydanie 3, 2015), Pubmed (1966-marzec 2015); dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne <i>American Society of Clinical Oncology Annual Meeting</i> (1995-2015), <i>the American Society of Hematology</i> (1995-2014) i <i>the European Hematology Association</i> (2002-			Ostatecznie do przeglądu włączono 18 badań, z czego 15 badań uwzględniono w analizie ilościowej (metaanaliza), w tym badanie RESONATE-2 (na podstawie publikacji Burger 2015).	

Vidal 2016
2015) oraz baz danych trwających badań klinicznych

Tab. 111. Krytyczna ocena opracowania Wang 2020.

Wang 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	chorzy z nowotworami B-komórkowymi	ibrutinib, inne leki, placebo	- krwawienie całkowite* - duże krwawienie**
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PUBMED, EMBASE, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i ClinicalTrials.gov z data odcięcia od stycznia 2000 r. do lutego 2020 r		Do przeglądu włączono 11 badań (w tym badania RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w niniejszej analizie): 9 w postaci publikacji pełnotekstowych i 2 w postaci abstraktów konferencyjnych.		

*krwawienie całkowite zdefiniowano jako epizody krwawienia wszystkich stopni; **jako krwawienie duże uwzględniono: każde krwotoczne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w postaci krwawienia dowolnego stopnia; krwotok do ośrodkowego układu nerwowego/krwiak dowolnego stopnia, wszystkie zdarzenia krwotoczne wymagające transfuzji czerwonych krwinek.

Tab. 112. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Xu 2018.

Xu 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	prospektywne badania interwencyjne (RCT, non-RCT, jednoramienne)	chorzy z CLL, SLL lub chłoniakiem drobnokomórkowym	ibrutinib, bendamustynę, BR, CHB+OBI/ofatumumab/rytuksymab, FCR, fludarabina, fludarabina +cyklofosamid	- OS, - PFS, - przerwanie leczenia ogólnie, - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE (via PubMed), Medline In-Process (via PubMed), Embase, Embase In-Process, the Cochrane Collection Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) the Database of Abstracts of Reviewsof Effects z data odcięcia do 19 października 2015 r. (aktualizacja w kwietniu 2017 r.).		Do przeglądu włączono 5 badań RCT (21 publikacji) w populacji chorych z CLL niekwalifikujących się do pełnej dawki fludarabiny (w tym badanie RESONATE-2) oraz 10 badań RCT (44 publikacje), w których stosowano schemat oparty na fludarabinie lub przeprowadzonych w populacji chorych niekwalifikujących się leczenia fludarabiną.		

Tab. 113. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Yun 2017.

Yun 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	dorosłych chorych z CLL, SLL, MCL lub WM.	ibrutynib, chlorambucyl, ofatumumab, temsirolimus, BR	zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, EMBASE, Cochrane Database z datą odcięcia do 15 maja 2016 r.; dodatkowo przeszukiwano również materiały konferencyjne		Do przeglądu włączono 4 badania, w tym badanie RESONATE-2 uwzględnione w niniejszym przeglądzie.		

Tab. 114. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhou 2019.

Zhou 2019.				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne i obserwacyjne	chorzy z CLL	ibrutynib,	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
Cochrane Central, EMBASE, MEDLINE (PubMed) i Clinical Trials.com.; dodatkowo przeszukiwano również referencje odnalezionych publikacji		Ostatecznie włączono 5 badań, w tym badania RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w niniejszej analizie.		

13.14 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 115. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie brakuje refundowanych technologii opcjonalnych,	2.2, 3, 4, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.10	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3, 13.2	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 13.3	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiające wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w	Bibliografia, w tekście	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?		

Spis rysunków

Ryc. 1. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).	16
Ryc. 2. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCIE SEER).	17
Ryc. 3. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica 2019) oraz w latach 2019-2023 (dane ekstrapolowane).	18
Ryc. 4. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2018-2023 w Polsce.	20
Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2023 w Polsce.	20
Ryc. 6. Trendy zachorowalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 19980-2010 w wybranych grupach wiekowych.	22
Ryc. 7. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.	23
Ryc. 8. Schemat porównania pośredniego IBR z CHB+OBI.	45
Ryc. 9 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla ibrutinibu (diagram QUOROM/PRISMA).	46
Ryc. 10. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Alliance (OR).	65
Ryc. 11. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Alliance (RD).	65
Ryc. 12. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu RESONATE-2 (OR).	66
Ryc. 13. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu RESONATE-2 (RD).	66
Ryc. 14. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CLL11 (OR).	66
Ryc. 15. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CLL11 (RD).	67
Ryc. 16. Schemat porównania pośredniego IBR z CHB+OBI.	69
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby.	73
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji po 2 latach (OR).	74
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji po 2 latach (RD).	74
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby - subpopulacja chory z delecją 17p.	75
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby - subpopulacja chory bez mutacji IGHV.	76
Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie całkowite (OR).	77
Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie całkowite (RD).	77

Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Odpowiedź na leczenie (OR).	77
Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Odpowiedź na leczenie (RD).	78
Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji choroby.	81
Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji po 5 latach (OR).	82
Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji po 5 latach (RD).	82
Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji choroby - subpopulacja chory bez mutacji IGHV.	83
Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite po 5 latach (OR).	84
Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite po 5 latach (RD).	84
Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (OR).	87
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 1 (RD).	88
Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (OR).	88
Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie, cz. 2 (RD).	89
Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Poprawa parametrów hematologicznych (OR).	90
Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Poprawa parametrów hematologicznych (RD).	90
Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Jakość życia (OR).	91
Ryc. 39. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Jakość życia (RD).	92
Ryc. 40. Schemat metaanalizy sieciowej*.....	97
Ryc. 41. Schemat porównania pośredniego IBR z CHB+OBI.	99
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Zgony (OR).	103
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Zgony (RD).	103
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Nowotwory wtórne (OR).	104
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Nowotwory wtórne (RD).	104
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (OR).	106
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (RD).	107

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (OR).....	108
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (RD).	109
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (OR).....	112
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.1 (RD).....	113
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (OR).	114
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz.2 (RD).	115
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 1 (OR).	118
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 1 (RD)	119
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 2 (OR).....	120
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane -infekcje stopnia ≥ 3 , cz. 2 (RD)	121
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz.1 (OR).	125
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz. 1 (RD).....	126
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz.2 (OR).	127
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia, cz.2 (RD).	128
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 1 (OR).	130
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 1 (RD).	131
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 2 (OR).	132
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , cz. 2 (RD).	133
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Ciężkie zdarzenie niepożądane (OR).....	135
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Ciężkie zdarzenie niepożądane (RD).	136
Ryc. 68. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI (diagram QUOROM/PRISMA).....	182

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	14
Tab. 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica 2019).	17
Tab. 3. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczkę limfatyczną w populacji dorosłych chorych (wiek ≥15 lat) w latach 1999-2017 w Polsce (KRN).	19
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 26.01.2021 r.	29
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 26.01.2021 r.	31
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 26.01.2021 r.	32
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 26.01.2021 r.	33
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	50
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.	51
Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	53
Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	54
Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	55
Tab. 14. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy.	59
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	62
Tab. 16. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania Alliance oraz przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu RESONATE-2 i badaniu CLL11.	64
Tab. 17. Chorzy, którzy nie ukończyli badania Alliance.	65
Tab. 18. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu RESONATE-2.	65
Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu CLL11.	66
Tab. 20. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 05.02.2021 r.	68
Tab. 21. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 05.02.2021 r.	68
Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Alliance - przeżycie wolne od progresji choroby.	71
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Alliance - przeżycie całkowite.	71

Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Alliance - odpowiedź na leczenie	72
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji choroby.	73
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji po 2 latach.	74
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych.	75
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Przeżycie całkowite.	76
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu Alliance: IBR vs BR. Odpowiedź na leczenie.	77
Tab. 30. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - przeżycie wolne od progresji.	79
Tab. 31. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - przeżycie całkowite. ...	79
Tab. 32. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - odpowiedź na leczenie.	79
Tab. 33. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - trwała poprawa hematologiczna.	80
Tab. 34. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu RESONATE-2 - jakość życia, cz.1.....	80
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji choroby.	81
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji po 5 latach.	82
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych.....	83
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite. ..	84
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite po 5 latach.	84
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Przeżycie całkowite - analiza w subpopulacjach chorych.	85
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Odpowiedź na leczenie.	86
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Poprawa parametrów hematologicznych (liczby płytek krwi, hemoglobiny, liczby neutrofilii).	89
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Jakość życia.	91
Tab. 44. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI.	93
Tab. 45. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI -cd.	93
Tab. 46. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Przeżycie wolne od progresji choroby.	95
Tab. 47. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Przeżycie całkowite.	95

Tab. 48. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Ogólna odpowiedź na leczenie.....	96
Tab. 49. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Całkowita odpowiedź na leczenie.	96
Tab. 50. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Całkowita odpowiedź na leczenie.	96
.....	98
Tab. 52. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR.	100
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Zgony.	103
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Nowotwory wtórne.	104
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	105
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	110
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Alliance: IBR vs BR. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane - infekcje stopnia ≥ 3	116
Tab. 58. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2*: IBR vs CHB.	122
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zgony.	123
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.	124
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	129
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RESONATE-2: IBR vs CHB. Ciężkie zdarzenie niepożądane.	134
Tab. 63. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Zgony.	136
Tab. 64. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia.	138
Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	138
Tab. 66. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs CHB+OBI. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	139
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zgony.	140
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Biegunka.	140
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zmęczenie.	141
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Kaszel.	141

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Nudności.	141
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Obrzęk obwodowy.....	142
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Ból stawów.....	142
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Neutropenia.	143
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Wymioty.	143
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Neutropenia.	143
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Anemia.	144
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Trombocytonia.....	144
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zapalenie płuc.	145
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Gorączka neutropeniczna.....	145
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Zapalenie płuc.	146
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs CHB+OBI. Rak podstawnokomórkowy.....	146
Tab. 83. Charakterystyka badań efektywności praktycznej.	148
Tab. 84. Charakterystyka chorych w badaniu Cuneo 2020.	149
Tab. 85. Charakterystyka chorych w badaniu Mato 2018 w porównaniu z charakterystyką z badania RESONATE-2.	151
Tab. 86. Zdarzenia niepożądane w badaniu Mato 2018.	151
Tab. 87. Wyniki badania Ujjani 2020.	153
Tab. 88. Ocena jakości badań wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).....	155
Tab. 89. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinibu.	158
Tab. 90. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib.	160
Tab. 91. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla ibrutinibu. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w trakcie trwania badania RESONATE-2 (publikacja Burger 2020).178	
Tab. 92. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 26.01.2021 r.	179

Tab. 93. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy EMBASE (<i>Elsevier</i>); dane na dzień 26.01.2021 r.	180
Tab. 94. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 26.01.2021 r.	181
Tab. 95. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	183
Tab. 96. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2, cd.....	184
Tab. 97. Arkusz oceny badania wg Jadad.	187
Tab. 98. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	189
Tab. 99. Spis badań włączonych do przeglądu.	198
Tab. 100. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	204
Tab. 101. Krytyczna ocena badania RESONATE-2.	208
Tab. 102. Krytyczna ocena badania Alliance.	209
Tab. 103. Krytyczna ocena badania CLL11.	210
Tab. 104. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Ball 2020.	211
Tab. 105. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2020.	212
Tab. 106. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Caldeira 2019.	212
Tab. 107. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Davids 2020.	213
Tab. 108. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Farooqui 2015.	213
Tab. 109. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Leong 2016.	213
Tab. 110. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Sardar 2019.	214
Tab. 111. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Vidal 2016.	214
Tab. 112. Krytyczna ocena opracowania Wang 2020.	215
Tab. 113. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Xu 2018.	215
Tab. 114. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Yun 2017.	216
Tab. 116. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhou 2019.	216
Tab. 117. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	217

Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Imbruvica 2019** Analiza weryfikacyjna. dla produktu Imbruvica (ibrutinib). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 07.12.2020 r.]
- Bernert 2009** Bernert S., Fernández A., Haro J.M. i wsp. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three european countries. *Value in Health* 2009; 12 (5): 750-758.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- Burger 2015** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ. Ibru-tinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2425-2437.
- Burger 2018a** Burger J., Barr P., Robak T. et. al. Ibrutinib for first-line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): A 4-year experience from the Resonate-2 study. *HemaSphere* 2018 2 Supplement 2 (123-124).
- Burger 2018b** Burger, J., A. Tedeschi, et al., Five-Year Follow-Up After Ibrutinib Therapy for First-Line Treatment of Chronic lymphocytic leukemia. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2019, 19 Supplement 1 (S274).
- Burger 2020** Burger JA, Barr PM, Robak T et. al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study, *Leukemia*, 2020, 34:787-798.
- BSH 2018** Schuh A. H., Parry-Jones N., Appleby N., et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline, *Br J Haematol*, 2018, 182(3), 344-359.
- ESMO 2020** Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia> [dostęp: 01.12.2020 r.]
- FACIT Overview** The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. <https://www.facit.org/measures/FACIT-F> [dostęp: 10.02.2021 r.]
- FDA 2016** Food and Drug Administration (FDA). Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from January - March 2016. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-march-2016> [dostęp: 04.01.2021r.]
- FDA 2017** Food and Drug Administration (FDA). October - December 2016 Report |

	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda [dostęp: 04.01.2021r.]
FDA 2018	Food and Drug Administration (FDA). July - September 2017 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 04.01.2021r.]
Follows 2016	Follows, G., K. Fischer, et al., An updated survival analysis from the CLL11 study in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with obinutuzumab or rituximab in combination with chlorambucil versus chlorambucil alone. <i>British journal of haematology</i> , 2016, 173 Supplement 1 (95).
GLOBOCAN 2018	World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. Leukemia. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf [dostęp: 09.12.2020 r.]
Goede 2014	Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2014, 370(12): 1101-1110.
Goede 2015a	Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. <i>Leukemia</i> , 2015, 29(7): 1602-1604.
Goede 2015b	Goede, V., K. Fischer, et al., Updated survival analysis from the CLL11 study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> , 2015, 126 :23 (1733).
Goede 2018	Goede, V., K. Fischer, et al., Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: Final survival analysis of the CLL11 study. <i>HemaSphere</i> , 2018, 2, 30.
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
IHiT	Intytu Hematologii i Transfuzjologii. Chłoniak z małych limfocytów B. http://bip.ihit.waw.pl/chloniak-z-malych-limfocytow-B.html [dostęp: 10.02.2021 r.]
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). http://www.healthdata.org/gbd [dostęp: 07.12.2020 r.]
Jada 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 07.12.2020 r.]
NICE 2020	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i> (NICE). First-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia. https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/leukaemia#path=view%3A/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/lymphoid-leukaemia.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-chronic-lymphocytic-leukaemia [dostęp: 09.02.2020 r.]

NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2021 - September 28, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [dostęp: 01.12.2020 r.]
NCI 2020	National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610 [dostęp: 01.12.2020 r.]
NCI CLL/SLL	National Cancer Institute. Definition of CLL/SLL. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ctl-sll [dostęp: 10.02.2021 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html [dostęp: 08.12.2020 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r [dostęp: 16.03.2021 r.]
Orphanet CLL	Orphanet. Przewlekła białaczka limfocytrana B-komórkowa (B-CLL). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=67038 [dostęp: 08.12.2020 r.]
PTHiT i PALG-CLL 2016	Robak T., Hus I., et al., Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL, Acta Haematologica Polonica, 2016, 47, 169-183.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 27.11.2020 r.]
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.
Raport Biała Księga 2017	Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf [dostęp: 08.12.2020 r.]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 05.02.2021 r.]
Sant 2010	Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic

- malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-3734.
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005 Aug; 14(6): 1523-32.
- Wołowiec 2013** Wołowiec D., Korycka-Wołowiec A., Przewlekła białaczka limfocytowa słowgo – kim są chorzy i jak ich leczyć? *Hematologia* 2013; 4, 2: 85-96. <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/33861/34391> [dostęp: 08.12.2020 r.]
- WHO DALY** World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158> [dostęp: 07.12.2020 r.]